



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77454 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 239/46 (2006.01)

A61K 31/513

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 239/557 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-ЗАМІЩЕНІ ГІДРОКСИПІРИМІДИНОН КАРБОКСАМІДНІ ІНГІБІТОРИ ВІЛ ІНТЕГРАЗИ

1

2

(21) 20040503960

(22) 21.10.2002

(24) 15.12.2006

(86) РСТ/GB02/04753, 21.10.2002

(31) 60/339,568

(32) 26.10.2001

(33) IT

(31) 60/362,191

(32) 06.03.2002

(33) IT

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

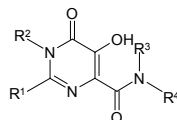
(72) Крешенці Бенедетта, IT, Гарделлі Крістіна, IT, Муралья Естер, IT, Ніці Емануела, IT, Орвьєто Федеріка, IT, Паче Паола, IT, Пескаторе Джованна, IT, Петроккі Алессія, IT, Пома Марко, IT, Роулі Майкл, IT, Скарпеллі Ріта, IT, Сумма Вінченцо, IT (73) ІСТИТУТО ДІ РІЧЕРКЕ ДІ БІОЛОДЖІА МОЛЕКОЛАРЕ П. АНДЖЕЛЕТТИ СПА, IT

(56) WO, 00/51999, A1, 2000

WO, 02/06246, A1, 2002

WO, 01/85700, A2, 2001

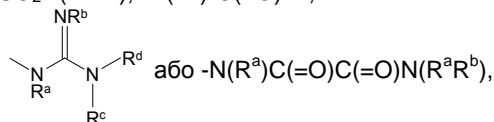
(57) 1. Сполука формули (I):



(I),

де R<sup>1</sup> являє собою

(1) -H,

(2) -C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)R<sup>b</sup>,(3) -R<sup>k</sup>,(4) -C<sub>1-6</sub>алкіл-R<sup>k</sup>, де:(i) алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(=O)-C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C<sub>2-6</sub>алкіл-OH за умови,

(13) C2

(11) 77454

(19) UA

що -ОН не приєднаний до вуглецю в альфа-положенні до  $N(R^a)$ ; і

(ii) алкіл необов'язково є монозаміщеним  $-R^s$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл- $R^s$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-6}$ алкіл- $R^s$ ,  $-N(R^a)-C_{0-6}$ алкіл- $R^s$ ,  $-O-C_{0-6}$ алкіл- $R^s$ , або  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-6}$ алкіл- $R^s$ ; де  $R^s$  являє собою

(а) арил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -ОН,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, метилендіокс, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, або арил;

(б) 4-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(=O)-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ , оксо, арил, або  $C_{1-6}$ алкіларил; або

(с) 5-7-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, оксо або арил;

(5)  $-C_{0-6}$ алкіл- $O-C_{0-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(6)  $-C_{0-6}$ алкіл- $S(O)_n-C_{0-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(7)  $-O-C_{1-6}$ алкіл- $OR^k$ ,

(8)  $-O-C_{1-6}$ алкіл- $O-C_{1-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(9)  $-O-C_{1-6}$ алкіл- $S(O)_nR^k$ ,

(10)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)-R^k$ ,

(11)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)-C_{1-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(12)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)-C_{1-6}$ алкіл- $OR^k$ ,

(13)  $-C_{0-6}$ алкіл- $C(=O)-R^k$ ,

(14)  $-C_{0-6}$ алкіл- $C(=O)N(R^a)-C_{0-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(15)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)C(=O)-C_{0-6}$ алкіл- $R^k$ ,

(16)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)C(=O)-O-C_{0-6}$ алкіл- $R^k$  або

(17)  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^a)C(=O)C(=O)R^k$ ;

$R^2$  являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою

(1) галоген,

(2) -ОН,

(3) -CN,

(4)  $-O-C_{1-6}$ алкіл,

(5)  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,

(6)  $-C(=O)R^a$ ,

(7)  $-CO_2R^a$ ,

(8)  $-SR^a$ ,

(9)  $-S(=O)R^a$ ,

(10)  $-N(R^aR^b)$ ,

(11)  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(12)  $-N(R^a)-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл- $N(R^bR^c)$ ,

(13)  $-SO_2R^a$ ,

(14)  $-N(R^a)SO_2R^k$ ,

(15)  $-SO_2N(R^aR^b)$ ,

(16)  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ,

(17)  $-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(18) арил, де арил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^aR^b)$  або  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений 5- або

6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл, оксо або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або

(19) 5-8-членний моноциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл, оксо, феніл або нафтил;

за умови, що жоден з наступних замісників не приєднаний до атома вуглецю в  $C_{1-6}$ алкілній групі, який приєднаний до кільцевого азоту: галоген, -ОН,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$  або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ;

$R^3$  являє собою -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;

$R^4$  являє собою

(1) H,

(2)  $C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -ОН,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-NO_2$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$  або  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,

(3)  $C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -ОН або  $-O-C_{1-4}$ алкіл, і який заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою:

(i)  $C_{3-8}$ циклоалкіл,

(ii) арил,

(iii) конденсований біциклічний карбоцикл, що складається з бензольного кільця, конденсованого з  $C_{5-7}$ циклоалкілом,

(iv) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

(v) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або

(vi) 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, де принаймні одне з кілець є ароматичним,

(4)  $C_{2-5}$ алкініл, необов'язково заміщений арилом,

(5)  $C_{3-8}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений арилом,

(6) арил,

(7) конденсований біциклічний карбоцикл, що складається з бензольного кільця, конденсованого з  $C_{5-7}$ циклоалкілом,

(8) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

(9) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або

(10) 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, де принаймні одне з кілець є ароматичним,

де кожний арил в (3) (ii) або арил в (4), (5) або (6), або кожний конденсований карбоцикл в (3) (iii), або конденсований карбоцикл в (7) необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>алкіл-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, арил, -C<sub>1-6</sub>алкіл-арил, -O-арил або -C<sub>0-6</sub>алкіл-het, де het являє собою 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, і het необов'язково є конденсованим з бензолним кільцем і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо або -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; кожне насичене гетероциклічне кільце в (3) (iv) або кожне насичене гетероциклічне кільце в (8) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо, арил або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і кожне гетероароматичне кільце в (3) (v) або гетероароматичне кільце в (9) або кожний конденсований біциклічний гетероцикл в (3) (vi) або конденсований біциклічний гетероцикл в (10) необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо, арил або -C<sub>1-6</sub>алкіларил; або, альтернативно, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> разом з N, до якого обидва вони приєднані, утворюють C<sub>3-7</sub>азациклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл або оксо; кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>k</sup> являє собою карбоцикл або гетероцикл, де карбоцикл або гетероцикл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою

- (1) галоген,
- (2) -OH,
- (3) -CN,
- (4) -C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
- (5) -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
- (6) -NO<sub>2</sub>,
- (7) оксо,

- (8) -C(=O)R<sup>a</sup>,
  - (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
  - (10) -SR<sup>a</sup>,
  - (11) -S(=O)R<sup>a</sup>,
  - (12) -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
  - (13) -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
  - (14) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
  - (15) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,
  - (16) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
  - (17) -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
  - (18) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,
  - (19) -R<sup>m</sup>,
  - (20) -C<sub>1-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>, деалкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
  - (21) -C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (22) -C<sub>0-6</sub>алкіл-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (23) -C<sub>0-6</sub>алкіл-S-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (24) -C<sub>0-6</sub>алкіл-C(=O)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (25) -C(=O)-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (26) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (27) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)-R<sup>m</sup>,
  - (28) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>, де алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
  - (29) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-N(R<sup>b</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (30) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (31) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-N(R<sup>b</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
  - (32) -C(=O)-C(=O)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
  - (33) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> або
  - (34) -C(=O)-C(=O)R<sup>m</sup>;
- карбоцикл в R<sup>k</sup> являє собою (i) C<sub>3-8</sub>моноциклічне, насичене або ненасичене кільце, (ii) C<sub>7-12</sub>біциклічну кільцеву систему або (iii) C<sub>11-16</sub>трициклічну кільцеву систему, де кожне кільце в (ii) або (iii) є незалежним або конденсованим з іншим кільцем або кільцями, і кожне кільце є насиченим або ненасиченим; моноциклічне кільце, біциклічна кільцева система або трициклічна кільцева система містять від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з N, O і S, і доповнюючий залишок з атомів вуглецю; і де будь-який один або декілька з гетероатомів азоту і сірки необов'язково є окисленими, і будь-який один або декілька з гетероатомів азоту необов'язково є кватернізованими; кожний R<sup>m</sup> незалежно являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл; арил; 5-8-членний моноциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або 9-10-членний біциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим, і містить від 1 до 4 гете-

роатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де будь-який один або декілька з гетероатомів азоту і сірки в гетероциклі або біциклічному гетероциклі необов'язково є окисленими, і будь-який один або декілька з гетероатомів азоту необов'язково є кватернізованими; і де

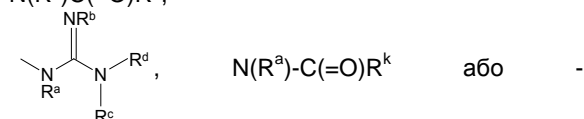
циклоалкіл або арил, визначені для  $R^m$ , необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений  $-O-C_{1-4}$ алкілом,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-N(R^aR^b)$ , арил або  $-C_{1-6}$ алкіларил, і моноциклічний або біциклічний гетероцикл, визначений для  $R^m$ , необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, оксо, арил,  $-C_{1-6}$ алкіларил,  $-C(=O)$ -арил,  $-CO_2$ -арил,  $-CO_2-C_{1-6}$ алкіларил, 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і кожний n незалежно являє собою ціле число, що дорівнює нулю, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де  $R^1$  являє собою:

(1) -H,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^bR^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,



$N(R^a)C(=O)C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-R^k$ ,

(4)  $-C_{1-4}$ алкіл- $R^k$ , де:

(i) алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^bR^c)$  або  $-N(R^a)-C_{2-4}$ алкіл-OH; і

(ii) алкіл необов'язково є монозаміщеним замісником  $-R^s$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ ,  $-N(R^a)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл- $R^s$  або  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ ; де  $R^s$  являє собою

(a) арил, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл, метилendioкси, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, або феніл;

(b) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл, оксо або феніл; або

(c) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ , оксо або феніл; або

(5)  $-(CH_2)_{0-3}-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{0-3}-R^k$ , або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 2, де  $R^1$  являє собою:

(1) -H,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або  $-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-R^k$ ,

(4)  $-(CH_2)_{1-4}-R^k$ , де:

(i) фрагмент  $-(CH_2)_{1-4}$  необов'язково заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл або  $-N(R^aR^b)$ , і

(ii) фрагмент  $-(CH_2)_{1-4}$  необов'язково є монозаміщеним замісником  $-R^s$  або  $-N(R^a)-(CH_2)_{1-2}-R^s$ , де  $R^s$  являє собою

(a) феніл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл або  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл;

(b) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл або  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл; або

(c) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$  або  $-CO_2R^a$ ,

(5)  $-C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(6)  $-C(CH_3)_2N(R^a)C(=O)R^b$ ,

(7)  $-C(CH_3)_2N(R^a)C(=O)R^k$  або

(8)  $-C(CH_3)_2N(R^a)C(=O)C(=O)N(R^bR^c)$ ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де

$R^k$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл; арил, вибраний з фенілу і нафтилу; біциклічний карбоцикл, вибраний з інданілу і тетрагідронафтилу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; або біциклічний гетероцикл, який являє собою бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним насиченим або ненасиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

де циклоалкіл, арил, біциклічний карбоцикл, насичене гетероциклічне кільце, гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл необов'язково

заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою:

- (1) галоген,
- (2) -OH,
- (3) -CN,
- (4) -C<sub>1-4</sub>галогеналкіл,
- (5) -C<sub>1-4</sub>алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -OH, -CN, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
- (6) -O-C<sub>1-4</sub>галогеналкіл,
- (7) -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
- (8) -NO<sub>2</sub>,
- (9) оксо,
- (10) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (11) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (12) -SR<sup>a</sup>,
- (13) -S(=O)R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (15) -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (16) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (17) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,
- (18) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (18) -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (19) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,
- (20) -R<sup>m</sup>,
- (21) -C<sub>1-4</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,
- (22) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>m</sup>,
- (23) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>m</sup>,
- (24) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>m</sup>,
- (25) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>m</sup>,
- (26) -C(=O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>m</sup>,
- (27) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)-R<sup>m</sup> або
- (28) -C(=O)-C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>); і

кожний R<sup>m</sup> незалежно являє собою C<sub>3-7</sub>циклоалкіл; арил, вибраний з фенілу і нафтилу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де будь-який N необов'язково окислений з утворенням N-оксиду; або біциклічний гетероцикл, який являє собою бензолъне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним, насиченим або ненасиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S; де циклоалкіл або арил, визначені в R<sup>m</sup>, необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), феніл або -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-феніл; насичене гетероциклічне кільце, визначене в R<sup>m</sup>, необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл, необов'язково заміщений -O-C<sub>1-4</sub>алкілом, -C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, оксо, феніл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-феніл, -C(=O)феніл, -CO<sub>2</sub>-феніл, -CO<sub>2</sub>-

(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>феніл, 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і

гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл, визначені в R<sup>m</sup> необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>галогеналкіл, оксо, феніл або -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-феніл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де

R<sup>2</sup> являє собою метил;

R<sup>3</sup> являє собою H або метил;

R<sup>4</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -OH, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або феніл; і

кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являє собою H або -C<sub>1-4</sub>алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

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

- N-(2-етоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксibenзил)-2-{4-[(диметиламіно)метил]феніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-2-{4-[(диметиламіно)метил]феніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{4-[(діетиламіно)метил]феніл}-N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{4-[(діетиламіно)метил]феніл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{[(диметиламіно)(феніл)метил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-(1-бензилпіперидин-3-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
1-{3-[(диметиламіно)метил]бензил}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(2,3-диметоксибензил)-1-[2-(диметиламіно)етил]-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-(піридин-3-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N4-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-N2-(2-морфолін-4-ілетил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-[3-(піролідін-1-ілметил)бензил]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[3-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]бензил}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-{3-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]бензил}-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[2-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-{2-[(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил]бензил}-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-піролідін-2-іл-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N4-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-N2-(піридин-2-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[4-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(2-морфолін-4-ілетил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-(2,2-диметоксіетил)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-(2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[2-(4-бензоілпіперазин-1-іл)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-(N,N-диметилгліцил)піперидин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагідрокінолін-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіролідин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[(2S,4R)-4-(бензилокси)-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-(диметиламіно)-2-фенілетил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[(2S,4R)-1-бензоіл-4-гідроксипіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізобутил-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізопропіл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-(N,N-диметилгліцил)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіперазин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-(1-бензоіл-4-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-(циклопропілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(метилсульфоніл)піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(4-метилморфолін-3-іл)карбоніл]піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-(1,4-диметилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[(2S,4R)-1-ацетил-4-(бензилокси)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізонікотинілілпіролідин-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
2-[1-[(етиламіно)карбоніл]піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)карбоніл]піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S,4R)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-2-іл]-N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[1-(анілінокарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(4-етил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[(1-оксидопіридин-2-іл)карбоніл]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(4R)-3-ацетил-1,3-тіазолідін-4-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 7. Сполука за п. 1, або її фармацевтично прийнята сіль, де сполука вибрана з групи, що включає:  
 N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-метил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилтіоморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-[4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-[4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(3-ацетил-1,3-тіазолідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[1-(ацетиламіно)-1-метилетил]-N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-(2-етоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(4-ацетил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-метил-4-(піразин-2-ілкарбоніл)піперазин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-гідрокси-1-метил-N-[2-(метилтіо)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-{1-[(1H-імідазол-5-ілкарбоніл)аміно]-1-метилетил}-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[1-бензоіл-4-(піразин-2-ілкарбоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(4-бензоіл-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[4-(бензилокси)-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-гідрокси-N-(2-метоксибензил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-(4-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-[2-(диметиламіно)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(28)-1-ацетилпіролідін-2-іл]-N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-гідрокси-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-[1-(4-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]імідазо[2,1-b] [1,3]тіазол-6-карбоксамід;  
 2-[(2S,4S)-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-метил-4-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)карбоніл]піперазин-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-[(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбоніл]аміно)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-[4-[(4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил)аміно]карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамід;  
 2-(4-ацетил-1,2-диметилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піримідин-4-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піримідин-5-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-метил-1-[(1H-піразол-5-ілкарбоніл)аміно]етил}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-ацетил-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-[1-[4-[(4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил)аміно]карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]імідазо [2,1-b] [1,3]тіазол-6-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-бензоіл-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-(ізопропілсульфоніл)-1-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;



2-[1,2-диметил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпіролідін-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[(метилсульфоніл)ацетил]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-1-ацетил-4,4-дифторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-ацетил-4-етоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-{морфолін-4-іл(оксо)ацетил}аміно)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[(2S,4S)-1-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]піролідін-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{1-[(диметиламіно)сульфоніл]піролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-4-етокси-1-[(метиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4,4-дифторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[морфолін-4-іл(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл]-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-(4-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N1,N2,N2-триметилетандіамід;  
 2-[(2S)-1-ацетилпіролідін-2-іл]-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-2-[(2S,4S)-4-фтор-1-метилпіролідін-2-іл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S,4S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4-фторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-(4-{[(3-хлор-4-фторбензил)аміно]карбоніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метил етил]-N2, N2-диметилетандіамід.  
 8. Сполука за п. 7, яка являє собою N1-[1-(4-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамін або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 9. Сполука за п. 7, яка являє собою N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-{[(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбоніл]аміно}етил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 10. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід відноситься до N-заміщених 5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамідів і їх фармацевтично прийнятних солей, до їх синтезу і їх застосування як інгібіторів ферменту ВІЛ інтегрази. Сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можна використати для профілактики або лікування інфекції, викликані ВІЛ, і для лікування або відстрочки виникнення СНІДу.

Ретровірус, який називається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), являє собою етіологічний агент комплексного захворювання, яке включає прогресуюче руйнування імунної системи (синдром набутого імунодефіциту; СНІД) і руйнування

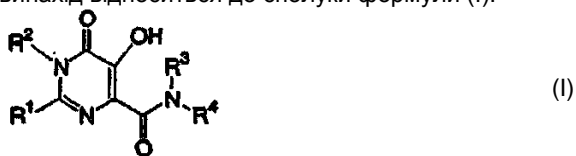
центральної і периферичної нервової системи. Даний вірус раніше був відомий як LAV, HTLV-III або ARV. Загальною відмінною особливістю реплікації ретровірусів є впровадження інтегрази провірусної ДНК, що кодується вірусом, в геном клітини-хазяїна, необхідна стадія реплікації ВІЛ в Т-лімфоїдних і моноцитодних клітинах людини. Передбачається, що інтеграція опосередковується інтегразою на трьох стадіях: збирання стабільного нуклеопротеїнового комплексу з вірусними послідовностями ДНК; відщеплення двох нуклеотидів від 3' кінця лінійної провірусної ДНК; ковалентне зв'язування видаленого 3' ОН кінця провірусної ДНК з шахоподібним зрізом, зробленим на цільовій

вому сайті хазяїна. Четверта стадія процесу, репаративний синтез одержаного розриву, може здійснюватися клітинними ферментами.

Секвенування нуклеотидів ВІЛ показало присутність об'єднаного гена в одній відкритій рамці прочитування [Ratner, L. et al., Nature, 313,277 (1985)]. Гомологія амінокислотної послідовності дає доказ того, що об'єднана послідовність кодує зворотну транскриптазу, інтегразу і протеазу ВІЛ [Ton, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M. D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. Показано, що всі три дані ферменти є необхідними для реплікації ВІЛ.

Відомо, що деякі противірусні сполуки, які діють як інгібітори реплікації ВІЛ, являють собою ефективні агенти для лікування СНІДу і подібних захворювань, включаючи інгібітори зворотної транскриптази, такі як азидотимідин (AZT) і ефавіренс, і інгібітори протеази, такі як індинавір і нелфінавір. Сполуки даного винаходу являють собою інгібітори ВІЛ інтегрази і інгібітори реплікації ВІЛ. Інгібування інтегрази *in vitro* і реплікації ВІЛ в клітинах є безпосереднім результатом інгібування реакції перенесення ланцюга, що каталізується рекомбінантною інтегразою *in vitro* в ВІЛ-інфікованих клітинах. Особливою перевагою даного винаходу є високо специфічне інгібування ВІЛ інтегрази і реплікації ВІЛ.

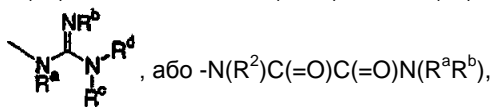
Даний винахід відноситься до нових гідроксипіримідинонових карбоксамідів. Дані сполуки корисні при інгібуванні ВІЛ інтегрази, профілактиці інфікування ВІЛ, лікуванні ВІЛ інфекцій і при профілактиці, лікуванні і відстрочці виникнення СНІДу і/або ARC, або у вигляді сполук як таких, або у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей або гідратів (коли це підходить), або як інгредієнтів фармацевтична композиція, як в поєднанні, так і за відсутності інших ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, протиінфекційних агентів, імуномодуляторів, антибіотиків або вакцин. Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



де  $R^1$  являє собою

(1) -H,

(2) - $C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O- $C_{1-6}$ алкіл, -O- $C_{1-6}$ алогеналкіл, -C(=O) $R^a$ , -CO $_2R^a$ , -SR $^a$ , -S(=O) $R^a$ , -N(R $^aR^b$ ), -C(=O)-O- $C_{1-6}$ алкіл-N(R $^aR^b$ ), N(R $^a$ )-C(=O)-O- $C_{1-6}$ алкіл-N(R $^bR^c$ ), -SO $_2R^a$ , -N(R $^a$ )SO $_2R^b$ , -SO $_2N(R^aR^b)$ , -N(R $^a$ )-C(=O)R $^b$ ,



(3) -R $^k$ ,

(4) - $C_{1-6}$ алкіл-R $^k$ , де:

(i) алкіл необов'язково заміщений одним або

декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O- $C_{1-6}$ алкіл, -O- $C_{1-6}$ алогеналкіл, -N(R $^aR^b$ ), -N(R $^a$ )CO $_2R^b$ , -N(R $^a$ )C(=O)- $C_{1-6}$ алкіл-N(R $^bR^c$ ), або -N(R $^a$ )- $C_{2-6}$ алкіл-OH за умови, що -OH не приєднаний до вуглецю в альфа-положенні до N(R $^a$ ); і

(ii) алкіл необов'язково є монозаміщеним замісником -R $^s$ , - $C_{1-6}$ алкіл-R $^s$ , -N(R $^a$ )-C(=O)- $C_{0-6}$ алкіл-R $^s$ , -N(R $^a$ )- $C_{0-6}$ алкіл-R $^s$ , -O- $C_{0-6}$ алкіл-R $^s$ , або -N(R $^a$ )-C(=O)- $C_{0-6}$ алкіл-R $^s$ ; де R $^s$  являє собою

(a) арил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, - $C_{1-6}$ алкіл, - $C_{1-6}$ алкіл-OR $^a$ , - $C_{1-6}$ алогеналкіл, -O- $C_{1-6}$ алкіл, -O- $C_{1-6}$ алогеналкіл, метилендіокси, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, або арил;

(b) 4-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, - $C_{1-6}$ алкіл, - $C_{1-6}$ алкіл-OR $^a$ , - $C_{1-6}$ алогеналкіл, -O- $C_{1-6}$ алкіл, -O- $C_{1-6}$ алогеналкіл, -C(=O)R $^a$ , -CO $_2R^a$ , -C(=O)- $C_{1-6}$ алкіл-N(R $^aR^b$ ), -SO $_2R^a$ , оксо, арил, або  $C_{1-6}$ алкіл-арил; або

(c) 5-7-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, - $C_{1-6}$ алкіл, - $C_{1-6}$ алкіл-OR $^a$ , - $C_{1-6}$ алогеналкіл, -O- $C_{1-6}$ алкіл, -O- $C_{1-6}$ алогеналкіл, оксо або арил;

(5) - $C_{0-6}$ алкіл-O- $C_{0-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(6) - $C_{0-6}$ алкіл-S(O) $_n$ - $C_{0-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(7) -O- $C_{1-6}$ алкіл-OR $^k$ ,

(8) -O- $C_{1-6}$ алкіл-O- $C_{1-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(9) -O- $C_{1-6}$ алкіл-S(O) $_n$ R $^k$ ,

(10) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )-R $^k$ ,

(11) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )- $C_{1-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(12) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )- $C_{1-6}$ алкіл-OR $^k$ ,

(13) - $C_{0-6}$ алкіл-C(=O)-R $^k$ ,

(14) - $C_{0-6}$ алкіл-C(=O)N(R $^a$ )- $C_{0-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(15) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )C(=O)- $C_{0-6}$ алкіл-R $^k$ ,

(16) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )C(=O)-O- $C_{0-6}$ алкіл-R $^k$ , або

(17) - $C_{0-6}$ алкіл-N(R $^a$ )C(=O)C(R $^k$ =O)R $^k$ ,

R $^2$  являє собою - $C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою

(1) галоген,

(2) -OH,

(3) -CN,

- (4) -O-C<sub>1-6</sub>алкіл,
- (5) -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл,
- (6) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (7) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (8) -SR<sup>a</sup>,
- (9) -S(=O)R<sup>a</sup>,
- (10) -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (11) -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (12) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>),
- (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,
- (15) -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),
- (16) -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,
- (17) -C<sub>3-8</sub>циклоалкіл,

(18) арил, де арил необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), або -C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений 5- або 6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, оксо або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або

(19) 5-8-членний моноциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, оксо, феніл або нафтил;

R<sup>3</sup> являє собою -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>4</sup> являє собою

(1) -H,

(2) C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> або -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

(3) C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, або -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, і який заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою:

(i) C<sub>3-8</sub>циклоалкіл,

(ii) арил,

(iii) конденсований біциклічний карбоцикл, що складається з бензольного кільця, конденсованого з C<sub>5-7</sub> циклоалкілом,

(iv) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, неза-

лежно вибраних з N, O і S,

(v) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або

(vi) 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, де принаймні одне з кілець є ароматичним,

(4) C<sub>2-5</sub>алкініл, необов'язково заміщений арилом,

(5) C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, необов'язково заміщений арилом,

(6) арил,

(7) конденсований біциклічний карбоцикл, що складається з бензольного кільця, конденсованого з C<sub>5-7</sub>циклоалкілом,

(8) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

(9) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

(10) 9- або 10-членний конденсований біциклічний гетероцикл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, де принаймні одне з кілець є ароматичним,

де кожний арил в (3) (ii) або арил в (4), (5) або (6), або кожний конденсований карбоцикл в (3) (iii), або конденсований карбоцикл в (7) необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>алкіл-OR<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, арил, -C<sub>1-6</sub>алкіл-арил, -O-арил або -C<sub>0-6</sub>алкіл-het, де het являє собою 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, і het необов'язково є конденсованим з бензольним кільцем і необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо, або -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

кожне насичене гетероциклічне кільце в (3) (iv) або кожне насичене гетероциклічне кільце в (8) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо, арил або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і

кожне гетероароматичне кільце в (3) (v) або гетероароматичне кільце в (9) або кожний конденсований біциклічний гетероцикл в (3) (vi) або кон-

денсований біциклічний гетероцикл в (10) необов'язково заміщені одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, оксо, арил або -C<sub>1-6</sub>алкіл-арил;

або, альтернативно, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> разом з N, до якого обидва вони приєднані, утворюють C<sub>3-7</sub>азациклоалкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл або оксо;

кожний з R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>k</sup> являє собою карбоцикл або гетероцикл, де карбоцикл або гетероцикл необов'язково є заміщеними одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 7 або від 1 до 6, або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою

(1) галоген,

(2) -OH,

(3) -CN,

(4) -C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,

(5) -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,

(6) -NO<sub>2</sub>,

(7) оксо,

(8) -C(=O)R<sup>a</sup>,

(9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,

(10) -SR<sup>a</sup>,

(11) -S(=O)R<sup>a</sup>,

(12) -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(13) -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(14) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(15) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>,

(16) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,

(17) -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(18) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

(19) -R<sup>m</sup>,

(20) -C<sub>1-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>, де алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,

ками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,

(21) -C<sub>0-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(22) -C<sub>0-6</sub>алкіл-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(23) -C<sub>0-6</sub>алкіл-S-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(24) -C<sub>0-6</sub>алкіл-C(=O)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(25) -C(=O)-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(26) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(27) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)-R<sup>m</sup>,

(28) -N(R<sup>a</sup>)C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>, де алкіл необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)=O,

(29) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-N(R<sup>b</sup>)-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(30) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(31) -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-N(R<sup>b</sup>)-SO<sub>2</sub>-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>m</sup>,

(32) -C(=O)-C(=O)-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(33) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> або

(34) -C(=O)-C(=O)R<sup>m</sup>;

карбоцикл в R<sup>k</sup> являє собою (i) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> моноциклічне, насичене або ненасичене кільце, (ii) C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> біциклічну кільцеву систему, або (iii) C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub> трициклічну кільцеву систему, де кожне кільце в (ii) або (iii) є незалежним або конденсованим з іншим кільцем або кільцями, і кожне кільце є насиченим або ненасиченим;

гетероцикл в R<sup>k</sup> являє собою (i) 4-8-членне насичене або ненасичене моноциклічне кільце, (ii) 7-12-членну біциклічну кільцеву систему, або (iii) 11-16-членну трициклічну кільцеву систему, де кожне кільце в (ii) або (iii) є незалежним або конденсованим з іншим кільцем або кільцями, і кожне кільце є насиченим або ненасиченим; моноциклічне кільце, біциклічна кільцева система або трициклічна кільцева система містять від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з N, O і S, і доповнюючий залишок з атомів вуглецю; і де будь-який один або декілька з гетероатомів азоту і сірки необов'язково є окисленими, і будь-який один або декілька з гетероатомів азоту необов'язково є кватернізованим;

кожний R<sup>m</sup> незалежно являє собою C<sub>3-8</sub>циклоалкіл; арил; 5-8-членний моноциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або 9-10-членний біциклічний гетероцикл, який є насиченим або ненасиченим і містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де будь-який один або декілька з гетероатомів азоту і сірки в гетероциклі або біциклічному гетероциклі необов'язково є окисленими, і будь-який один або декілька з гетероатомів азоту необов'язково є кватернізованим; і де

циклоалкіл або арил, визначені для R<sup>m</sup>, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 5 або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками;

або необов'язково є монозаміщеними), кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений  $-O-C_{1-4}$ алкілом,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-N(R^a R^b)$ , арил або  $-C_{1-6}$ алкіл-арил, і

моноциклічний або біциклічний гетероцикл, визначений для  $R^m$ , необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 6 або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або 1, або 2 замісниками; або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, оксо, арил,  $-C_{1-6}$ алкіл-арил,  $-C(=O)$ -арил,  $-CO_2$ -арил,  $-CO_2-C_{1-6}$ алкіл-арил, 5-або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або 5-або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

і кожний n незалежно являє собою ціле число, що дорівнює нулю, 1 або 2; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, і способи одержання таких фармацевтичних композицій. Даний винахід додатково включає способи лікування СНІДу, способи відстрочки виникнення СНІДу, способи профілактики СНІДу, способи профілактики інфікування ВІЛ і способи лікування інфекції, викликані ВІЛ.

Інші варіанти здійснення, аспекти і відмінні особливості даного винаходу або будуть описані далі, або будуть очевидні з подальшого опису, прикладів і прикладеної формули винаходу.

Даний винахід включає N-заміщені гідроксипіримідинонові карбоксаміди, вказаної вище формули (I). Дані сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі являють собою інгібітори ВІЛ інтегрази.

Варіантом здійснення даного винаходу є сполуки формули (I) в точності так, як визначено вище, за винятком того, у визначенні  $R^k$ ,  $R^k$  необов'язково є заміщеним одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою один із замісників (1)-(18), і необов'язково є монозаміщеним одним із замісників (19)-(34).

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули (I), як спочатку визначено вище, за винятком того, що у визначенні  $R^2$  включено умову, що жоден з наступних необов'язкових замісників не приєднаний до атома вуглецю в  $-C_{1-6}$ алкільній групі, який приєднаний до кільцевого азоту: галоген,  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ , або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ . Інакше кажучи, жоден з даних замісників не приєднаний до атома вуглецю в альфа-положенні до кільцевого азоту.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули (I), як спочатку визначено вище, за винятком того, що, у визначенні  $R^1$ ,  $R^1$  являє собою один із замісників (1)-(16), і, у визначенні  $R^k$ ,  $R^k$  необов'язково заміщений одним або декількома замісниками (наприклад, необов'язково від 1 до 7 або від 1 до 6, або від 1 до 5, або від 1 до 4, або від 1 до 3, або від 1 до 2 замісників, або необов'язково є монозаміщеним), кожний з яких незалежно

являє собою один із замісників (1)-(31).

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою сполуку формули (I), де  $R^1$  являє собою:

(1)  $-H$ ,

(2)  $-C_{1-6}$ алкіл, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^a R^b)$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-N(R^a R^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-N(R^b R^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,

$SO_2N(R^a R^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)R^b$ ;

$N(R^2)C(=O)C(=O)N(R^a R^b)$ ,

(3)  $R^k$ ,

(4)  $-(Cn_2)_{0-3}-R^k$ , де:

(i) фрагмент  $-(CH_2)_{1-3}$  необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-N(R^a R^b)$ ,  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)-(CH_2)_{0-3}-N(R^b R^c)$ , або  $-N(R^a)-(CH_2)_{2-3}-OH$  за умови, що  $-OH$  не приєднаний до атома вуглецю в альфа-положенні до  $N(R^a)$ ; і

(ii) фрагмент  $-(CH_2)_{1-3}$  необов'язково є монозаміщеним  $-R^s$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл- $R^s$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-R^s$ ,  $-N(R^a)-(CH_2)_{0-3}-R^s$ ,  $-O-(CH_2)_{0-3}-R^s$ , або  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-R^s$ ; де  $R^s$  являє собою

(а) арил, який необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-OH$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, метилендіокси, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю або арил;

(b) 4-8-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково є заміщеним одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-OC_{1-6}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-N(R^a R^b)-SO_2R^a$ , оксо, арил або  $-(CH_2)_{1-3}$ -арил; або

(с) 5-7-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково є заміщеним одним або декількома замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-6}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-OC_{1-6}$ галогеналкіл, оксо або арил;

(5)  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(6)  $-(CH_2)_{0-3}-S(O)_n-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(7)  $-(CH_2)_{1-3}-OR^k$ ,

(8)  $-(CH_2)_{0-3}-O-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(9)  $-O-(CH_2)_{1-3}-S(O)_nR^k$ ,

(10)  $-(CH_2)_{0-3}-N(R^a)-R^k$ ,

(11)  $-(CH)_{0-3}-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}-R^k$ ,

(12)  $-(CH_2)_{0-3}-N(R^a)-(CH_2)_{1-3}-OR^k$ ,

(13)  $-(CH_2)_{0-3}-C(=O)-R^k$ ,

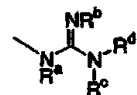
(14)  $-(CH_2)_{0-3}-C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

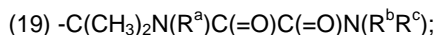
(15)  $-(CH_2)_{0-3}-N(R^a)C(=O)-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(16)  $-(CH_2)_{0-3}-N(R^a)C(=O)-O-(CH_2)_{0-3}-R^k$ ,

(17)  $-C(CH_3)_2N(R^a)C(=O)R^b$ ,

(18)  $-C(CH_3)_2N(R^a)C(=O)R^k$  або



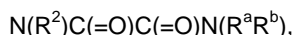
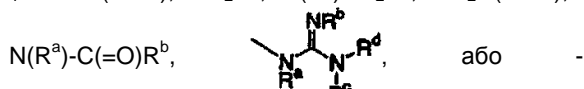


і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або її фармацевтично прийнятну сіль.

У даному аспекті даного винаходу  $R^1$  являє собою одну з груп (1)-(16). Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполукою формули (I), де  $R^1$  являє собою:

(1) -H,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^bR^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$ , -



(3)  $-R^k$ ,

(4)  $-C_{1-4}$ алкіл- $R^k$ , де:

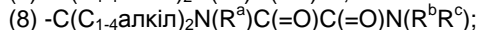
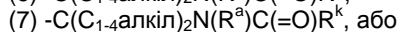
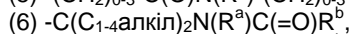
(i) алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -CN, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-N(R^a)C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^bR^c)$ , або  $-N(R^a)-C_{2-4}$ алкіл-OH;

(ii) алкіл необов'язково є монозаміщеним замісником  $-R^s$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ ,  $-N(R^a)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ , -O- $C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ , або  $-N(R^a)-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $R^s$ ; де  $C_{0-4}$  являє собою

(а) арил, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл, метилendioкси, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, або феніл;

(б) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкілOR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл, оксо або феніл; або

(с) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ , оксо або феніл;



і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

В аспекті даного варіанту здійснення  $R^1$  являє собою одну з груп (1)-(5).

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули (I), де  $R^1$  являє собою:

(i) -H,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє

собою галоген, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або  $-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-R^k$ ,

(4)  $-(CH_2)_{1-4}-R^k$ , де:

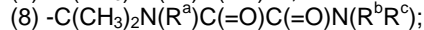
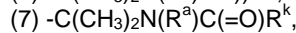
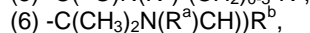
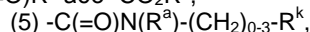
(i) фрагмент  $-(CH_2)_{1-4}-$  необов'язково заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -OH, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл або  $-N(R^aR^b)$ , і

(ii) фрагмент  $-(CH_2)_{1-4}-$  необов'язково є монозаміщеним замісником  $-R^s$  або  $-N(R^a)-(CH_2)_{1-2}-R^s$ , де  $R^s$  являє собою

(а) феніл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-СЖ<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл або -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл;

(б) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл або -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл; або

(с) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл-OR<sup>a</sup>,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$  або  $-CO_2R^a$ ,



і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

В аспекті даного варіанту здійснення  $R^1$  являє собою одну з груп (1)-(5).

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули (I), де

$R^k$  являє собою  $C_{3-8}$ циклоалкіл; арил, вибраний з фенілу і нафтилу; біциклічний карбоцикл, вибраний з інданілу і тетрагідронафтилу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів незалежно вибраних з N, O і S; або біциклічний гетероцикл, який являє собою бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним насиченим або ненасиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S;

де циклоалкіл, арил, біциклічний карбоцикл, насичене гетероциклічне кільце, гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою:

(1) галоген,

(2) -OH,

(3) -CN,

(4)  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,

(5)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -OH, -CN, -O- $C_{1-4}$ алкіл, -O- $C_{1-4}$ галогеналкіл,

$-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{0-2}N(R^aR^b)$ ;  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}N(R^bR^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$  або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ,

(6)  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл

(7)  $-O-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{0-2}N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}N(R^bR^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$  або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ,

(8)  $-NO_2$ ,

(9) оксо,

(10)  $-C(=O)R^a$ ,

(11)  $-CO_2R^a$ ,

(12)  $-SR^a$ ,

(13)  $-S(=O)R^a$ ,

(14)  $-N(R^aR^b)$ ,

(15)  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(16)  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ,

(17)  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,

(18)  $-SO_2R^a$ ,

(18)  $-SO_2N(R^aR^b)$ ,

(19)  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,

(20)  $-R^m$ ,

(21)  $-C_{1-4}$ алкіл- $R^m$ ,

(22)  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(23)  $-(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(24)  $-(CH_2)_{0-2}-S-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(25)  $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(26)  $-C(=O)-O-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(27)  $-C(=O)N(R^a)-R^m$  або

(28)  $-C(=O)-C(=O)N(R^aR^b)$ ;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Торкаючись аспекту даного варіанту здійснення, циклоалкіл, арил, біциклічний карбоцикл, насичене гетероциклічне кільце, гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл необов'язково є заміщеними 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з груп (1)-(27).

Торкаючись іншого аспекту даного варіанту здійснення,  $R^k$  (тобто, циклоалкіл, арил, біциклічний карбоцикл, насичене гетероциклічне кільце, гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл) необов'язково є заміщеними 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою один із замісників (1)-(19), і необов'язково є монозаміщеним одним із замісників (20)-(28). Як відмінна особливість даного аспекту  $R^k$  необов'язково є заміщеним 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою один із замісників (1)-(19), і є монозаміщеним одним із замісників (20)-(28).

В іншому аспекті даного варіанту здійснення кожний  $R^m$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$ циклоалкіл; арил, вибраний з фенілу і нафтилу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де будь-який N необов'язково окислений з утворенням N-оксиду; або біциклічний гетероцикл, який являє собою бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним, насиченим або ненасиченим гетероциклічним кільцем, що містить

від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S; де

циклоалкіл або арил, визначені в  $R^m$ , необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-N(R^aR^b)$ , феніл або  $-(CH_2)_{1-2}$ -феніл;

насичене гетероциклічне кільце, визначене в  $R^m$ , необов'язково заміщене 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C^A$ алкіл, необов'язково заміщений  $-O-C_{1-4}$ алкілом,  $-C_{1-4}$ галогеналкілом,  $-O-C_{1-4}$ алкілом,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкілом, оксо, фенілом,  $-(CH_2)_{1-2}$ -фенілом,  $-C(=O)$ фенілом,  $-CO_2$ -фенілом,  $-CO_2-(CH_2)_{1-2}$ -фенілом, 5- або 6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 4 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і

гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл, визначене в  $R^m$ , необов'язково заміщені 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл, оксо, феніл або  $-(CH_2)_{1-2}$ -феніл.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули (I), де  $R^k$  являє собою феніл; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з 1 або 2 атомів N, 0 або 1 атоми O і 0 або 1 атоми S; 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибраних з 1 або 2 атомів N, 0 або 1 атоми O і 0 або 1 атоми S; або біциклічний гетероцикл, який являє собою бензольне кільце, конденсоване з 5- або 6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить 1 або 2 атоми азоту;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Як аспект даного варіанту здійснення

(а) феніл, насичене гетероциклічне кільце, гетероароматичне кільце або біциклічний гетероцикл необов'язково є заміщеними 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою

(1) фтор,

(2) хлор,

(3) бром,

(4)  $-OH$ ,

(5)  $-CF_3$ ,

(6)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)N(R^aR^b)$  або  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}N(R^bR^c)$ ,

(7)  $-OCF_3$ ,

(8)  $-O-C_{1-4}$ алкіл,

(9)  $-C(=O)R^a$ ,

(10)  $-CO_2R^a$ ,

(11)  $-SR^a$ ,

(12)  $-SR^a$ ,

(13)  $-N(R^aR^b)$ ,

(14)  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(15)  $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-N(R^aR^b)$ ,

(16)  $-N(R^a)C(=O)R^b$  або

(17)  $-SO_2R^a$ ;

(б) феніл необов'язково є монозаміщеним замісниками

(1)  $-(CH_2)_{1-2}-R^m$  або

(2)  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ; і

(с) насичене гетероциклічне кільце, гетероа-

роматичне кільце або біциклічний гетероцикл не-  
обов'язково є моно- або дизаміщеними таким за-  
місниками як

- (1) оксо,
- (2)  $-(CH_2)_{1-2}-R^m$ ,
- (3)  $-O-(CH_2)_{1-2}-R^m$  або
- (4)  $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-R^m$ .

Як відмінна особливість попереднього аспекту,  
кожний  $R^m$  незалежно являє собою циклопропіл;  
феніл; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне  
кільце, вибране з піролідинілу, імідазолідинілу,  
піразолідинілу, піперидинілу, піперазинілу і мор-  
фолінілу; або 5- або 6-членне гетероароматичне  
кільце, вибране з тієнілу, піридилилу, необов'язково  
у вигляді N-оксиду, імідазолілу, піролілу, піразолі-  
лу, тiazолілу, іzотiazолілу, оксазолілу, іzоксазолілу,  
оксадіазолілу, тіадіазолілу, піразинілу, піримідині-  
лу, триазолілу, тетразолілу, фуранілу і піри-  
дазинілу;

де циклопропіл є незаміщеним;

феніл необов'язково заміщений 1-3 замісника-  
ми, кожний з яких незалежно являє собою гало-  
ген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$  або  $-N(R^aR^b)$ ;

насичене гетероциклічне кільце необов'язково  
є заміщеним 1 або 2 замісниками, кожний з яких  
незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$   
алкіл,  $-OCF_3$ , оксо, феніл,  $-(CH_2)_{1-2}$ феніл,  $-C(=O)-$   
феніл,  $-CO_2-$ феніл або  $-CO_2-CH_2-$ феніл; і

гетероароматичне кільце необов'язково є за-  
міщеним 1 або 2 замісниками, кожний з яких неза-  
лежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$ , оксо, феніл або  $-(CH_2)_{1-2}$ феніл.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є  
сполука формули (I), де  $R^2$  являє собою:

- (1)  $-C_{1-6}$ алкіл,
- (2)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $-N(R^aR^b)$ ,
- (3)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений фенілом, де феніл є:

(а) необов'язково заміщеним 1-4 замісниками,  
кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$   
алкіл,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$   
галогеналкіл або  $-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ; і

(б) необов'язково монозаміщеним  $-C_{1-4}$ алкілом,  
заміщеним 5-або 6-членним насиченим гетероциклі-  
чним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів,  
вибраних з 1 або 2 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0  
або 1 атомів S;

де гетероциклічне кільце необов'язково замі-  
щене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно  
являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл, оксо або 5- або 6-членне  
гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3  
гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1  
атомів O і 0 або 1 атомів S; або

(4)  $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений  $-OH$  і  
заміщений 5-або 6-членним насиченим моноциклі-  
чним гетероциклом, що містить від 1 до 3 гетероа-  
томів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0  
або 1 атомів S; де гетероцикл необов'язково замі-  
щений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно  
являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл, оксо або фе-  
ніл; або

(5)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений 5-або 6-членним ге-  
тероароматическим кільцем, яке містить від 1 до 3  
гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1  
атомів O і 0 або 1 атомів S; де гетероароматичне  
кільце необов'язково є заміщеним 1-4 замісника-

ми, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-6}$   
алкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл, оксо або феніл;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначе-  
но вище; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є  
сполука формули (I), точно така ж, як визначено в  
щойно приведеному попередньому варіанті здійс-  
нення, за винятком того, що коли  $R^2$  являє собою  $-C_{1-6}$   
алкіл, заміщений  $-N(R^aR^b)$ , це здійснення за  
умови, що  $-N(R^aR^b)$  не приєднаний до атома вуг-  
лецю в  $-C_{1-6}$ алкілній групі, який приєднаний до  
кільцевого азоту (тобто, що  $-N(R^aR^b)$  група не при-  
єднана до атома вуглецю в альфа-положенні до  
кільцевого азоту).

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є  
сполука формули (I), де  $R^2$  являє собою метил, і

всі інші змінні є такими, як спочатку визначено  
вище; або її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є  
сполука формули (I), де  $R^3$  являє собою H або  $-C_{1-4}$   
алкіл;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначе-  
но вище; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В одному аспекті даного варіанту здійснення  
 $R^3$  являє собою  $-H$  або метил. В іншому аспекті  
такого варіанту здійснення  $R^3$  являє собою  $-H$ .

Інший варіант здійснення даного винаходу яв-  
ляє собою сполуку формули (I), де  $R^4$  являє собою  
 $C_{1-4}$ алкіл, заміщений арилом, який необов'язково є  
заміщеним 1-4 замісниками, кожний з яких неза-  
лежно являє собою галоген,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$   
алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$   
галогеналкіл,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл-  
 $N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C_{1-4}$   
алкіл- $CO_2R^a$ ,  $-OCO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл- $N(R^a)CO_2R^b$ , метилendioкси,  
приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, фе-  
ніл,  $-C_{1-4}$ алкіл-феніл,  $-O-$ феніл або  $-(CH_2)_{0-2}$ -het;

де het являє собою 5- або 6-членне гетероа-  
роматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероа-  
томів, незалежно вибраних з N, O і S, і het необо-  
в'язково є конденсованим з бензольним кільцем і  
необов'язково є заміщеним 1 або 2 замісниками,  
кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$   
галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл  
або  $-CO_2R^a$ ;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначе-  
но вище; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Інший варіант здійснення даного винаходу яв-  
ляє собою сполуку формули (I), де  $R^4$  являє собою  
 $-CH_2-$ феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3  
замісниками, кожний з яких незалежно являє со-  
бою фтор, бром, хлор,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$   
фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-(CH_2)_{1-2}$ -  
 $N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}$ -  
 $N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або феніл;

кожний з  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являє собою H або  
 $-C_{1-4}$ алкіл;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначе-  
но вище; або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному аспекті попереднього варіанту здійс-  
нення  $R^4$  являє собою  $-CH_2-$ феніл, де феніл не-  
обов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з  
яких незалежно являє собою  $-F$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$   
алкіл,  $-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,



-S-C<sub>1-4</sub>алкіл, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл. В іншому аспекті попереднього варіанту здійснення R<sup>4</sup> являє собою п-фторбензил або 2,3-диметоксибензил.

В іншому аспекті попереднього варіанту здійснення феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -ОН, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -Q-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub> або феніл.

В іншому аспекті попереднього варіанту здійснення феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -F, -Br, -Cl, -ОН, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл або -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл. В іншому аспекті попереднього варіанту здійснення R<sup>4</sup> являє собою п-фторбензил або 2,3-диметоксибензил.

Клас сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (I), де

R<sup>1</sup> являє собою -R<sup>k</sup>;

R<sup>k</sup> являє собою феніл, який

(а) необов'язково є заміщеним 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою:

(1) галоген,

(2) -C<sub>1-6</sub>алкіл, який необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або -N(R<sup>a</sup>)-C(R<sup>b</sup>)O,

(3) -C<sub>1-6</sub>галогеналкіл,

(4) -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкіл,

(5) -C(=O)R<sup>a</sup>,

(6) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,

(7) -C(=O)N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або

(8) -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>); і

(b) необов'язково є монозаміщеним замісниками

(1) -C<sub>1-4</sub>алкіл-R<sup>m</sup> або

(2) -C<sub>0-4</sub>алкіл-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>0-4</sub>алкіл-R<sup>m</sup>;

де R<sup>m</sup> являє собою арил, вибраний з фенілу і нафтілу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де

арил, визначений в R<sup>m</sup>, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -OCF<sub>3</sub> або -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>);

насичене гетероциклічне кільце, визначене в R<sup>m</sup>, необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або оксо, і додатково необов'язково є монозаміщеним фенілом, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-фенілом, -C(=O)-фенілом, -CO<sub>2</sub>-фенілом, -CO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-фенілом, або 5- або 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; і гетероароматичне кільце, визначене в R<sup>m</sup>, необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або оксо;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Підклас попереднього класу сполук згідно з

даним винаходом включає будь-які сполуки формули (I), де

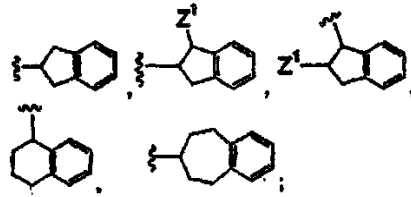
R<sup>2</sup> являє собою метил;

R<sup>3</sup> являє собою -H;

R<sup>4</sup> являє собою:

(1) -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -ОН, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або феніл; або

(2) конденсований біциклічний карбоцикл, вибраний з



де Z<sup>1</sup> являє собою -H або -ОН;

і кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являє собою H або -C<sub>1-4</sub>алкіл;

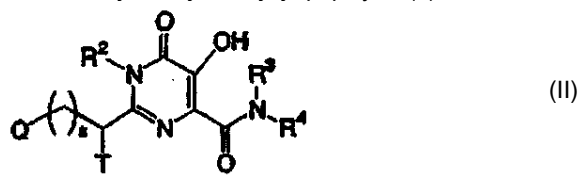
і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (I), де R<sup>4</sup> являє собою 4-фторбензил або 2,3-диметоксибензил;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Ще один підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (I), де R<sup>2</sup> являє собою метил; R<sup>3</sup> являє собою -H; R<sup>4</sup> являє собою 4-фторбензил або 2,3-диметоксибензил; кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являє собою H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Інший клас сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (II):



де Q являє собою:

(1) метил, який необов'язково заміщений 1 або 2 -O-C<sub>1-4</sub>алкілами,

(2) феніл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -F, -Cl, -Br, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -OCF<sub>3</sub>, метилендіокси, приєднаний до двох суміжних атомів вуглецю, або феніл, або (3) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -F, -Cl, -Br, -C<sub>1-4</sub>алкіл, оксо, феніл або -C(=O)-феніл;

T являє собою:

(1) -H,

(2) -ОН,

(3) метил або етил, необов'язково заміщений -

ОН або  $-O-C_{1-4}$ алкілом,

- (4)  $-O-C_{1-4}$ алкіл
- (5)  $-N(R^a R^b)$ ,
- (6)  $-N(R^a)-(CH_2)_2-OH$ ,
- (7)  $-N(R^a)-CO_2R^b$ ,
- (8)  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-N(R^a R^b)$ ,
- (9)  $-R^s$ , (10)  $-(CH_2)_{1-2}-R^s$  або
- (11)  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)-(CH_2)_{0-3}-R^s$ ;

$R^s$  являє собою

(1) феніл, який необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$  алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл або  $-N(R^a R^b)$ ;

(2) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ , оксо, феніл або  $-CH_2$ -феніл; або

(3) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; яке необов'язково заміщене 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ алкіл- $OR^a$ ,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл або оксо;  $R^2$  являє собою

- (1)  $-C_{1-4}$ алкіл,
- (2)  $-C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-N(R^a R^b)$ , або
- (3)  $-C_{1-4}$ алкіл, заміщений 5- або 6-членним насиченим моноциклічним гетероциклом, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, O або 1 атомів O, і 0 або 1 атомів S; де насичений гетероцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл;

$R^3$  являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл;

$R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  алкіл,  $-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-(CH_2)_{1-2}-N(R^a R^b)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a R^b)$  або феніл;

кожний  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являє собою  $H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл; і  $s$  являє собою ціле число, що дорівнює нулю, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В аспекті даного класу,  $R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-(CH_2)_{1-2}-N(R^a R^b)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-NO_2$ , або феніл.

Підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (II) в точності так, як це визначено в попередньому класі, за винятком того, що коли  $R^2$  являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-N(R^a R^b)$ , це відбувається за умови, що  $-N(R^a R^b)$  не приєднаний до атома вуглецю в  $-C_{1-4}$ алкільній групі, який приєднаний до кільцевого азоту (тобто, що група  $-N(R^a R^b)$  не приєднана до атома вуглецю в альфа-

положенні до кільцевого азоту).

Інший підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (II), де

Q являє собою феніл;

T являє собою:

- (1)  $-H$ ,
- (2)  $-N(R^a R^b)$ ,
- (3) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; яке необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або  $-C(=O)R^a$ , або

(4)  $-N(R^a)-(CH_2)_{1-2}$ -гетероароматична група, де гетероароматична група являє собою 5- або 6-членне кільце, що містить 1 або 2 атоми N;

$R^2$  являє собою метил;

$R^3$  являє собою  $-H$ ; і

$R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  або  $-OCF_3$ ;

кожний  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являє собою  $-H$ , метил або етил;

і  $s$  являє собою ціле число, що дорівнює нулю або 1;

або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному з аспектів даного підкласу

$R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл, або  $-OCF_3$ .

Інший клас сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (I), де

$R^1$  являє собою  $-R^k$ ;

$R^k$  являє собою (1) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 0 до 1 атома кисню і від 1 до 3 атомів азоту або (ii) біциклічний гетероцикл, в якому бензоліне кільце є конденсованим з 5- або 6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 0 до 1 атомів кисню і від 1 до 3 атомів азоту;

де насичене гетероциклічне кільце або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою

(1)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^a R^b)$ ,  $-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^a R^b)$ ,  $-N(R^a)-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-N(R^b R^c)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^a R^b)$  або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ,

- (2)  $-OH$ ,
- (3)  $-C(=O)R^a$ ,
- (4)  $-CO_2R^a$ ,
- (5)  $-C(=O)-N(R^a R^b)$ ,
- (6)  $-C(=O)-C_{1-6}$ алкіл- $N(R^a R^b)$ ,
- (7)  $-SR^a$ ,
- (8)  $-S(=O)R^a$ ,
- (9)  $-SO_2R^a$ ,
- (10)  $-N(R^a R^b)$ ,
- (11)  $-R^m$ ,
- (12)  $-C_{1-4}$ алкіл- $R^m$ , де алкіл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$

$_4$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-N(R^aR^b)$ ,  $-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2R^b$ ,  $-SO_2N(R^aR^b)$  або  $-N(R^a)-C(R^b)=O$ ,

(13)  $-C_{0-4}$ алкіл- $N(R^a)-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$ ,

(14)  $-C_{0-4}$ алкіл- $O-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$ ,

(15)  $-C_{0-4}$ алкіл- $S-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$ ,

(16)  $-C_{0-4}$ алкіл- $C(=O)-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$ ,

(17)  $-C(=O)-O-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$  або

(18)  $-C(=O)N(R^a)-C_{0-4}$ алкіл- $R^m$ ;

де кожний  $R^m$  незалежно являє собою  $-C_3$ -а циклоалкіл; арил, вибраний з фенілу і нафтілу; 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; де будь-який N необов'язково окислений з утворенням N-оксиду; де

арил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-CF_3$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$ , або  $-N(R^aR^b)$ ;

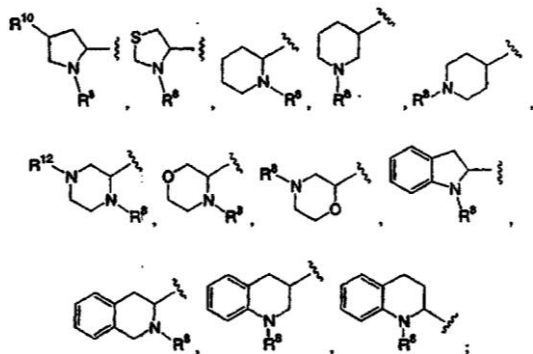
насичене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-4}$ алкіл або оксо, і додатково необов'язково є монозаміщеним фенілом,  $-(CH_2)_{1-2}$ -фенілом,  $-C(=O)$ -фенілом,  $-CO_2$ -фенілом або  $-CO_2-(CH_2)_{1-2}$ -фенілом; і

гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл або оксо;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (I):

$R^1$  являє собою:



$R^8$  являє собою:

(1)  $-H$ ,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-C(=O)R^a$ ,

(4)  $-CO_2R^a$ ,

(5)  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(6)  $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-N(R^aR^b)$ ,

(7)  $-SO_2R^a$ ,

(8)  $-(CH_2)_{1-2}-R^m$ ,

(9)  $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)-(CH_2)_{0-2}-R^m$ ,

(10)  $-C(=O)-O-(CH_2)_{0-2}-R^a$  або

(11)  $-C(=O)N(R^a)CH_2)_{0-2}-R^m$ ;

$R^{10}$  являє собою  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$

алкіл,  $-N(R^aR^b)$  або  $-O-(CH_2)_{1-2}-R^m$ ;

$R^{12}$  являє собою

(i)  $-H$ ,

(2)  $-C_{1-4}$ алкіл, який необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-OH$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OCF_3$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або  $-C(=O)N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-C(=O)R^a$ ,

(4)  $-CO_2R^a$ ,

(5)  $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}-N(R^aR^b)$  або

(6)  $-SO_2R^a$ ;

$R^2$  являє собою метил;

$R^3$  являє собою  $-H$  або метил;

$R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-(CH_2)_{1-2}-N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^aR^b)$  або феніл; і

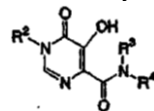
кожний  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являє собою  $-H$  або  $-C_{1-4}$ алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному з аспектів даного підкласу

$R^4$  являє собою  $-CH_2$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-O-C_{1-4}$ фторалкіл,  $-(CH_2)_{1-2}-N(R^aR^b)$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-CO_2R^a$ ,  $-(CH_2)_{0-2}-N(R^a)CO_2R^b$ ,  $-NO_2$  або феніл.

Інший клас сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (III):



(III)

де  $R^2$  являє собою:

(1)  $-C_{1-6}$ алкіл,

(2)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $-N(R^aR^b)$ ,

(3)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений фенілом, який:

(a) необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою галоген,  $-C_{1-4}$ алкіл,  $-C_{1-4}$ галогеналкіл,  $-O-C_{1-4}$ алкіл,  $-OC_{1-4}$ галогеналкіл або  $-C_{0-6}$ алкіл- $N(R^aR^b)$ ; і

(b) необов'язково є монозаміщеним  $-C_{1-4}$ алкілом, заміщеним 5- або 6-членним насиченим гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1 або 2 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0 або 1 атомів S;

де гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл, оксо або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0 або 1 атомів S;

(4)  $-C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений  $-OH$  і заміщений 5-або 6-членним насиченим моноциклічним гетероциклом, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0 або 1 атомів S; де гетероцикл необов'язково заміщений 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-C_{1-6}$ алкіл, оксо або феніл; або

(5)  $-C_{1-6}$ алкіл, заміщений 5- або 6-членним гетероароматичним кільцем, яке містить від 1 до 3 гетероатомів вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1 ато-

мів O і 0 або 1 атомів S; де гетероароматичне кільце необов'язково заміщене 1-4 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, оксо або феніл;

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (III) точно так, як це визначено для попереднього класу, за винятком того, що коли R<sup>2</sup> являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), це відбувається за умови, що -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) не приєднаний до атома вуглецю в -C<sub>m</sub> алکیلній групі, який приєднаний до кільцевого азоту (тобто, що група -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) не приєднана до атома вуглецю в альфа-положенні до кільцевого азоту).

Інший підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (III), де

R<sup>2</sup> являє собою:

(1) -C<sub>1-4</sub>алкіл,

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>),

(3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>i-3</sub>-феніл, де феніл:

(а) необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, хлор, бром, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-CF<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>); і

(б) необов'язково є монозаміщеним замісником -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-насичений гетероцикл, який являє собою 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1 або 2 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0 або 1 атомів S, де гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл або піридил;

(4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-насичений гетероцикл, де фрагмент -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-необов'язково заміщений групою -OH, і насичений гетероцикл являє собою 5- або 6-членний насичений моноциклічний гетероцикл, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з 1-3 атомів N, 0 або 1 атомів O і 0 або 1 атомів S; де гетероцикл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою -C<sub>1-4</sub>алкіл; або

(5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-піридил;

R<sup>3</sup> являє собою -H або метил;

R<sup>4</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -OH, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або феніл;

і кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному з аспектів даного підкласу R<sup>4</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -OH, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub> або феніл.

Інший клас сполук згідно з даним винаходом включає будь-яку сполуку формули (I), де

R<sup>1</sup> являє собою -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-R<sup>k</sup>; і

R<sup>k</sup> являє собою (i) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S; або (ii) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

і всі інші змінні є такими, як спочатку визначено вище;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Підклас попереднього класу сполук згідно з даним винаходом включає будь-які сполуки формули (I), де

R<sup>1</sup> являє собою -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>i-2</sub>-R<sup>k</sup>; і

R<sup>k</sup> являє собою (i) 5- або 6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S, або (ii) 5- або 6-членне гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з N, O і S,

R<sup>2</sup> являє собою метил;

R<sup>3</sup> являє собою -H або метил;

R<sup>4</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -OH, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>) або феніл;

і кожний з R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> незалежно являє собою -H або -C<sub>1-4</sub>алкіл; або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному з аспектів даного підкласу R<sup>4</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений 1-3 замісниками, кожний з яких незалежно являє собою фтор, бром, хлор, -OH, -C<sub>1-4</sub>алкіл, -C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -O-C<sub>1-4</sub>алкіл, -O-C<sub>1-4</sub>фторалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>), -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>a</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub> або феніл.

Потрібно розуміти, що додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають, але не обмежуються вказаним, сполуки формули I, де кожний з двох або трьох, або більше із замісників R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>k</sup> і R<sup>m</sup> незалежно визначені відповідно до їх визначень, приведених в одному з варіантів здійснення або його аспекті, вказаних вище, або відповідно до його визначень в одному з вищезгаданих класів, або підкласів або їх відмітних особливостей. Будь-яка з усіх можливих комбінацій даних змінних в формулі I являє собою додаткові варіанти здійснення, включені в об'єм даного винаходу.

Аспектом даного винаходу є сполука, вибрана з групи, що включає

N-(2-етоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(2,3-диметоксибензил)-2-{4-[(диметиламіно)метил]феніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-2-{4-[(диметиламіно)метил]феніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-

метил-1-[(1H-піразол-5-ілкарбоніл)аміно]етил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-ацетил-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-{1-[4-({4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил)аміно}карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил}імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-бензоіл-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-(ізопропілсульфоніл)-1-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[1,2-диметил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпіролідін-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[(метилсульфоніл)ацетил]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-1-ацетил-4,4-дифторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-ацетил-4-етоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-{[морфолін-4-іл(оксо)ацетил]аміно}етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4-метоксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{(2S,4S)-1-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{1-[(диметиламіно)сульфоніл]піролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2R,4R)-4-етокси-1-[(метиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4,4-дифторпіролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[морфолін-4-іл(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{(2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]піролідін-2-іл}-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-(4-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N1,N2,N2-триметилетандіамід;  
 2-[(2S)-1-ацетилпіролідін-2-іл]-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-2-[(2S,4S)-4-фтор-1-метилпіролідін-2-іл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-{(2S,4S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4-фторпіролідін-2-іл}-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N1-[1-(4-{[(3-хлор-4-фторбензил)аміно]карбоніл}-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамід;  
 і її фармацевтично прийнятні солі.  
 Іншим аспектом даного винаходу є сполука, вибрана з групи, що включає:  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S,4R)-1-бензоіл-4-гідроксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-{1-[(1-оксидопіридин-2-іл)карбоніл]піролідін-2-іл}-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 2-[(2S,4R)-4-(бензилокси)-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 (+)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 (-)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-



дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S,4R)-1-бензоіл-4-(бензилокси)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S,4R)-1-ацетил-4-(бензилокси)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізонікотиніілпіролідин-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-(1,4-диметилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)карбоніл]піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-(1-бензоілпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(метилсульфоніл)піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(4R)-3-ацетил-1,3-тіазолідин-4-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[1-(етиламіно)карбоніл]піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-(4-етил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(2S,4R)-4-(бензилокси)-1-метилпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідрозінолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[1-(диметиламіно)-2-фенілетил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

2-[(диметиламіно)(феніл)метил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід;

і її фармацевтично прийнятні солі.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають наступне:

(а) Фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

(б) Фармацевтичну композицію, що містить продукт, одержаний об'єднанням (наприклад змі-

шуванням) ефективною кількістю сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятного носія.

(с) Фармацевтичну композицію (а) або (б), що додатково містить терапевтично ефективну кількість агента для лікування ВІЛ інфекції/СНІДу, вибраного з групи, що складається з ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, імуномодуляторів і протиінфекційних агентів.

(д) Фармацевтичну композицію (с), де агент для лікування ВІЛ інфекції/СНІДу являє собою антивірусний агент, вибраний з групи, що складається з інгібіторів ВІЛ протеази, інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази і інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази.

(е) Комбінацію, корисну для інгібування ВІЛ інтегрази, для лікування або профілактики ВІЛ інфекції/СНІДу, яка являє собою терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично ефективну кількість агента для лікування ВІЛ інфекції/СНІДу, вибраного з групи, що складається з ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, імуномодуляторів і протиінфекційних агентів.

(ф) Комбінацію (е), де агент для лікування ВІЛ інфекції/СНІДу являє собою антивірусний агент, вибраний з групи, що складається з інгібіторів ВІЛ протеази, інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази і інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази.

(г) Спосіб інгібування ВІЛ інтегрази у потребуючого цього суб'єкта, який, включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

(h) Спосіб профілактики або лікування інфекції, викликаної ВІЛ, у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

(I) Спосіб за пунктом (h), де сполуку формули (I) вводять в поєднанні з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного антивірусного агента, вибраного з групи, що складається з інгібіторів ВІЛ протеази, інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази і інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази.

(j) Спосіб профілактики, лікування або відстрочки виникнення СНІДу у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

(к) Спосіб за пунктом (j), де сполуку формули (I) вводять в поєднанні з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного антивірусного агента, вибраного з групи, що складається з інгібіторів ВІЛ протеази, інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази і інгібіторів нуклеозидної ВІЛ зворотної транскриптази.

(1) Спосіб інгібування ВІЛ інтегрази у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції за пунктом (а), (б), (с) або (д), або комбінації за пунктом (е) або (ф).

(m) Спосіб профілактики або лікування інфекції, викликаної ВІЛ, у потребуючого цього суб'єкта, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції за пунктом (а), (б), (с) або (д), або комбінації за пунктом (е) або (ф).

(n) Спосіб профілактики, лікування або від-


строчки виникнення СНІДу у потребує цього суб'єкта, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції за пунктом (а), (b), (c) або (d), або комбінації за пунктом (e) або (f).


Даний винахід також включає сполуку згідно з даним винаходом

(i) для застосування з метою, (ii) для застосування як лікарський засіб для або (iii) для застосування при одержанні лікарського засобу для: (a) інгібування ВІЛ протеази, (b) профілактики або лікування інфекції, викликані ВІЛ або (c) профілактики, лікування або відстрочки виникнення СНІДу. У даних застосуваннях сполуки даного винаходу необов'язково можуть використовуватися в поєднанні з одним або декількома агентами для лікування ВІЛ/СНІД, вибраними з ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, протиінфекційних агентів і імуномодуляторів.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають фармацевтичні композиції, комбінації і способи, вказані вище в пунктах (a)-(n), і застосування, вказані вище в попередньому абзаці, де сполука, що використовується згідно з даним винаходом являє собою сполуку, вказану в одному з варіантів здійснення, аспекти, класі, підкласі або відмітній особливості описаних вище сполук. У всіх варіантах здійснення сполука необов'язково може використовуватися у вигляді її фармацевтично прийнятної солі.

Як використано в даному описі термін «C<sub>1-6</sub>алкіл» (або «C<sub>1-6</sub>алкіл») означає лінійні або розгалужені алкільні групи, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і включає всі ізомери гексильного алкілу і пентильного алкілу, а також н-, ізо-, втор- і трет-бутил, н- і ізопропіл, етил і метил. Термін «C<sub>1-4</sub>алкіл» означає н-, ізо-, втор і трет-бутил, н- і ізопропіл, етил і метил.

Термін «C<sub>0</sub>», як він використовується у виразах, таких як «C<sub>0-6</sub>алкіл» означає прямий ковалентний зв'язок. Наприклад, коли R<sup>1</sup> в сполуці I являє собою -C<sub>0-6</sub>алкіл-O-C<sub>0-6</sub>алкіл-R<sup>k</sup>, то R<sup>1</sup> являє собою -O-R<sup>k</sup>, коли обидві алкільні групи являють собою C<sub>0</sub>алкіл. Аналогічно, коли ціле число, що визначає наявність певного числа атомів в групі дорівнює нулю, це означає, що суміжні з нею атоми з'єднані безпосередньо зв'язком. Наприклад, сполука формули (II) має  як замісник у 2-положенні

піримідинового кільця, де s являє собою ціле число, що дорівнює нулю, 1 або 2. Коли s дорівнює нулю, замісник має наступну структуру .

Термін «-C<sub>1-6</sub>алкіл-» відноситься до C<sub>1-6</sub> лінійної або розгалуженої алкільної групи, як щойно визначено, яка є двовалентною. Вона альтернативно може згадуватися як «C<sub>1-6</sub>алкілен» або «C<sub>1-6</sub>алканділ». Клас алкіленів, який представляє особливий інтерес з точки зору винаходу, це -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> і підкласи, що представляють особливий інтерес, включають -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- і -CH<sub>2</sub>-.

Термін «C<sub>2-5</sub>алкініл» (або «C<sub>2-5</sub>алкініл») означає лінійну або розгалужену алкінільну групу, що містить від 2 до 5 атомів вуглецю, і включає всі ізомери пентинілу, а також 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пропініл, 2-пропініл і етиніл (або ацети-

леніл). Аналогічні терміни, такі як «C<sub>2-3</sub>алкініл», мають аналогічне значення.

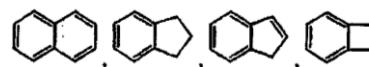
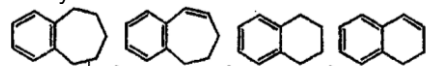
Термін «C<sub>3-8</sub>циклоалкіл» (або «C<sub>3-8</sub>циклоалкіл») означає циклічне алканове кільце, що має в сумі від трьох до восьми атомів вуглецю (тобто циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил). Вирази «C<sub>3-7</sub>циклоалкіл», «C<sub>3-8</sub>циклоалкіл», «C<sub>5-7</sub>циклоалкіл» і тому подібні мають аналогічні значення.

Термін «C<sub>3-7</sub>азаціклоалкіл» (або «C<sub>3-7</sub>азаціклоалкіл») означає насичене циклічне кільце, що містить один атом азоту і від трьох до семи атомів вуглецю (тобто азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або азепаніл).

Термін «галоген» (або «гало») відноситься до атома фтору, хлору, броду і йоду (альтернативно згадується як фтор, хлор, бром і йод).

Термін «C<sub>1-6</sub>галогеналкіл» (який альтернативно може згадуватися як «C<sub>1-6</sub>галогеналкіл» або «галогенований C<sub>1-6</sub>алкіл») означає C<sub>1-6</sub> лінійну або розгалужену алкільну групу, як визначено вище, що містить один або декілька галогенових замісників. Термін «C<sub>1-4</sub>галогеналкіл» має аналогічне значення. Термін «C<sub>1-6</sub>фторалкіл» має аналогічне значення за винятком того, що галогенові замісники обмежені фтором. Відповідні фторалкіли включають ряд (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> (тобто трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифтор-н-пропіл і т.д.).

Термін «карбоцикл» (і його варіанти, такі як «карбоциклічний» або «карбоцикліл»), як він використаний в даному описі, відноситься до (i) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> моноциклічному, насиченому або ненасиченому кільцю, (ii) C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> біциклічній кільцевій системі або (iii) C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub> трициклічній кільцевій системі, де кожне кільце в (ii) або (iii) є незалежним або конденсованим з іншим кільцем або кільцями, і кожне кільце є насиченим або ненасиченим. Карбоцикл може бути приєднаний до залишку молекули по будь-якому атому вуглецю, якщо це приводить до стабільної сполуки. Конденсовані біциклічні карбоцикли являють собою підклас карбоциклів; тобто термін «конденсований біциклічний карбоцикл» звичайно відноситься до C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> біциклічної кільцевої системи, в якій кожне кільце є насиченим або ненасиченим, і два суміжних атоми вуглецю беруть участь спільно в утворенні кілець в кільцевій системі. Термін конденсовані трициклічні карбоцикли має аналогічне значення. Підкласом конденсованих біциклічних карбоциклів є такі біциклічні карбоцикли, в яких одне кільце являє собою бензольне кільце, а інше кільце є насиченим або ненасиченим, приєднаним через будь-який атом вуглецю, що приводить до стабільної сполуки. Ілюстративні приклади даного підкласу включають наступне:



Термін «арил» відноситься до ароматичних моно- і полікарбоциклічних кільцевих систем, де окремі карбоциклічні кільця в поліциклічній системі конденсовані або приєднані одне до одного через

простий зв'язок. Відповідні арильні групи включають феніл, нафтил і біфеніл.


Термін «гетероцикл» (або його різні варіанти, такі як «гетероциклічний» або «гетероциклі») в широкому значенні відноситься до (i) 4-8-членного, насиченого або ненасиченого моноциклічного кільця, (ii) 7-12-членної біциклічної кільцевої системи або (iii) 11-16-членної трициклічної кільцевої системи; де кожне кільце в (ii) або (iii) є незалежним або конденсованим з іншим кільцем або кільцями, і кожне кільце є насиченим або ненасиченим і моноциклічне кільце, біциклічна кільцева система або трициклічна кільцева система містить один або декілька гетероатомів (наприклад від 1 до 6 гетероатомів або від 1 до 4 гетероатомів), вибраних з N, O і S, і доповнення з атомів вуглецю (моноциклічне кільце звичайно містить принаймні один атом вуглецю і кільцева система звичайно містить принаймні два атоми вуглецю); і де будь-який один або декілька з гетероатомів азоту або сірки необов'язково може бути окисленим, і будь-який один або декілька з азотних гетероатомів необов'язково може бути кватернізований. Гетероциклічне кільце може бути приєднане по будь-якому з гетероатомів або атому вуглецю за умови, що таке приєднання приводить до утворення стабільної структури. Коли в гетероциклічному кільці є замісники, потрібно розуміти, що замісники можуть бути приєднані до будь-якого атома кільця, або до гетероатому, або до атома вуглецю, за умови, що в результаті утворюється стабільна хімічна структура.

Насичені гетероцикли утворюють підклас гетероциклів, тобто термін «насичений гетероцикл» звичайно відноситься до гетероциклу, як це визначено вище, в якому вся циклічна система цілком (або моно- або поліциклічна) є насиченою. Термін «насичене гетероциклічне кільце» відноситься до 4-8-членного насиченого моноциклічного кільця, яке складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, вибраних з N, O і S. Ілюстративні приклади включають піперидиніл, піперазиніл, азепініл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тiazолідиніл, ізотiazолідиніл і тетрагідрофурил (або тетрагідрофураніл).


Гетероароматичні сполуки утворюють інший підклас гетероциклів, тобто термін «гетероароматичний» (альтернативно «гетероарил») звичайно відноситься до гетероциклу, як це визначено вище, в якому вся циклічна система цілком (або моно- або поліциклічна) являє собою ароматичну кільцеву систему. Термін «гетероароматичне кільце» відноситься до 5- або 6-членного моноциклічного ароматичного кільця, яке складається з атомів вуглецю і одного або декількох гетероатомів, вибраних з N, O і S. Ілюстративні приклади гетероароматичних кілець включають піридиніл, піроліл, піразиніл, піримідиніл, прідазиніл, тієніл (або тіофеніл), тiazоліл, фураніл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл і тіадіазоліл.


Ілюстративні приклади біциклічних гетероциклів включають бензотриазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолініл, ізоіндолініл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, хроманіл, ізохроманіл, тетрагід-

рохінолініл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-

дигідробензо-1,4-діоксиніл (тобто ) , іміда-

зо(2,1b)(1,3)тіазол (тобто ) і бензо-1,3-

діоксоліл (тобто ) У деяких контекстах

 альтернативно згадується як феніл, що має як замісник метилendioкси групу, приєднану до двох суміжних атомів вуглецю.

Ілюстративні приклади трициклічних гетероциклів включають фенотіазиніл, карбазоліл, бетакарболініл, тетрагідро-бета-карболініл, акридиніл, феназиніл і феноксазиніл.

Якщо спеціально не обумовлено іншого, термін «ненасичене кільце» означає частково або повністю ненасичене кільце. Наприклад, вираз «ненасичений моноциклічний C<sub>6</sub> карбоцикл» відноситься до циклогексену, циклогексадієну і бензолу.

Якщо спеціально не обумовлено іншого, включені всі згадані тут діапазони. Наприклад, гетероцикл, описаний як такий, що містить від «1 до 4 гетероатомів», означає, що гетероцикл може містити 1, 2, 3 або 4 гетероатоми.

Коли будь-яка змінна (наприклад, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>k</sup> і т.д.) існує більше одного разу в будь-якому компоненті або в формулі I або в будь-якій іншій формулі, що означає і що описує сполуки згідно з винаходом, її визначення при кожній появі є незалежним від її визначення при кожній іншій появі. Також комбінації замісників і/або змінних є допустимими, тільки якщо такі комбінації приводять до стабільних сполук.

Термін «заміщений» (наприклад, як у випадку виразу «арил, який необов'язково є заміщеним одним або декількома замісниками...») включає моно- і полізаміщення названим замісником в тій мірі, коли таке єдине або множинне заміщення (включаючи множинне заміщення в одному і тому ж місці) є хімічно допустимим.

Сполуки даного винаходу можуть мати асиметричні центри і можуть існувати, за винятком спеціально обумовлених випадків, у вигляді суміші стереоізомерів або індивідуальних діастереоізомерів, або енантіомерів, при цьому всі ізомерні форми включені в даний винахід.

N-заміщені гідроксипіримідинонові сполуки даного винаходу можуть також існувати у вигляді таутомерів. Потрібно розуміти, що даний винахід включає всі таутомери гідроксипіримідинонових сполук формули I, як окремо, так і у вигляді сумішей.

Сполуки даного винаходу корисні при інгібуванні ВІЛ інтегрази, профілактиці і лікуванні інфекції, викликаній вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) і профілактиці, лікуванні і відстрочці виникнення подальшого патологічного стану, такого як СНІД. Профілактика СНІДу, лікування СНІДу, відстрочка виникнення СНІДу і профілактика або лікування інфекції, викликані ВІЛ, визначені як включені, але не обмежуються вказаним, в лікуванні широкого діапазону станів ВІЛ інфікування:

CHІD, ARC (CHІD-асоційований комплекс), як симптоматичний, так і асимптоматичний, і фактична або потенційна дія ВІЛ. Наприклад, сполуки даного винаходу корисні при лікуванні ВІЛ інфекції після передбачуваного в минулому впливу ВІЛ при переливанні крові, заміні рідин тіла, укусах, випадковому уколi голкою або дії на кров пацієнта під час хірургічного втручання.

Сполуки даного винаходу корисні для підготовки і здійснення скринінгових аналізів для антивірусних сполук. Наприклад, сполуки даного винаходу можна використати для виділення ферментних мутантів, які являють собою чудові інструменти відбору більш ефективних протівірусних сполук. Крім того, сполуки даного винаходу корисні для виявлення або визначення сайту зв'язування інших протівірусних агентів з ВІЛ інтегразою, наприклад, з використанням конкурентного інгібування. Таким чином сполуки даного винаходу являють собою комерційні продукти для продажу в цих цілях.

Сполуки, що ілюструють даний винахід, були протестовані як інгібітори в аналізі на активність перенесення ланцюга інтегразою. Аналіз проводили відповідно до методики, [описаної Wolfe, A. L. et al., J.Virol. 1996, 70: 1424-1432], для рекомбінантної інтегрази, за винятком того, що (i) в аналізі використали заздалегідь зібрані комплекси інтегрази перенесення ланцюга; (ii) реакцію перенесення ланцюга проводили в присутності інгібітору в 2,5мМ MgCl<sub>2</sub> з використанням від 0,5 до 5нМ 3'FITC міченого цільового субстрату ДНК, як [описано в WO02/30930] і (iii) продукти перенесення ланцюга виявляли з використанням кон'югованого з лужною фосфатазою антитіла проти FITC і хе-молюмінесцентного субстрату лужної фосфатази. Ілюстративні сполуки (наприклад, сполуки, вказані нижче в таблиці 1), протестовані в аналізі інтегрази, продемонстрували IC<sub>50</sub>, що складає 5 мікромолів або менше цього.

Додатковий опис по проведенню аналізу з використанням заздалегідь зібраного комплексу представлений [в Hazuda et al., J.Virol. 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., Drug Design i Discovery 1997, 15: 17-24; i Hazuda et al., Science 2000, 287: 646-650].

Деякі сполуки, проілюстровані в даному винаході, також були протестовані в аналізі на інгібування, гострої ВІЛ інфекції Т-лімфоїдних клітин, що здійснюється відповідно до [Vacca, J. P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096]. Дані сполуки продемонстрували IC<sub>50</sub>, що складає приблизно 20 мікромолів або менше.

Сполуки даного винаходу можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Термін «фармацевтично прийнятна сіль» відноситься до солі, яка володіє ефективністю вихідної сполуки, і яка не є небажаною з біологічної або якої-небудь ще точки зору (наприклад, не є токсичною, ні шкідливою для реципієнта з іншої причини). Відповідні солі включають кислотні-адитивні солі, які можуть, наприклад, утворюватися при змішуванні розчину сполуки даного винаходу з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або бензойна кислота. Коли спо-

луки даного винаходу містять кислотний фрагмент, їх відповідні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів (наприклад, солі натрію або калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію або магнію) і солі, утворені з відповідними органічними лігандами, такі як четвертинні амонієві солі. Також у випадку присутності групи кислоти (-COOH) або спиртової групи, можна використати фармацевтично прийнятний складний ефір для модифікації розчинності або характеристик гідролізу сполуки.

З метою профілактики або лікування ВІЛ інфекції або профілактики, лікування або відстрочки виникнення СНІДу сполуки даного винаходу можна вводити перорально, парентерально (включаючи підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудинні ін'єкції або методи інфузії), за допомогою інгаляційного розпилення або ректально, у вигляді одиної дози фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки і звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і переносники.

Термін «введення» і його варіанти (наприклад «введення сполуки») при згадуванні сполуки винаходу означає забезпечення індивідуума, потребуючого лікування, сполукою або проліками сполуки. Коли сполука винаходу або її проліки передбачаються для лікування в поєднанні з одним або декількома іншими активними агентами (наприклад, протівірусними агентами, що використовуються для лікування ВІЛ інфекції або СНІДу) потрібно розуміти, що термін «введення» і кожний з його варіантів включають одночасне і послідовне забезпечення суб'єкта сполукою або проліками і іншими агентами.

Як використано в даному описі, мається на увазі, що термін «композиція» охоплює продукт, що включає певні інгредієнти в певних кількостях, а також будь-який продукт, який являє собою результат, безпосередньо або непрямо, об'єднання певних інгредієнтів в певних кількостях.

Під виразом «фармацевтично прийнятний» мається на увазі, що інгредієнти фармацевтичної композиції повинні бути сумісні один з одним і не повинні бути шкідливими для реципієнта.

Термін «суб'єкт» (що альтернативно згадується в даному описі як «пацієнт»), як він використаний в даному описі, відноситься до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно до людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін «терапевтично ефективна кількість», як він використаний в даному описі, означає ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідь в тканині, системі, у тварини або людини, якої прагне дослідник, ветеринар, лікуючий лікар або інший клінічний лікар, і який включає ослаблення симптомів захворювання, що піддається лікуванню. Коли активна сполука (тобто активний інгредієнт) вводять у вигляді солі, посилення на кількість активного інгредієнта відносяться до форми вільної кислоти або вільної основи сполуки.

Фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді суспензій або таблеток, або капсул, що вводяться перорально, назальних спреїв, стерильних

препаратів для ін'єкцій, наприклад, у вигляді стерильних водних або масляних суспензій для ін'єкцій, або у вигляді супозиторіїв. Дані композиції можуть бути одержані способами, добре відомими в даній області, і містити добре відомі в даній області ексципієнти. Відповідні способи і інгредієнти [описані в монографії Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990], яка включена в даний опис у всій своїй повноті за допомогою посилання.

Сполуки даного винаходу можна вводити перорально в діапазоні дозування від 0,001 до 1000мг/кг ваги тіла ссавця (наприклад людини) на добу у вигляді однократної дози або розділених доз. Один з переважних діапазонів дозування складає від 0,01 до 500мг/кг ваги тіла перорально у вигляді однократного або розділеного дозування. Інший переважний діапазон дозування складає від 0,1 до 100мг/кг ваги тіла перорально у вигляді однократного або розділеного дозування. Для перорального введення композиції можуть бути представлені у вигляді таблеток або капсул, що містять від 0,1 до 500 міліграм активного інгредієнту, зокрема 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, і 500 міліграмів активного інгредієнту для симптоматичного регулювання дозування для па-

цієнта, що піддається лікуванню. Конкретний рівень дозування і частота дозування для будь-якого конкретного пацієнта можуть варіюватися і будуть залежати від чинників, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, спосіб і час введення, швидкість виділення, комбінацію лікарських засобів, тяжкість конкретного захворювання і терапії, якій піддається хазяїн.

Як указано вище, даний винахід також відноситься до застосування сполук даного винаходу, які інгібують ВІЛ інтегразу, разом з одним або декількома агентами, що використовуються для лікування ВІЛ інфекції або СНІДу. Наприклад, сполуки даного винаходу можна ефективно вводити або в періоди попереднього впливу і/або подальшого впливу в поєднанні з ефективними кількостями одного або декількох ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, імуномодуляторів, протиінфекційних агентів або вакцин, що використовується для лікування ВІЛ інфекції або СНІДу. Відповідні протівірусні агенти включають перераховані в наступній таблиці:

Таблиця

## ПРОТИВІРУСНІ АГЕНТИ

| Назва лікарського засобу  | Виробник торгова назва і/або місцезнаходження           | Показання (активність)   |
|---|---|--|
| Абакавір GW 1592 1592U89  | Glaxo Wellcome (ZIAGEN®)                                | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nRTI)   |
| Абакавір+ламівудин+ зидовудин                                       | Glaxo SmithKline (TRIZIVIR®)                            | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| Ацеманан  | Carrington Labc (Irving, TX)                            | ARC  |
| ACH 126443  | Achillion Pharm.  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази) |
| Ацикловір   | Burroughs Wellcome                                      | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC в поєднанні з AZT                                |
| AD-439  | Tanox Biosystems  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC  |
| AD-519  | Tanox Biosystems  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC  |
| Адефовір дигіпоксил GS 840  | Gilead  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (RTI)  |
| AL-721  | Ethigen (Los Angeles, CA)                               | ARC, PGL, ВІЛ позитивний, СНІД   |
| Альфа-інтерферон  | Glaxo Wellcome  | Саркома Капоші, ВІЛ в поєднанні з Retrovir                               |
| AMD3100   | AnorMed   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (антагоніст CXCR4)                               |
| Ампренавір 141 W94 GW 141   | Glaxo Wellcome (AGENERASE®)                             | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Анзаміцин LM 427  | Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT) | ARC  |
| Антитіло, яке нейтралізує pH лабільний альфа-абераційний інтерферон | Anvanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)            | СНІД, ARC  |
| AR177   | Aronex Pharm  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC  |
| Атазанавір (BMS 232632)   | Bristol-Myers-Squibb (ZRIVADA®)                         | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Бета-флуоро-ddA   | Nat'l Cancer Institute                                  | Пов'язані зі СНІДом захворювання   |
| BMS-232623 (CGP-73547)  | Bristol-Myers Squibb/Novartis                           | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| BMS-234475 (CGP-61775)  | Bristol-Myers Squibb/Novartis                           | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Каправідин (AG-1549, S-1153)  | Pfizer  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| CI-1012   | Warner-Lambert  | ВІЛ-1 інфекція   |
| кидофовір   | Gilead Science  | ЦМВ (цитомегаловірус) ретиніт, герпес, вірус бородавки людини            |
| Курдлан сульфат   | Al Pharma, США  | ВІЛ інфекція   |
| Імуноглобін цитомегаловірусу  | MedImmune   | ЦМВ ретиніт  |
| Цитовен ганцикловір   | Syntex  | ЦМВ, що містить загрозу зору, периферичний ЦМВ ретиніту                  |
| Делавірдин  | Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)                          | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| Декстран сульфат  | Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Осака, Японія)               | СНІД, ARC, ВІЛ позитивний асимптоматичний                                |
| ddC (зальцитабін, дідеоксицитидин)                                  | Hoffman-la Roche (HMD®)                                 | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nRTI)   |
| ddl Дідеоксиінозин  | Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)                           | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC; поєднання з AZT/d4T (nRTI)                      |
| DPC681&DPC684   | DuPont  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| DPC961&DPC083   | DuPont  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| емвірін   | Triangle Pharmaceuticals (COACTINON®)                   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази) |
| EL10  | Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)                        | ВІЛ інфекція   |
| Ефавіренц   | DuPont (SUSTIVA®)                                       | ВІЛ інфекція, СНІД   |
| (BMP 266)   | Merck (STOCRIN®)  | ARC (nnRTI)  |

Продовження таблиці

|                                       |  |  |
|---------------------------------------|--|--|
| Фамцикловір                           | Smith Kline  | Оперізуєний лишай, простий герпес  |
| емтрицитабін                          | Triangle Pharmaceuticals (COVIRACIL®) Emory University | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nRTI)   |
| емвірін                               | Triangle Pharmaceuticals (COACTINON®)                  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази)                 |
| НВУ097                                | Hoechst Marion Roussel                                 | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| гіперіцин                             | VIMRx Pharm  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC  |
| Рекомбінантний бета-інтерферон людини | Triton Biosciences (Alameda, CA)                       | СНІД, саркома Капоші, ARC  |
| Інтерферон альфа-п3                   | Interferon Sciences                                    | ARC, СНІД  |
| ідинавір                              | Merck (CRIVAN®)  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC, асимптоматичний ВІЛ позитивний, також в поєднанні з AZT/ddI/ddC |
| ISIS 2922                             | ISIS Pharmaceuticals                                   | ЦМВ ретиніт  |
| JE2147/AG1776                         | Agouron  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| КНІ-272                               | Nat'l Cancer Institute                                 | ВІЛ-пов'язані захворювання   |
| Ламівудин, 3ТС                        | Glaxo Wellcome   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC; також з AZT (nRTI)  |
| лобукавір                             | Bristol-Myers Squibb                                   | ЦМВ інфекція   |
| Лопінавір (ABT-378)                   | Abbott   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Лопінавір+ритонавір (ABT-378/r)       | Abbott (KALETRA®)                                      | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Мозенавір (DMP-450)                   | AVID (Camden, NJ)                                      | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| нелфінавір                            | Agouron (VIRACEPT®)                                    | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| невірапін                             | Boehringer Ingelheim (VIRAMUNE®)                       | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nnRTI)  |
| новапрен                              | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)                       | Інгібітор ВІЛ  |
| Пентафусід Т-20                       | Trimeris   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор злиття)   |
| Пептид Т октапептидна послідовність   | Peninsula Labs (Belmont, CA)                           | СНІД   |
| PRO 542                               | Progenies  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор приєднання)   |
| PRO 140                               | Progenies  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор співрецептору CCR5)                                   |
| Тринатрій фосфонформіат               | Astra Pharm. Products, Inc                             | ЦМВ ретиніт, ВІЛ інфекція і інші ЦМВ інфекції  |
| PNU-140690                            | Pharmacia Upjohn                                       | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| пробукол                              | Vyrex  | ВІЛ інфекція, СНІД   |
| RBC-CD4                               | Sheffield MedTech (Houston TX)                         | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC  |
| Ритонавір (ABT-538)                   | Abbott (RITONAVIR®)                                    | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| саквінавір                            | Hoffmann-LaRoche (FORTOVASE®)                          | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| Ставудин; d4Т дидегідродекситимідин   | Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)                          | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nRTI)   |
| T-1249                                | Trimeris   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (інгібітор злиття)   |
| TAK-779                               | Takeda   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (ін'єктований антагоніст CCR5 рецептора)                         |
| тенофовір                             | Gilead (VIREAD®)                                       | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (nRTI)   |
| Типранавір (PNU-140690)               | Boehringer Ingelheim                                   | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| TMC120&TMC-125                        | Tibotec  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC JmRTIi   |
| TMC-126                               | Tibotec  | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC (PI)   |
| валацикловір                          | Glaxo Wellcome   | Генітальний простий герпес і цитомегаловірусні інфекції                                  |
| Віразол рибавірин                     | Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)                           | Асимптоматичний ВІЛ позитивний, LAS, ARC   |
| Зидовудин; AZT                        | Glaxo Wellcome (RETROVIR®)                             | ВІЛ інфекція, СНІД, ARC, саркома Капоші в поєднанні з іншою терапією (nRTI)              |

PI = інгібітор протеази

nnRTI = інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази

nRTI = інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази

Сполуки даного винаходу також можна вводити в поєднанні з іншим інгібітором ВІЛ інтегрази, таким як сполука, [описана в WO 99/62513, WO 99/62520 або WO 99/62897]. Сполуки даного винаходу також можна вводити в поєднанні з антагоністом CCR5 рецептора, таким як сполука, [описана в WO 99/04794, WO 99/09984, WO 99/38514, WO 00/59497, WO 00/59498, WO 00/59502, WO 00/59503, WO 00/76511, WO 00/76512, WO 00/76513, WO 00/76514, WO 00/76792 або WO 00/76793]. Сполуки даного винаходу можна ефективно вводити або в періоди попереднього впливу і/або після впливу в поєднанні з ефективними кількостями одного або декількох ВІЛ/СНІД антивірусних агентів, імуномодуляторів, протиінфекційних агентів або вакцин, що використовується для лікування ВІЛ інфекції або СНІДу, [описаних в таблиці в WO 01/38332],

який включений в даний опис за допомогою посилення у всій своїй повноті.

Потрібно розуміти, що об'єм комбінацій сполук даного винаходу з ВІЛ/СНІД антивірусними агентами, імуномодуляторами, протиінфекційними агентами або вакцинами не обмежений перерахованим вище або перерахованим у вищезгаданій таблиці [в WO 001/38332], але включає в принцип будь-які комбінації з будь-якими фармацевтичними композиціями, що використовуються для лікування СНІДу. ВІЛ/СНІД антивірусні і інші агенти звичайно будуть використовуватися в таких комбінаціях в їх звичайному діапазоні дозування і із застосуванням режимів, відомих в даній області, включаючи дозування, описане в Physicians' Desk Reference, 54<sup>th</sup> edition, Medical Economics Company, 2000. Діапазони дозування для сполук згідно з винаходом в таких комбінаціях є

такими ж, як указано вище.

Скорочення, використані в даному описі, зокрема в схемах і прикладах, включають наступне

CHІД = Синдром набутого імунodefіциту

ARC = CHІД-асоційований комплекс

BOC або Boc = трет-бутилоксикарбоніл

Bn = бензил

Bz = бензоїл

CBZ або Cbz = карбобензоксид (альтернативно, бензилоксикарбоніл)

DMAD = диметилацетиленидикарбоксилат

DMAF = диметиламінопіридин

ДМФ = N,N-диметилформамід

Et = етил

EtOAc = етилацетат

FIA-MS = проточно-інжекційний мас-спектрометричний аналіз

ВІЛ = вірус імунodefіциту людини

ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія

m-CPBA = мета-хлорпербензойна кислота

Me = метил

NMP = N-метилпіролідинон

ЯМР = ядерний магнітний резонанс

Ph = феніл

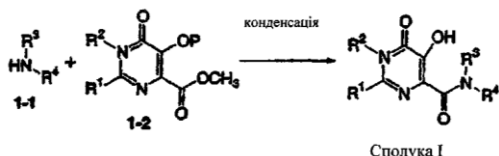
ТФОК = трифтороцтова кислота

ТГФ = тетрагідрофуран

Сполуки даного винаходу легко можуть бути одержані відповідно до наступних реакційних схем і прикладів або їх модифікацій з використанням легко доступних вихідних речовин і реагентів. У даних реакціях також можна використати їх варіанти, які самі відомі фахівцям в даній області, але не відмічені більш детально. Крім того, виходячи з наступних реакційних схем і прикладів, фахівцям в даній області будуть очевидні інші можливі способи одержання сполук згідно з винаходом. Якщо не указано іншого, всі змінні є такими, як визначено вище.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані конденсацією утримуючих відповідний заміщений алкіл 1-алкіл-1,6-дигідро-5-гідроксі-6-оксопіримідин-4-карбоксилатів (або карбонових кислот або галогенангідридів) з відповідними амінами, як представлено на схемі 1. На цій схемі Р являє собою Н або захисну групу, типово складноєфірну групу (наприклад, бензоатну або півалатну), яка звичайно видалається в умовах, що використовуються для перетворення метилового складного ефіру в амід. Складноєфірна захисна група звичайно використовується для очищення 2-заміщених-5,6-дигідроксопіримідин-4-карбоксилатів після їх синтезу, коли незахищений продукт не може кристалізуватися з неочищеної реакційної суміші і/або по синтетичних причинах.

Схема 1



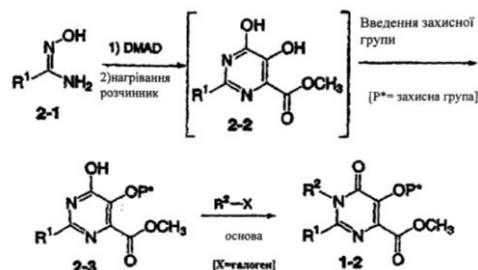
Способи конденсації похідних карбонових кислот з амінами з утворенням карбоксамідів добре відомі в даній області. Відповідні способи описані, [наприклад, в Jerry March, Advanced Organic

Chemistry, 3 видання, John Wiley & Sons, 1985, стор.370-376]. Аміни формули 1-1 можуть бути одержані з використанням способів, описаних [в Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989, стор.385-438], або за допомогою звичайних їх варіантів.

Метил-1-алкіл-1,6-дигідро-5-гідроксі-6-оксопіримідин-4-карбоксилати формули 1-2 можуть бути одержані, як показано на схемі 2, де амідоксим 2-1 може взаємодіяти з DMAD у відповідному розчиннику і при відповідній температурі, даючи проміжний дигідроксопіримідин 2-2, з подальшим захистом 5-гідроксильної групи в 2-2 з використанням відповідного захисного агента, такого як бензоат або півалат, з одержанням 2-3, а потім алкілюванням азоту-1 з утворенням 1-2. Дана методика описана в літературі [Culbertson et al., J. Heterocycl. Chem. 1979, 16(7): 1423-24].

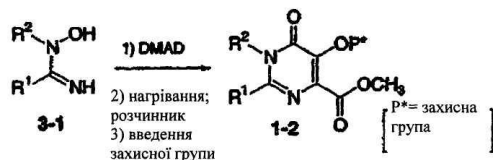
Дигідроксопіримідин 2-2 може бути виділений або безпосередньо захищений з одержанням 2-3. Алкільна група може бути введена по атому N1 реакцією 2-3 з алкілюючим агентом в присутності неорганічної основи (наприклад карбонату цезію). Якщо утвориться суміш N- і O-алкілованих похідних, цільовий N-алкілований продукт 1-2 може бути виділений флеш-хроматографією. Схема 2 проілюстрована в прикладі 1.

Схема 2



Метил-1-алкіл-1,6-дигідро-5-гідроксі-6-оксопіримідин-4-карбоксилати формули 1-2 можуть бути одержані, як показано на схемі 3, де N-алкіламідооксим 3-1 може взаємодіяти з диметилацетиленидикарбоксилатом, даючи незахищений 1-2 (P=H). Незахищена сполука може бути виділена як така або вона може бути перетворена в сполуку 1-2 взаємодією з відповідною захисною групою. Схема 3 проілюстрована в прикладі 2.

Схема 3



Амідоксими 2-1 і 3-1 одержані з відповідних нітрилів з використанням описаних тут хімічних реакцій (дивись, приклад 1, стадія 1 і приклад 2, стадія 2).

Нітрили можуть бути одержані з карбонових кислот за допомогою різних способів, відомих в даній області, включаючи, наприклад, перетворення в карбоксаміди [за способом Позднева (Pozdnev) (Tetrahedron Lett. 1989, 30:5193) (дивись, також приклад 6, стадія 2)] і дегідратацію амиду [за способом Вальдмана (Waldmann) (Tetrahedron 1994, 50: 11865) (дивись, також, прик-

лад 6, стадія 3)].

Сполуки даного винаходу загальної формули 3-3 або 3-6 можуть бути одержані відповідно до схеми 3, частини 1 і 2, де галогеновані похідні 3-1 або 3-4 можуть бути синтезовані бромованням або хлоруванням відповідного субстрату з одержанням  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CHBr$  або  $-CHCl$  груп з подальшим заміщенням галогену на нуклеофіл ("Nu") такий як амін, тиол або алколят, з утворенням нуклеофілзаміщеного метилового складноефірного проміжного продукту 3-2 або 3-5, виділяти який немає необхідності. Перетворення метальної складноефірної функціональної групи в карбоксамід буде приводити до кінцевого продукту 3-3 або 3-6. Схема 3 проілюстрована в прикладі 5.

Схема 3 - частина 1

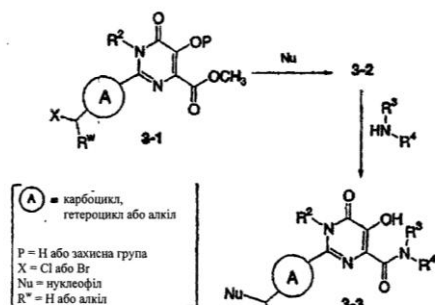
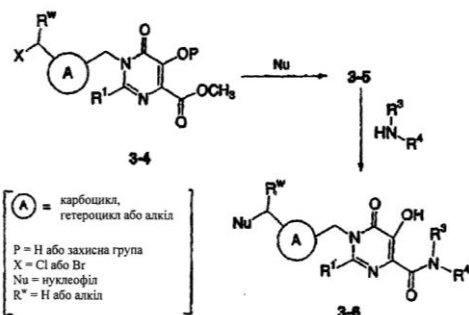
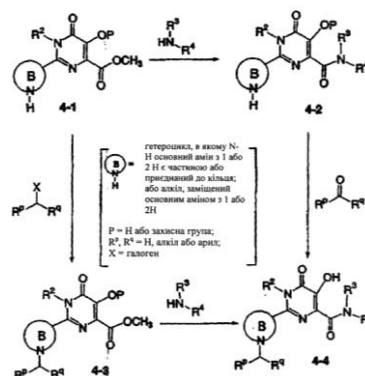


Схема 3 - частина 2



На схемі 4 показано одержання сполук винаходу, які містять алкілований аліфатичний амін в заміснику в 2-положенні. Алкілювання азоту здійснюють з використанням відновного амінування або алкілювання. Алкілювання азоту можна проводити перед утворенням амиду (через 4-3) або після утворення амиду (через 4-2) в залежності від субстрату, за необхідності з відповідним зняттям захисної групи. Схема 4 проілюстрована нижче в прикладах 6-8.

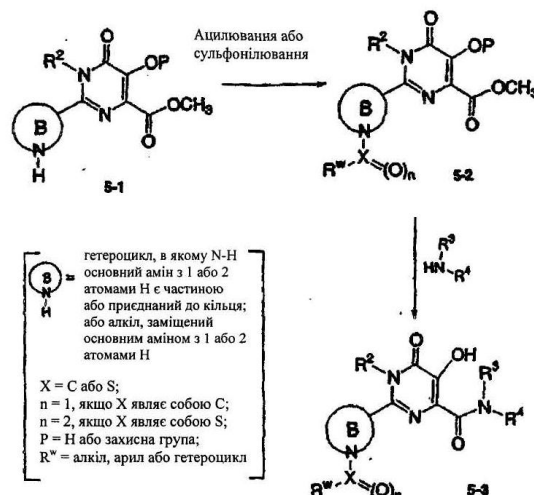
Схема 4



Сполуки даного винаходу загальної формули 5-3, що містять ацильований азот або сульфоноаний азот в заміснику в 2-положенні можуть бути одержані по наступній схемі 5. Ацилювання або сульфування азоту в 2-положенні піримідинового ядра приводить до сполук 5-2, які можуть бути перероблені в кінцевий амід 5-3 з використанням реакції з відповідним аміном в полярному розчиннику.

Схема 5 проілюстрована нижче в прикладах 9-12.

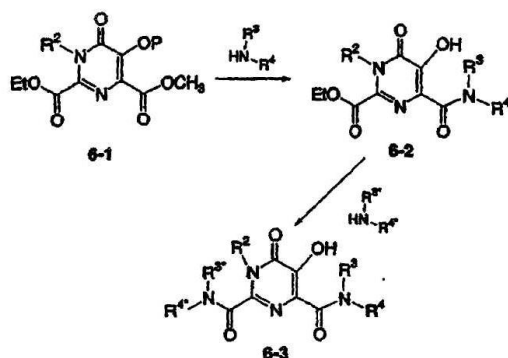
Схема 5



Одержання сполук, відмінною особливістю яких є наявність карбоксамідної групи в 2-положенні піримідинового кільця, може бути здійснено, як показано на схемі 6, де використовується вихідна речовина, що містить 2-етильну або 4-метилкарбоксилатну функціональну групу (6-1). Така стратегія дає можливість регіоселективного перетворення 4-метилового складноефіру в карбоксамід взаємодією з відповідним аміном. Інший складноефірний зв'язок в 2-положенні може бути перетворений надалі. Схема 7 проілюстрована нижче в прикладі 14.

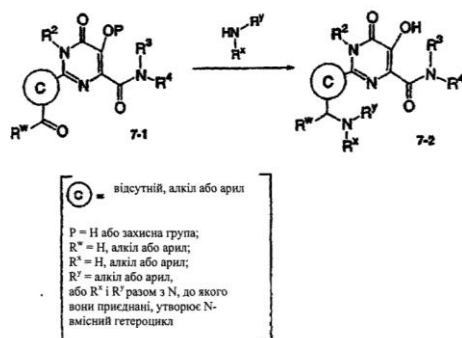


Схема 6



Сполуки згідно з даним винаходом формули 7-2 можуть бути одержані взаємодією альдегідів і кетонів 7-1 з відповідними амінами в умовах відновного амінування як показано на схемі 7. Схема 7 проілюстрована нижче в прикладі 14.

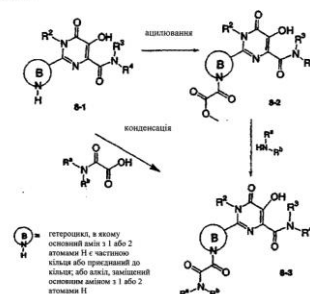
Схема 7



У способах одержання сполук даного винаходу, вказаних на представлених вище схемах і проілюстрованих в приведених далі прикладах, функціональні групи в різних фрагментах і замісниках можуть бути чутливими або реакційноздатними у використовуваних умовах реакцій і/або в присутності реагентів, що використовуються. Така чутливість/реакційна здатність можуть стояти на заваді напряму бажаної реакції, знижуючи вихід цільового продукту, або навіть перешкоджаючи його утворенню. Відповідно, може виявитися необхідним або бажаним захистити чутливі або реакційноздатні групи в будь-якій з молекул, що беруть участь. Захист може бути здійснений з використанням звичайних захисних груп, таких [як описані в *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. Mcomie, Plenum Press, 1973 і в *W. Greene & P. G. M. Wutic, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991]. Захисні групи можуть бути видалені на зручній подальшій стадії з використанням способів, відомих в даній області. Наприклад, при одержанні сполук винаходу іноді необхідно захистити одну або декілька аміногруп (наприклад, аміногрупи, присутні в замісниках у 2-положенні піримідинового кільця) за допомогою, наприклад,  $\text{Boc}$  або  $\text{Cbz}$  групи, або необхідно захистити гідроксильну групу (наприклад, 5-гідроксильну групу в піримідиновому кільці) за допомогою, наприклад, бензоїльної або бензильної групи.  $\text{Boc}$  група може бути видалена при обробці кислотою (наприклад  $\text{TFOK}$ ) або до, або після утворення кінцевого аміду при С-6 піримідинового ядра.  $\text{Cbz}$  і бен-

зильна групи звичайно видаляють каталітичним гідруванням або в сильноокислих умовах, або перед, або після утворення кінцевого аміду. Бензоїльна група може бути видалена одночасно з утворенням кінцевого аміду. Приведені нижче приклади 6 і 12 ілюструють застосування  $\text{Boc}$  захисної групи і  $\text{Boc}$ , бензоїльної і бензильної захисних груп при одержанні сполук винаходу.

Схема 8

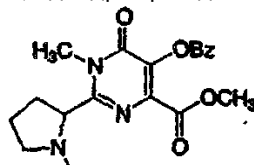


Одержання сполук, відмінних наявністю біскаліламіду у 2 положенні піримідинового ядра, можна здійснити так, як показано на схемі 8, де використовується вихідна речовина, що має основний азот у 2-положенні піримідинкарбоксаміду (8-1). Дана стратегія дозволяє одержувати кінцеву сполуку (8-3) відповідно до двох можливих способів: простою конденсацією моноаміду щавлевої кислоти з аміном (8-1) або ацилюванням основного азоту в (8-1) диметилноксалатом, з одержанням складноєфірної проміжної сполуки (8-2), яку перетворюють в кінцеву сполуку нагріванням в присутності аміну у відповідному розчиннику. Схема 8 проілюстрована нижче в прикладах 17, 18 і 20.

Наступні приклади служать тільки для ілюстрації винаходу і його практичного здійснення. Приклади не призначені для обмеження об'єму і суті винаходу.

#### Приклад 1

Метил-5-(бензоїлокси)-2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

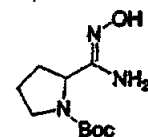


Стадія

1:

Трет-бутил-2-

[аміно(гідроксиіміно)метил]піролідін-1-карбоксилат

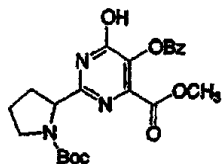


Розчин гідрохлориду гідроксиламіну (1,0екв.) в  $\text{MeOH}$  додавали при  $0^\circ\text{C}$  до розчину  $\text{KOH}$  (1,0екв.) в  $\text{MeOH}$ . Одержану реакційну суміш фільтрували і додавали до розчину трет-бутил-2-ціанопіролідін-1-карбоксилату (1,0екв.) в метанолі і перемішували при  $40^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок обробляли водою; тверду речовину відфільтровували і

промивали сумішшю Et<sub>2</sub>O:петролейний ефір 1:1, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини у вигляді суміші ротамерів за даними ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 8,92 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,25 (ушир.с, 0,5H), 4,10 (с, 0,5H), 3,40-3,30 (м, 1H), 2,10-1,70 (м, 4H), 1,40 (с, 4,5H), 1,35 (с, 4,5H), один сигнал прихований водою.

Стадія 2: Метил-5-(бензоїлокси)-2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл]-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат



Розчин продукту стадії 1 (1,0екв.) і диметилацетилендикарбоксилату (1,05екв.) в СНCl<sub>3</sub> нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт безпосередньо використали на наступній стадії без додаткового очищення. Неочищений продукт розчиняли в ксилолі і нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і неочищену речовину розчиняли в піридині. Додавали ангідрид бензойної кислоти (1,5екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки вся вихідна речовина не витрачалася за даними мас-спектрометричного аналізу. Реакційну суміш концентрували, одержане масло розбавляли етилацетатом і промивали 1н розчином HCl, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl. Неочищене масло, одержане після упарювання органічного розчинника очищали флеш-хроматографією, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,18 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,64 (т, J=7,4Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6Гц, 2H), 4,80-4,60 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,40-3,20 (м, 1H), 2,50-2,10 (м, 2H), 2,00-1,70 (м, 2H), 1,50 (с, 9H). Мас-спектр 444 (M+H)<sup>+</sup>.

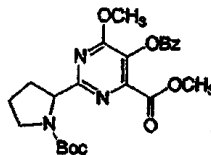
Стадія 3: Метил-5-(бензоїлокси)-2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідін-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

До перемішаного розчину продукту стадії 2 (1,0екв.) в ТГФ додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1/2екв.) з подальшим доданням CH<sub>3</sub>I (2,0екв.). Реакційну суміш перемішували при 40°C доти, поки вся вихідна речовина не витрачалася за даними мас-спектрометричного аналізу. Реакційну суміш концентрували і залишок вміщували в EtOAc, промивали 1н HCl, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищена реакційна суміш містила в співвідношенні 3,4:1 N-метильований продукт (цільовий продукт) і продукт O-метилування. Вказаний в заголовку продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc:петролейний ефір=1:1) і одержували у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 1:1 за даними ЯМР. <sup>1</sup>H-ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,12 (д, J=7Гц, 2H), 7,58 (т, J=7Гц, 1H), 7,46 (т, J=7Гц, 2H), 4,97-4,95 (м, 0,5H), 4,87-4,83 (м, 0,5H), 3,74 (с, 1,5H), 3,72 (с, 1,5H), 3,63 (с, 1,5H), 3,59 (с, 1,5H), 3,56-3,42 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 5H), 1,41 (с, 4,5H), 1,25(с,4,5H).

Мас-спектр 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Також була одержана O-метильована сполука формули:

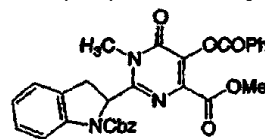


У вигляді суміші ротамерів за даними ЯМР. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ 8,21 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,72 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6Гц, 2H), 5,10-5,05 (м, 0,3H), 5,00-4,95 (м, 0,7H), 4,01 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,80-3,60 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 2H), 2,00-1,85 (м, 1H), 1,61 (с, 2,7H), 1,40 (с, 6,3H).

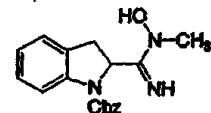
Мас-спектр 458 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 2

Бензил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]індолін-1-карбоксилат



Стадія I: Бензил-2-[[гідрокси(метил)аміно](іміно)метил]індолін-1-карбоксилат



i-Бензілоксикарбоніл-2-ціаноіндолін додавали до розчину триетиламіну (2екв.) і MeN-HON.HCl (2екв.) в EtOH. Після перемішування протягом ночі реакційну суміш упарювали, розчиняли в EtOAc, промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 340K, 300МГц) δ 7,68 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 5H), 7,19 (т, J=7,5Гц, 2H), 6,99 (т, J=7,6Гц, 1H), 5,53 (дд, J=5,5, 10,9Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,62 (дд, J= 11,0, 16,6Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,01 (дд, J=5,5Гц, 16,6Гц, 1H).

Мас-спектр 326 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Бензил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]індолін-1-карбоксилат

Продукт стадії 1 розчиняли в СНCl<sub>3</sub> і додавали по краплях при кімнатній температурі диметилацетилендикарбоксилат (1,2екв.). Через 4 години суміш упарювали і залишок розчиняли в ксилолі і перемішували при 160°C протягом 2 днів. Розчинник потім упарювали і залишок розчиняли в піридині, після чого додавали (PhCO)<sub>2</sub>O (2екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 2 днів. Після упарювання одержане неочищене масло розбавляли EtOAc, промивали 1н HCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали. Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (ЕЮ-

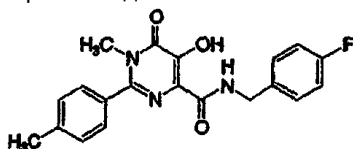
Ас/петролейний ефір, 1:4), одержуючи вказаний в заголовку продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 340K, 300МГц)  $\delta$  8,08 (д,  $J=7,3\text{Гц}$ , 2H), 7,77 (т,  $J=7,4\text{Гц}$ , 2H), 7,62 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,31-7,20 (м, 7H), 7,00 (т,  $J=7,3\text{Гц}$ , 1H), 5,83 (дд,  $J=4,6\text{Гц}$ , 11,0Гц, 1H), 5,23-5,13 (м, 2H), 3,76 (дд,  $J=11,1,16,6\text{Гц}$ , 1H), 3,65 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,27 (дд,  $J=4,4\text{Гц}$ , 16,6Гц, 1H).

Мас-спектр 326 (M+H) $^+$ .

Приклад 3

N-(4-Фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



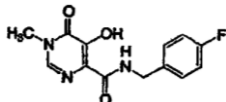
До перемішаного розчину метил-5-[(2,2-диметилпропанойл)оксис]-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилату (одержаного з 4-метилбензонітрилу по методиці, аналогічній описаній в прикладах 2 або 3) в ДМФ додавали 3 еквіваленти 4-фторбензиламіну і суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин. Вказаний в заголовку продукт, що випав в осад з охолодженої реакційної суміші після додання 2н HCl, збирали фільтруванням і промивали діетиловим ефіром.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  12,45 (с, 1H), 9,31 (ушир.т,  $J=6,0\text{Гц}$ , 1H), 1,62 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 4H), 7,14 (т,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 4,45 (д,  $J=6,0\text{Гц}$ , 2H), 3,35 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

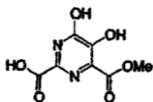
Мас-спектр 326 (M+H) $^+$ .

Приклад 4

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: 4,5-дигідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-карбонова кислота

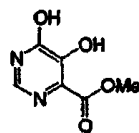


2-Етоксикарбоніл-4,5-дигідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин [одержували із етил аміно(гідроксііміно)етаноату [Branco, P.S. et al., Tetrahedron 1992, 40: 6335] по методиці, аналогічній описаній в прикладі 1] суспендували в суміші діоксан/ТГФ 2:1 і додавали 1н NaOH. Через 20 хвилин суміш підкисляли 1н розчином HCl, концентрували і фільтрували, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  13,10 (ушир.с, 1H), 11,11 (ушир.с, 1H), 3,82 (с, 3H).

Мас-спектр 326 (M+H) $^+$ .

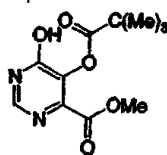
Стадія 2: Метил-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат



Розчин продукту стадії 1 в 1н розчині HCl перемішували протягом 6 годин при 90°C. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину промивали 1н HCl. Упарювання фільтрату давало вказаний в заголовку продукт у вигляді твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300K, 400МГц)  $\delta$  7,75 (с, 1H), 3,82 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300K, 400МГц)  $\delta$  165,66, 158,20, 147,14, 139,00, 127,85, 52,16.

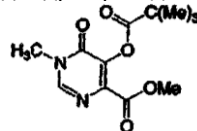
Стадія 3: Метил-5-[(2,2-диметилпропанойл)оксис]-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат



Півалоїлхлорид (1,1екв.) додавали до розчину продукту стадії 2 в піридині і суміш нагрівали до 40°C протягом 10 хвилин. За даними ВЕРХ за цей час вихідна речовина витрачалася повністю. Реакційну суміш концентрували, одержане масло розбавляли етилацетатом і промивали 1н розчином HCl. Вказаний в заголовку продукт одержували у вигляді коричневої твердої речовини після упарювання органічної фази і розтирання з діетиловим ефіром.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  13,35 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Стадія 4: Метил-5-[(2,2-диметилпропанойл)оксис]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Диметилсульфат (1,5екв.) додавали до розчину продукту стадії 3 (1екв.) в ТГФ, що містить карбонат цезію (1,5екв.). Взаємодію проводили при 50°C протягом тридцяти хвилин. Розчинник упарювали і одержане масло розчиняли в етилацетаті, промивали 1н розчином HCl. Неочищену вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді жовтої твердої речовини і використали на наступній стадії без додаткового очищення.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).

Стадія 5: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  
4-Фторбензиламін (3екв.) додавали до розчину неочищеного продукту стадії 4 в ДМФ і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом однієї години. Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, елюювання водою і ацетонітрилом, що містить 0,1 % ТФОК).

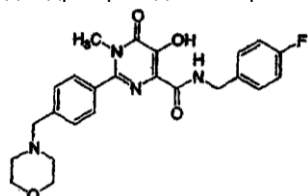
$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц)  $\delta$  12,5 (с, 1H), 9,54 (т,  $J=6,2\text{Гц}$ , 1H), 8,05 (с, 1H), 7,36 (дд,  $J=6,2$ ,

8,4Гц, 2Н), 7,14 (т, J=8,4Гц, 2Н), 4,45 (д, J=6,2Гц, 2Н), 3,44 (с, 3Н).

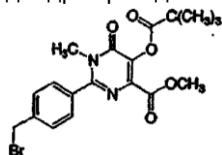
Мас-спектр m/z 276(M-H)<sup>-</sup>.

Приклад 5

N-(4-Фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: Метил-2-[4-(бромметил)феніл]-5-[(2,2-диметилпропанол)окси]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



До інтенсивно киплячого розчину метил-5-[(2,2-диметилпропанол)окси]-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилату в чотирьохлористому вуглєці додавали N-бромсукцинімід (1екв.) і перекис бензоїлу (0,05екв.) у вигляді сухих порошоків. Через 4 години суміш залишали остигати до кімнатної температури і сукцинімід, що випав в осад, відфільтровували. Фільтрат упарювали у вакуумі і твердий залишок використали як такий.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 7,68-7,57 (м, 4Н), 4,77 (с, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,27 (с, 3Н), 1,30 (с, 9Н).

Стадія 2: N-(4-Фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

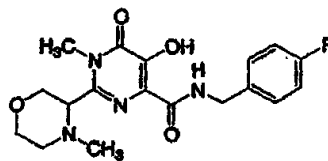
Розчин в ТГФ метил-2-[4-(бромметил)феніл]-5-[(2,2-диметилпропанол)окси]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилату піддавали взаємодії з 4 еквівалентами морфоліну протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Після упарювання летких компонентів маслянистий залишок вміщували в ДМФ і обробляли 3 еквівалентами 4-фторбензиламіну при 90°C протягом 2 годин. Вказаний в заголовку продукт виділяли у вигляді його трифторацетатної солі за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, вода/ацетонітрил з 1% ТФОК як елюент).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 12,45 (с, 1Н), 10 (ушир.с, 1Н), 9,31 (ушир.т, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,62 (м, 2Н), 7,35 (м, 2Н), 7,14 (т, J=8,8Гц, 2Н), 4,54-4,38 (м, 4Н), 4,1-3,9 (м, 2Н), 3,9-3,7 (м, 2Н), 3,68-3,51 (м, 2Н), 3,31 (с, 3Н), 3,2-3,1 (м, 2Н).

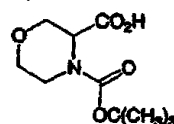
Мас-спектр m/z 453(M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: 4-(Бутоксикарбоніл)морфолін-3-карбонова кислота

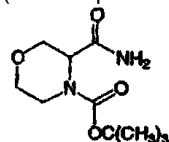


До інтенсивно перемішаного розчину 3-морфолінкарбонової кислоти і триетиламіну (111екв.) в MeOH (1,4М) при 50°C додавали ди-трет-бутилдикарбонат (2екв.). Перемішування продовжували при 50°C протягом 5 хвилин і при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували, одержуючи маслянистий залишок і суспендували його в суміші EtOAc (500мл) і насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> (500мл). Органічний шар екстрагували насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (2×250мл) і H<sub>2</sub>O (250мл). Об'єднані водні шари доводили до pH=2,0 3М HCl і відразу ж екстрагували EtOAc (2×500мл). Об'єднані органічні шари промивали розбавленою HCl, сушили, фільтрували і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла, за даними ЯМР суміш ротамерів в співвідношенні 1:1.

δ <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц) 12,93 (ушир.с, 1Н), 4,32 (с, 0,5 Н), 4,29 (с, 0,5 Н), 4,2-4,1 (м, 1Н), 3,83-3,74 (м, 1Н), 3,58-3,52 (м, 2Н), 3,36-3,31 (м, 1Н), 3,16 (т, J=11,4Гц, 0,5 Н), 3,00 (т, J=11,4Гц, 0,5 Н), 1,40 (с, 4,5 Н), 1,36 (с, 4,5 Н).

Мас-спектр m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: трет-бутил-3-(амінокарбоніл)морфолін-4-карбоксилат

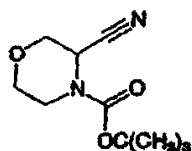


До перемішаного розчину сполуки, одержаної на стадії 1 (1екв.), піридину (0,6екв.) і ди-трет-бутилдикарбонату (1,3екв.) в діоксані (0,6М), додавали NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (1,26екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрували, вміщували в EtOAc і промивали водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді масла, яке закристалізовувалась при кімнатній температурі.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ 7,35 (ушир.с, 1Н), 7,06 (ушир.с, 1Н), 4,15 (ушир.с, 2Н), 3,76 (ушир.с, 1Н), 3,57-3,51 (м, 2Н), 3,28 (м, 1Н), 3,18 (м, 1Н), 1,36 (с, 9Н).

Мас-спектр m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: трет-бутил-3-ціаноморфолін-4-карбоксилат

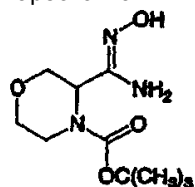


Розчин продукту стадії 2 (1екв.) і триетиламін (2,1екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1M) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали по краплях ангідрид трифтороцтової кислоти (1,1екв.) в атмосфері азоту. Перемішування продовжували додатково протягом 3,5 годин при кімнатній температурі і леткі компоненти видаляли у вакуумі. Залишок вміщували в EtOAc, промивали водою, насиченим розчином солі і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упарювання давало вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц)  $\delta$  5,04 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 3,96 (д,  $J=12,2\text{Гц}$ , 1H), 3,86 (дд,  $J=11,5$ , 2,6Гц, 1H), 3,69 (д,  $J=12,4\text{Гц}$ , 1H), 3,56 (дд,  $J=12,2$ , 3,2Гц, 1H), 3,40 (тд,  $J=1$ , 1,9, 2,89Гц, 1H), 2,97 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Мас-спектр  $m/z$  213 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 4: трет-бутил-3-[(2)-аміно(гідроксиіміно)метил]морфолін-4-карбоксилат

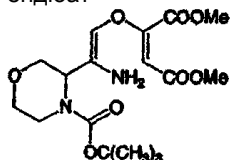


Розчин продукту стадії 3 (1екв.), гідрохлориду гідроксиламіну (1,4екв.) і триетиламіну (1,7екв.) в EtOH (0,5M) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 5 годин. Суміш концентрували і залишок вміщували в EtOAc і промивали водою і насиченим розчином солі. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц)  $\delta$  9,16 (ушир.с, 1H), 5,32 (ушир.с, 2H), 4,30 (ушир.с, 1H), 4,08 (д,  $J=1$ , 6Гц, 1H), 3,75 (д,  $J=6,8\text{Гц}$ , 1H), 3,50-3,33 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

Мас-спектр:  $m/z$  246 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 5: Диметил-2-[(2-аміно-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-3-іл]етеніл)окси]бут-2-ендіоат



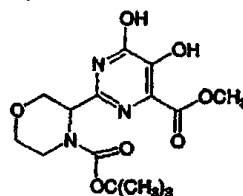
Розчин продукту зі стадії 4 (1екв.) і диметил-ацетилендікарбоксилату (1,2екв.) в  $\text{CHCl}_3$  нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години в атмосфері азоту і розчин концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний ефір/EtOAc 7:3 1:1, одержуючи цільовий продукт у вигляді суміші двох ізомерів E/Z (76: 14).

$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц, 300K)  $\delta$  6,60 і 6,20 (2 ушир.с, 2H), 5,58 і 5,41 (2с, 1H), 4,36 (ушир.с,

1H), 4,04 (ушир.с, 1H), 3,8 (ушир.с, 1H), 3,76 і 3,72 (2с, 3H), 3,63 і 3,58 (2с, 3H), 3,53 (тд,  $J=13,6$ , 3,7Гц, 1H), 3,44 (т,  $J=10,4\text{Гц}$ , 1H), 3,31 (м, 2H), (с, 9 H).

Мас-спектр  $m/z$  388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 6: трет-бутил-3-[4,5-дигідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-іл]морфолін-4-карбоксилат

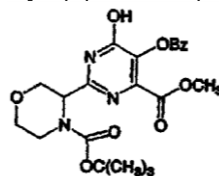


Адукти стадії 5 нагрівали при кипінні із зворотним холодильником в ксилолі протягом 24 годин. Потім реакційну суміш охолоджували і концентрували у вакуумі. Додавали діетиловий ефір, осаджуючи тверду речовину, яку відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і сушили, одержуючи вказаний в заголовку піримідин у вигляді оранжевої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц, 340K)  $\delta$  4,62 (с, 1H), 4,15 (д,  $J=12\text{Гц}$ , 1H), 3,84 (ушир.с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,70 (дд,  $J=12,3$ , 4Гц, 1H), 3,61 (дд,  $J=12,2$ , 3,8Гц, 1H), 3,56 (т,  $J=13\text{Гц}$ , 1H), 3,43 (тд,  $J=11,5$ , 3,4Гц, 1H), 1,35 (с, 9H).

Мас-спектр  $m/z$  356 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 7: трет-бутил-3-[5-(бензоїлокси)-4-гідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-іл]морфолін-4-карбоксилат

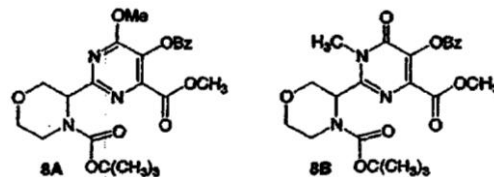


Піримідин зі стадії 6 в сухому піридині (0,2M), обробляли ангідридом бензойної кислоти (2екв.) протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарювали, вміщували EtOAc і промивали 1N HCl,  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, упарювали і очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc/петролейний ефір: 7/3.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400МГц, 340K)  $\delta$  13,3 (ушир.с, 1H), 8,07 (д,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 7,76 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 1H), 7,61 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 4,73 (с, 1H), 4,22 (д,  $J=12,4\text{Гц}$ , 1H), 3,86 (д,  $J=11,0\text{Гц}$ , 1H), 3,78 (дд,  $J=12,4$ , 3,9Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (т,  $J=13,9\text{Гц}$ , 2H), 3,47 (тд,  $J=10,7$ , 3,6, 1H), 1,36 (с, 9H).

Мас-спектр  $m/z$  600 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 8: Алкіловані похідні 8A і 8B.



Піримідиновий продукт стадії 7 в сухому ТГФ (0,6M) обробляли карбонатом цезію (1,5екв.) і

диметилсульфатом (1,5екв.) при 50°C протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок вміщували в EtOAc, промивали 1н HCl і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали, одержуючи неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюенти EtOAc/петролейний ефір: 3/7) для розділення двох сполук 8A і 8B (співвідношення 8A/8B 1/0,85).

Наступним чином також використали альтернативний шлях: Піримідиновий продукт зі стадії 7 додавали до суспензії LiH (1,1екв.) в діоксані при кімнатній температурі. Суміш витримували протягом 45 хвилин при 38°C і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали диметилсульфат (1,3екв.) і суміш нагрівали при 38°C (4 години) і 56°C (4 години). Реакційну суміш охолоджували до 16°C і додавали крижану оцтову кислоту (0,1екв.) з подальшим доданням води і EtOAc. Водний шар відділяли і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували, одержуючи масло, яке хроматографували на силікагелі, елюючи 50-55% EtOAc в гексанах для відділення сполуки 8A від 8B. Фракції упарювали, одержуючи спінену тверду речовину. Дану тверду речовину розчиняли в ефірі і повторно упарювали, одержуючи спінену тверду речовину, яку легко вдається відскребити. Дану тверду речовину сушили у вакуумі протягом ночі при 40°C, одержуючи 8B у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Співвідношення 8A/8B є змінним при використанні такого шляху, від 1:4 до 1:12.

трет-бутил-3-[5-(бензоїлокси)-4-метокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-іл]морфолін-4-карбоксилат (8A)

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>+ТФОК, 330К) δ 8,10 (д, J=7,9Гц, 2Н), 7,77 (т, J=7,3Гц, 1Н), 7,61 (т, J=7,4Гц, 2Н), 4,94 (ушир.с, 1Н), 4,50 (д, J=1,6Гц, 1Н), 4,0 (с, 3Н), 3,85-3,81 (м, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 3,66 (д, J=10,4Гц, 1Н), 3,49-3,45 (м, 2Н), 1,35 (ушир.с, 9Н).

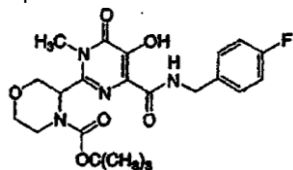
Мас-спектр m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>.

трет-бутил-3-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]морфолін-4-карбоксилат (8B)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400МГц, 330К) δ 8,09 (д, J=7,3Гц, 2Н), 7,77 (т, J=7,5Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,8Гц, 2Н), 5,08 (д, J=3,4Гц, 1Н), 4,21 (д, J=12,3Гц, 1Н), 3,95-3,85 (м, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 3,58 (с, 3Н), 3,55-3,50 (м, 2Н), 1,34 (с, 9 Н).

Мас-спектр m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 9: трет-бутил-3-4-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-морфолін-4-карбоксилат



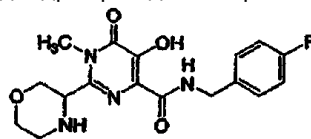
Метильовий складний ефір 8B в сухому MeOH обробляли 4-фторбензиламином (2,5екв.) при

кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розтирали з Et<sub>2</sub>O, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 320К) δ 11,95 (ушир.с, 1Н), 8,32 (т, J=6,0Гц, 1Н), 7,39-7,35 (м, 2Н), 7,19-7,13 (м, 2Н), 4,96 (дд, J=4,25, 2,42Гц, 1Н), 4,62 (дд, J=14,9, 6,95Гц, 1Н), 4,49 (дд, J=14,9, 5,83Гц, 1Н), 4,16 (дд, J=12,2, 2,0Гц, 1Н), 3,87-3,79 (м, 2Н), 3,70-3,64 (м, 1Н), 3,55-3,45 (м, 5Н), 1,23 (с, 9Н).

Мас-спектр m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 10: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-морфолін-3-іл-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Сполуку стадії 9 обробляли сумішшю дихлорметан/ТФОК (2/1) протягом 1 години при кімнатній температурі. Органічні леткі речовини видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 К) δ 9,45 (ушир.с, 1Н), 7,39-7,36 (м, 2Н), 7,19-7,15 (м, 2Н), 4,93 (д, J=9,2Гц, 1Н), 4,64 (дд, J=15,4, 6,7Гц, 1Н), 4,55 (дд, J=15,4, 6,2Гц, 1Н), 4,35 (д, J=12,8Гц, 1Н), 4,08 (д, J=12,6Гц, 1Н), 3,77 (т, J=12,4Гц, 1Н), 3,55 (с, 3Н), 3,55-3,46 (м, 2Н), 3,40-3,34 (м, 1Н).

Мас-спектр m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 11: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

Сполуку зі стадії 10 розчиняли в MeOH і обробляли триетиламином (1екв.), ацетатом натрію (1,6екв.), формальдегідом 37% ваг./ваг. водний розчин (3екв.) і ціаноборгідридом натрію (1,43екв.). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і вказану в заголовку сполуку одержували очищенням методом препаративної ВЕРХ (C18, елювання водою і ацетонітрилом, що містить 0,1% ТФОК), у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>+ТФОК) δ 12,33 (ушир.с, 1Н), 10,05 (ушир.с, 1Н), 9,48 (т, J=6,4Гц, 1Н), 7,35-7,33 (м, 2Н), 7,15-7,12 (м, 2Н), 4,98 (д, J=8,8Гц, 1Н), 4,57 (д, J=6,4Гц, 2Н), 4,36 (д, J=12,7Гц, 1Н), 4,13 (д, J=12,4Гц, 1Н), 3,77 (т, J=12,5Гц, 1Н), 3,69 (д, J=12,8Гц, 1Н), 3,54 (с, 3Н), 3,48-3,41 (м, 2Н), 2,83 (с, 3Н).

Мас-спектр m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>.

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід був розділений на енантіомери методом напівпрепаративної хіральної ВЕРХ з використанням наступних умов:

Розчинники: суміш 1:1 0,2% ТФОК в гексані:EtOH

Колонка: колонка chiralpak AS, 250×46мм при 1,0мл/хв., збирали по поглинанню при 260нм.

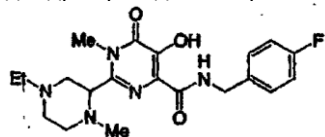
Перший елюат являв собою (+) енантіомер (MeOH, c=0,24, 25C): [α]<sub>D</sub>=(+55,42.

Другий елюат являв собою (-) енантіомер

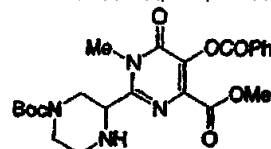
(MeOH,  $c=0,215$ , 25°C):  $[\alpha]_D^{25} = (-)51,63$ .

Приклад 7

2-(4-Етил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

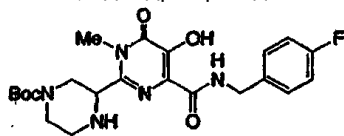


Стадія 1: Метил-1-метил-2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-2-іл)-5-бензоїлокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



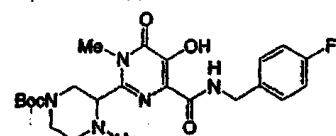
Метил-1-метил-2-(4-трет-бутоксикарбоніл-1-бензілоксикарбонілпіперазин-2-іл)-5-бензоїлокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат (одержаний з 1-[(бензілокси)карбоніл]-4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонової кислоти [Bigge et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30: 5193] по методиках, аналогічних вказаним в прикладах 1 або 3 в поєднанні зі стадією зняття захисної групи) розчиняли в MeOH і гідрували при атмосферному тиску на 10% Pd/C протягом 1 години. Неочищений вказаний в заголовку продукт одержували після фільтрування і упарювання.

Стадія 2: N-[(4-фторбензил)-1-метил-2-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-2-іл)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Неочищений продукт стадії 1 розчиняли в MeOH і додавали 4-фторбензиламін (3,5екв.). Після нагрівання при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі осадок відфільтровували і промивали Et<sub>2</sub>O, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

Стадія 3: N-(4-фторбензил)-1-метил-2-(4-трет-бутоксикарбоніл-1-метилпіперазин-2-іл)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

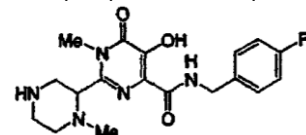


Твердий продукт стадії 2 розчиняли в MeOH і додавали NaCNBH<sub>3</sub> (1,4екв.), AcONa (1,6екв.), HCHO 37% (1екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів і потім упарювали, одержуючи вказаний в заголовку неочищений продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TФОК, 340K, 400МГц) δ 7,40-7,35 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,83 (д, J=7,3Гц, 1H), 4,59 (д, J=6,3Гц, 2H), 4,41 (д, J=14,9Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,75-3,60 (м, 1H),

3,54 (с, 3H), 3,38-3,25 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 1,45 (с, 9H). Мас-спектр (EI<sup>+</sup>) m/z=476(M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіперазин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Неочищений продукт стадії 3 перемішували в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TФОК (1:1) протягом 2 годин для видалення Boc захисної групи азоту піперазинілу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TФОК, 340K, 400МГц) δ 12,25 (ушир.с, 1H), 9,03 (ушир.с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 2H), 4,62-4,45 (м, 2H), 4,44-4,09 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,48-3,32 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,34 (с, 3H).

Мас-спектр(EI<sup>+</sup>) m/z=376 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: 2-(4-Етил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

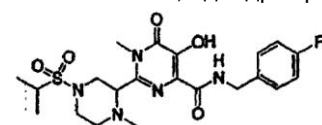
Триетиламін (2екв.), NaCNBH<sub>3</sub> (1,4екв.), AcONa (1,6екв.) і CH<sub>3</sub>CHO (1екв.) додавали до розчину в метанолі неочищеного продукту, одержаного на стадії 4. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Вказаний в заголовку продукт одержували у вигляді трифторацетатної солі за допомогою очищення препаративною ВЕРХ (C18, градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% TФОК).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TФОК, 300МГц) δ 9,40 (т, J=5,9Гц, 1H), 7,34 (т, J=8,02Гц, 2H), 7,14 (т, J=8,7Гц, 2H), 5,00 (д, J=9,9Гц, 1H), 4,54 (д, J=6,1Гц, 2H), 4,04-3,82 (м, 3H), 3,55-3,43 (м, 4H), 3,30-3,22 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,14Гц, 3H).

Мас-спектр m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 7В

Стадія 1: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-(ізопропілсульфоніл)-1-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



4-фторбензил 2-(1,2-диметилпіперазин-2-іл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат, одержаний під час одержання сполуки прикладу 7, стадія 4, розчиняли в суміші ТГФ/NaOH 2н (1:1) з подальшим доданням iPrSC<sub>2</sub>Cl (4екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додатково додавали iPrSC<sub>2</sub>Cl (2,4екв.) і NaOH 2н (2,4екв.) для завершення реакції. Через 3 години додавали 2н розчин NaOH (10екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Вказаний в заголовку продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% TФОК).

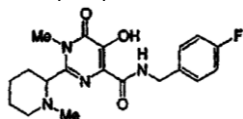
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TФОК, 300K, 300МГц) δ 9,48 (ушир.т, J=6,5Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 2H), 4,96 (д, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (д,

$J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 4,23 (д,  $J=14,4\text{Гц}$ , 1H), 3,96 (д,  $J=10,8\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (д,  $J=10,2\text{Гц}$ , 1H), 3,53 (с, 3H), 3,50-3,35 (м, 3H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 1,25 (д,  $J=6,9\text{Гц}$ , 6H).

Мас-спектр:  $m/z$  482 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 8

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіперидин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



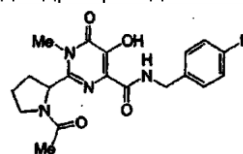
Метил-5-(бензоїлокси)-1-метил-6-оксо-2-піперидин-2-іл-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат (одержаний з 1-(бензілоксикарбоніл)піперидин-2-карбонової кислоти по методиці, аналогічній описаній в прикладах 1 або 2 в поєднанні зі стадією зняття захисної групи) суспендували в ТГФ і обробляли 3 еквівалентами триетиламіну і 3 еквівалентами йодистого метилу при 40°C. Після перемішування протягом 5 годин ТГФ упарювали і залишок виливали в EtOAc і промивали насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Маслянистий залишок вміщували в EtOAc і обробляли 3 еквівалентами 4-фторбензиламіну при 90°C протягом 0,5 години. Вказаний в заголовку продукт виділяли у вигляді трифторацетатної солі за допомогою препаративної ВЕРХ (C18, 5мкМ, суміш ацетонітрил/вода, що містить 0,1% ТФОК, як елюент).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц)  $\delta$  12,28 (ушир.с, 1H), 9,50 (ушир.т, 1H), 9,31 (ушир.с, 1H), 7,37 (дд,  $J=5,6\text{Гц}$ , 8,4Гц, 2H), 7,18 (т,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 4,8-4,6 (м, 1H), 4,57 (д,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,4-3,3 (м, 1H), 2,78 (ушир.с, 3H), 2,4-2,3 (м, 1H), 1,92-1,46 (м, 5H).

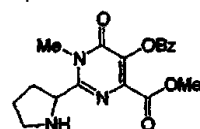
Мас-спектр  $m/z$  375(M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 9

2-(1-Ацетилпірол і дин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: Метил-5-(бензоїлокси)-1-метил-6-оксо-2-піролідин-2-іл-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Метил-5-(бензоїлокси)-2-[1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат обробляли сумішшю ТФОК:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:7) при 0°C. Розчин нагрівали до кімнатної температури і хід реакції контролювали за допомогою мас-спектрометричного аналізу. Через 1 годину реакція завершувалася, і розчинник видаляли при зниженому тиску за до-

помогою роторного випарника. Вказаний в заголовку продукт осаджували Et<sub>2</sub>O і збирали фільтруванням.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц)  $\delta$  8,17 (д,  $J=7,4\text{Гц}$ , 2H), 7,67 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H), 7,52 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 5,45 (дд,  $J=7,6$ , 6,7Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,61 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,40-2,00 (м, 3H).

Мас-спектр  $m/z$  358 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: 2-(1-Ацетилпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

До перемішаного розчину продукту стадії 1 (1,0екв.) в CHCl<sub>3</sub> додавали триетиламін (3,0екв.) з подальшим доданням хлористого ацетилю (1,5екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки вихідна речовина не витрачалася за даними мас-спектрального аналізу. Реакційну суміш концентрували і неочищений продукт безпосередньо використали на подальшій стадії без додаткового очищення.

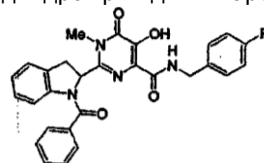
Розчин одержаного вище неочищеного продукту (1,0екв.) в NMP обробляли 4-фторбензиламіном (2,0екв.). Розчин перемішували при кипінні із зворотним холодильником доти, поки реагенти не витрачалися за даними мас-спектрального аналізу. Вказану в заголовку сполуку одержували очищенням препаративною ВЕРХ (C18, елювання водою і ацетонітрилом, що містить 0,1% трифторацетової кислоти) у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 4:1 за даними ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц)  $\delta$  12,11 (ушир.с, 1H), 8,49 (т,  $J=6,2\text{Гц}$ , 0,8 H), 8,30 (т,  $J=6,2\text{Гц}$ , 0,2 H), 7,4-7,3 (м, 2H), 7,15 (т,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 5,22 (дд,  $J=8,0$ , 3,2Гц, 0,2 H), 5,02 (дд,  $J=8,0$ , 3,2Гц, 0,8 H), 4,60-4,47 (м, 2H), 3,95-3,85 (м, 0,8 H), 3,80-3,70 (м, 0,2 H), 3,59-3,57 (м, 0,8 H), 3,55 (с, 2,4 H), 3,52 (с, 0,6H), 3,43-3,37 (м, 0,2H), 2,40-1,7 (м, 4H), 2,5 (с, 2,4H), 1,75 (с, 0,8H).

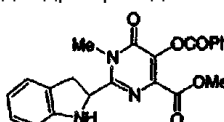
Мас-спектр  $m/z$  389 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 10

2-(1-Бензоїл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



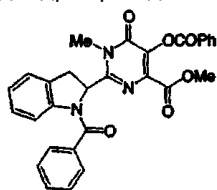
Стадія 1: Метил-2-(2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1-метил-5-бензоїлокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Бензил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]індолін-1-карбоксилат розчиняли в EtOAc і гідрували при атмосферному тиску на 10% Pd/C протягом ночі. Неочищений вказаний в заголовку продукт одержували після фільтрування і упарювання.



Стадія 2: Метил-2-(1-бензоіл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-5-бензоїлокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



ТГФ додавали до неочищеного продукту стадії 1 з подальшим доданням піридину (2екв.) і PhCOCl (1екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш упарювали, одержуючи вказаний в заголовку продукт в неочищеному вигляді.

Стадія 3: 2-(1-Бензоіл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

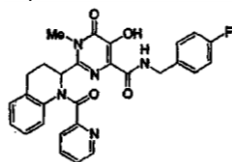
Неочищений продукт стадії 2 розчиняли в MeOH і додавали 4-фторбензиламін (3,5екв.). Розчин перемішували при 60°C протягом ночі. Вказаний в заголовку продукт одержували з допомогою препаративної ВЕРХ (Cl8, градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% ТФОК).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>+ТФОК, 340К, 400МГц) δ 7,75-7,80 (м, 1H), 7,45-6,97 (м, 13H), 5,77 (дд, J=10, 3,6Гц, 1H), 4,35-4,50 (м, 2H), 3,72 (дд, J=16, 10Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,16(дд, T=16,3,6Гц, 1H).

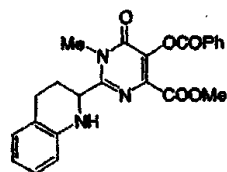
Мас-спектр m/z 499 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 11

N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



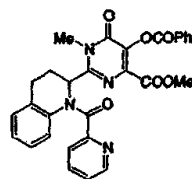
Стадія 1: Метил-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл)-1-метил-5-бензоїлокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Бензил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-карбоксилат (одержаний з тетрагідрохінолін-2-карбонової кислоти [Robl et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36: 1593] із захистом атома азоту і подальшим способом, вказаним в прикладах 1 або 2 в поєднанні зі стадією зняття захисної групи) розчиняли в EtOAc і гідрували при атмосферному тиску на 10%Pd/C при кімнатній температурі протягом ночі. Вказаний в заголовку продукт одержували як залишок після фільтрування і упарювання органічного розчинника.

Стадія 2: Метил-5-бензоїлокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-1,2,3,4-

тетрагідрохінолін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Залишок зі стадії 1 розчиняли в дихлорметані. Додавали піридин, гідро хлорид піколіноілхлориду і каталітичну кількість DMAP. Додаткове додання реагентів проводили через дві години. Після упарювання розчинника, залишок розбавляли EtOAc, органічну фазу промивали водою, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарювали, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

Стадія 3: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-ілкарбоніл)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

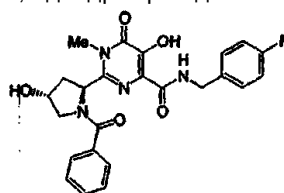
Залишок зі стадії 2 розчиняли в ДМФ і додавали 4-фторбензиламін (3екв.). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 1 години. Вказану в заголовку сполуку очищали препаративною ВЕРХ і виділяли у вигляді солі з трифтороцтовою кислотою (Cl8, градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% ТФОК).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>+ТФОК, 400МГц, 340К) δ 8,35 (д, J=4,2Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,4Гц, 1H), 7,54 (ушир.т, 1H), 7,49 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,37 (дд, J=5,2Гц, 7,0Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 3H), 6,90 (т, J=7,3Гц, 1H), 6,62 (т, J=7,3Гц, 1H), 6,43 (ушир.с, 1H), 5,74 (т, J=7,6Гц, 1H), 4,42 (дд, J=6,4Гц, 14,8Гц, 1H), 4,32 (дд, J=6,4Гц, 14,8Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,80-2,70 (м, 3H), 1,85-1,75 (м, 1H).

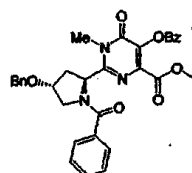
Мас-спектр m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 12:

2-[(2S,4R)-1-бензоіл-4-гідроксигаролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: метил-2-[(2S,4R)-1-бензоіл-4-(бензилокси)піролідин-2-іл]-5-(бензоїлокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

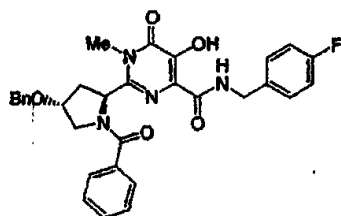


Метил-2-[(2S,4R)-1-трет-бутилоксикарбоніл-4-(бензилокси)піролідин-2-іл]-5-(бензоїлокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат [одержували з N-Вос-О-бензил-і-гідроксипроліну з використанням хімічних реакцій, вказаних в прикладах 1 або 2; стереохімія продуктів на стадіях 1-3 основана на стереохімії вихідної речовини] роз-

чиняли в дихлорметані (0,03М) з подальшим доданням надлишку ТФОК. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник упарювали у вакуумі. До залишку, розчиненого в піридині, додавали ангідрид бензойної кислоти (2екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Піридин упарювали у вакуумі і залишок розчиняли EtOAc, промивали HCl (1М), насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і упарювали у вакуумі, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>НЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 330К) δ 8,07 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,77 (т, J=7,3Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,74Гц, 2H), 7,52-7,49 (м, 5H), 7,33-7,30 (м, 5H), 5,47 (ушир.т, 1H), 4,53 (д, J=12,1Гц, 1H), 4,44 (д, J=12,0Гц, 1H), 4,36 (ушир.с, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,57 (д, J=11,2Гц, 1H), 2,70 (т, J=12,2Гц, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H).

Стадія 2: 2-[(2S,4R)-1-бензоїл-4-(бензилокси)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Сполуку стадії 1 розчиняли в метанолі і додавали 4-фторбензиламін (5екв.). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і промивали діетиловим ефіром, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>НЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300К) δ 12,15 (с, 1H), 9,00 (ушир. т, 1H), 7,48 (д, J=7,6Гц, 2H), 7,41-7,20 (м, 10H), 7,12 (т, J=8,8Гц, 2H), 5,27 (т, J=8Гц, 1H), 4,63 (дд, J=14,9, 7,3Гц, 1H), 4,56-4,38 (м, 2H), 4,26 (ушир.с, 1H), 4,25 (д, J=11,4Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (д, J=11,2Гц, 1H), 2,66-2,63 (м, 1H), 2,26-2,20 (м, 1H).

Мас-спектр m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: 2-[(2S,4R)-1-бензоїл-4-гідроксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку зі стадії 2 розчиняли в AcOH і додавали 10% Pd/C (10% по вазі). Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> при атмосферному тиску протягом ночі. Pd/C відфільтровували, AcOH упарювали у вакуумі і одержану вказану в заголовку сполуку промивали метанолом.

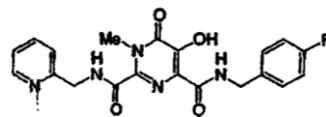
<sup>1</sup>Н-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц) δ 12,1 (с, 1H), 9 (ушир.т, 1H), 7,51-7,47 (м, 3H), 7,41-7,33 (м, 4H), 7,11 (т, J=8,8Гц, 2H), 5,27 (т, J=8Гц, 1H), 5,08 (д, J=3,2Гц, 1H), 4,63 (дд, J=14,8Гц, 7,3Гц, 1H), 4,43-4,39 (м, 2H), 4,20 (д, J=7,4Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,2-2,1 (м, 1H).

Мас-спектр m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 13

N-[4-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-

оксо-N2-(піридин-2-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксамід



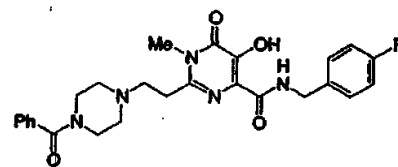
2-Етил-4-метил-5-[(2,2-диметилпропанол)окси]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксилат (одержаний введенням захисної групи і алкілюванням вихідної речовини прикладу 4, стадія 1 з використанням методики, аналогічної описаній в прикладах 1 або 2) розчиняли в ДМФ, додавали 4-фторбензиламін (3,1екв.) і суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Після концентрування розчинника, залишок вміщували в EtOAc, промивали 1н HCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали, одержуючи неочищений N-(4-фторбензил)-2-етоксикарбоніл-1-метил-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід. До даного неочищеного продукту додавали 2-піколіламін (8екв.) і реакційну суміш перемішували при 90°C протягом ночі. Вказаний в заголовку продукт одержували у вигляді його солі з трифтороцтовою кислотою за допомогою очищення з використанням препаративної ВЕРХ (C18 градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% ТФОК).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300К, 400МГц) δ 12,70 (ушир.с, 1H), 9,75-9,65 (м, 2H), 8,56 (д, J=4,4Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,17 (т, J=9,2, 2H), 4,60 (д, J=6,0Гц, 2H), 4,54 (д, J=6,0Гц, 2H), 3,67 (с, 3H).

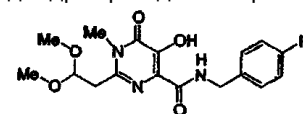
Мас-спектр m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 14

2-[2-(4-бензоїлпіперазин-1-іл)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: 2-(2,2-диметоксіетил)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



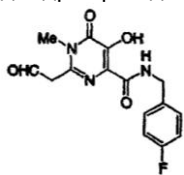
Метил-2-(2,2-диметоксіетил)-5-бензоїлокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат (1,0екв.) (одержаний з 3,3-диметоксипропіонітрилу по методиці, аналогічній вказаній в прикладах 1 або 2) в сухому MeOH обробляли 4-фторбензиламіном (2,5екв.) при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розтирали з Et<sub>2</sub>O, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300К, 400МГц) δ 9,80 (ушир.с, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,7Гц, 2H), 5,04 (ушир.с, 1H), 4,47 (д, J=6,2Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,28 (с, 6H), 3,010a=5,5Гц, 2H).

Мас-спектр: m/z 366 (M-H)<sup>+</sup>

Стадія 2: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-

метил-6-оксо-2-(2-оксоетил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Продукт стадії 1 обробляли сумішшю 1н НСІ/ТГФ протягом 1 години при 40°C. Органічну фазу видаляли у вакуумі і залишок екстрагували дихлорметаном, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни, яку відразу ж вводили в наступну реакцію відновного амінування.

Мас-спектр: m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: 2-[2-(4-бензоїлпіперазин-1-іл)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

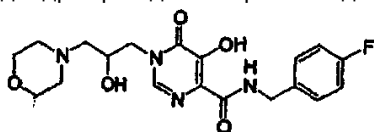
Продукт стадії 2 розчиняли в MeOH і обробляли ацетатом натрію (1,6екв.), 1-бензоїлпіперазином (2екв.) і ціаноборгідридом натрію (1,43екв.). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували і вказану в заголовку сполуку одержували очищенням з використанням препаративної ВЕРХ (C18, елювання сумішшю води і ацетонітрилу, що містить 0,1% ТФОК).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+ТФОК, 273К, 600МГц) δ 10,431 (ушир.с, 1H), 8,38 (т, J=5,7Гц, 1H), 7,61 (т, J=6,4Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,4Гц, 2H), 7,28 (2H, перекривається CHCl<sub>3</sub>), 7,07 (т, J=8,5Гц, 2H), 4,97 (д, J=14Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,7Гц, 2H), 4,10 (д, J=14Гц, 1H), 3,93 (д, J=11,9Гц, 1H), 3,82-3,74 (м, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,47 (т, J=12,6Гц, 1H), 3,41 (ушир.с, 2H), 3,29,-3,26 (м, 1H), 3,15-3,14 (м, 1H).

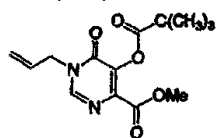
Мас-спектр: m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 15

N-(4-фторбензилмул)-5-гідрокси-1-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: Метил-1-аліл-5-[(2,2-диметилпропаноїл)окси]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



Метил-5-[(2,2-диметилпропаноїл)окси]-6-гідрокси-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат (дивись приклад 4, Стадія 3) розчиняли в ТГФ, потім додавали алілбромід (2екв.) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2екв.). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім упарювали. Залишок розбавляли EtOAc, промивали 1н НСІ, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник упарювали. Продукт очищали флеш-хроматографією на силі-

кагелі, з використанням градієнтного елювання сумішшю петролейний ефір/EtOAc.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300К) δ 8,47 (с, 1H), 5,99-5,92 (м, 1H), 5,25-5,14 (м, 2H), 4,58 (д, J=5,5Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,28 (с, 9H).

Стадія 2: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

2а. Сполуку стадії 1 розчиняли в дихлоретані і додавали м-СРВА (5екв.). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником доти, поки повністю не витрачалася вихідна речовина, потім упарювали. Мас-спектр m/z 311 (M+H)<sup>+</sup>.

2b. Неочищену речовину зі стадії 2а розчиняли в MeOH і додавали морфолін (6екв.). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин, потім упарювали. Мас-спектр (EI<sup>+</sup>) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

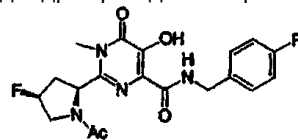
2с. Неочищену речовину зі стадії 2b розчиняли в ДМФ і додавали 4-фторбензиламін (3екв.). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді трифторацетатної солі з використанням очищення препаративною ВЕРХ (градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% ТФОК).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>+ТФОК, 400МГц, 340К) δ 9,27 (ушир.т, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,48 (д, J=6,4Гц, 2H), 4,30-4,36 (м, 1H), 4,09 (дд, J=13,6, 4,0Гц, 1H), 3,91-3,86 (м, 5H), 3,34-3,30 (м, 5H), 3,18 (дд, J=13,6, 4,0Гц, 1H).

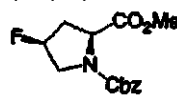
Мас-спектр m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 16

2-[(2S,4S)-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: 1-Бензил-2-метил-(2S, 4S)-4-фторпіролідін-1,2-дикарбоксилат



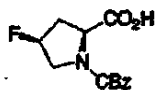
1-Бензил-2-метил-(2S,4R)

4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат в дихлорметані додавали по краплях до розчину, заздалегідь охолодженого до -78°C, N,N-трифториду діетиламіносірки (1,0екв.) в дихлорметані. Реакційну суміш перемішували у міру підймання температури до 25°C. Розчинник концентрували у вакуумі і неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: петролейний ефір:EtOAc=1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц, 300К) δ 7,42-7,30 (м, 5H), 5,35-5,10 (м, 3H), 4,65 (д, J=9,6Гц, 0,5 H), 4,57 (д, J=9,4Гц, 0,5 H), 3,99-3,62 (м, 2H), 3,79 (с, 1,5 H), 3,68 (с, 1,5 H), 2,62-2,29 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: (4S)-1-[(Бензилокси)карбоніл]-4-фтор-1-пролін

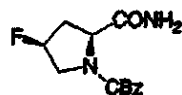


1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-фторпіролідін-1,2-дикарбоксилат розчиняли в метанолі обробляли 1н NaOH (2екв.) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Після концентрування розчинника, додавали 1н HCl до pH=1 і водний шар три рази екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували, одержуючи після концентрування вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц, 300K) δ 7,45-7,30 (м, 5H), 5,33-5,18 (м, 3H), 4,70-4,60 (ушир.м, 1H), 4,00-3,65 (м, 2H), 2,85-2,25 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 268 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Бензил-(2S, 4S)-2-амінокарбоніл-4-фторпіролідін-1-карбоксилат

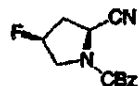


Перемішуваний розчин (4S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-фтор-1-проліну в діоксані обробляли піридином (0,7екв.) і Вос<sub>2</sub>O (1,3екв.), потім додавали бікарбонат амонію (1,26екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Діоксан концентрували і залишок вміщували в етилацетат, промивали 1н HCl і насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, одержуючи після фільтрування і концентрування вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 340K) δ 7,40-7,28 (м, 5H), 5,25 (дт, J<sub>H-F</sub>=53,6Гц, J=4,5Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 2H), 4,28 (д, J=9,6Гц, 1H), 3,80-3,63 (м, 2H), 2,45-2,21 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Бензил-(2S, 4S)-2-ціано-4-фторпіролідін-1-карбоксилат

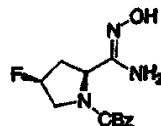


Бензил-(2S, 4S)-2-амінокарбоніл-4-фторпіролідін-1-карбоксилат в дихлорметані обробляли при 0°C Et<sub>3</sub>N (2,1екв.) і додавали по краплях трифтороцтовий ангідрид. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 0,5 години і 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляли дихлорметаном, промивали 1н HCl і насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували, одержуючи після концентрування вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 340K) δ 7,42-7,30 (м, 5H), 5,40 (д ушир.т, J<sub>H-F</sub>=52,3Гц, 1H), 5,20 (д, J=12,7Гц, 1H), 5,16 (д, J=12,7Гц, 1H), 4,94 (д, J=8,4Гц, 1H), 3,68-3,56 (м, 2H), 2,63-2,41 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 249 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Бензил-(2S, 4S)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4-фторпіролідін-1-карбоксилат

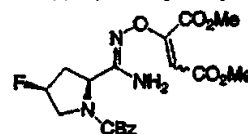


Бензил-(2S,4S)-2-ціано-4-фторпіролідін-1-карбоксилат, розчинений в абсолютному етанолі, обробляли триетиламіном (1,5екв.) і гідрохлоридом гідроксиламіну (1,3екв.). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою і дихлорметаном і водний шар тричі екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Тверду речовину одержували концентруванням органічної фази з подальшою перекристалізацією з MeOH, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300K) δ 9,10 (ушир.с, 1H), 7,40-7,25 (м, 5H), 5,35-5,15 (м, 3H), 5,07 (м, 2H), 4,43 (д, J=9,1Гц, 1H), 3,72-3,56 (м, 2H), 2,45-2,20 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 6: Диметил-2-[(аміно-((2S,4S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл) метилиден)аміно]окси]бут-2-ендіоат

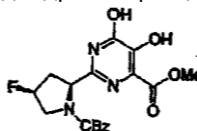


Бензил-(2S,4S)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4-фторпіролідін-1-карбоксилат в хлороформі обробляли диметилацетилендикарбоксилатом протягом 3 годин при 60°C. Потім хлороформ концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші ізомерів в співвідношенні 8:2.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300 K) δ 7,45-7,25 (м, 5H), 6,51 (ушир.с, 1,6H), 6,14 (ушир.с, 0,4H), 5,64 (с, 0,8H), 5,61 (с, 0,2H), 5,30 (дт, J<sub>H-F</sub>=53,9Гц, J=4,6Гц, 1H), 5,15-5,04 (м, 2H), 4,51 (т, J=8,8Гц, 0,8H), 4,44 (ушир.т, 0,4H), 3,85-3,48 (м, 8H), 2,67-2,23 (м, 2H).

Мас-спектр: m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>.

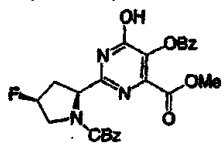
Стадія 7: Метил-2-((2S,4S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат



Диметил-2-[(аміно-((2S,4S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)метилиден)аміно]окси]бут-2-ендіоат нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 6 годин в орто-кислоті. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали петролейний ефір. Ясно-коричнева тверда речовина, що випала в осад, давала після фільтрування вказану в заголовку сполуку, яку надалі не очищали, а використали як таку в наступній реакції.

Стадія 8: Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-6-

гідроксипіримідин-4-карбоксилат

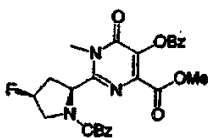


Метил-2-((2S,4S)-1-[(бензілокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат в піридині обробляли ангідридом бензойної кислоти (1,3екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Піридин концентрували і залишок вміщували в етилацетат і промивали 1н HCl і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували, одержуючи після концентрування неочищену речовину, яку очищали флеш-хроматографією, (елюент:петролейний ефір:етилацетат=1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>HЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300К) δ 13,50 (ушир.с, 1Н), 8,09 (д, J=7,7Гц, 2Н), 7, 80 (т, J=7,35Гц, 1Н), 7,64 (т, J=7,8Гц, 2Н), 7,45-7,15 (м, 5Н), 5,36 (д. ушир.т, J<sub>H-F</sub>=54Гц, 1Н), 5,14 (м, 2Н), 5,02-4,93 (м, 1Н), 3,95-3,60 (м, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 2,80-2,36 (м, 2Н).

Мас-спектр: m/z 496 (M+H).

Стадія 9: Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4S)-1-[(бензілокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

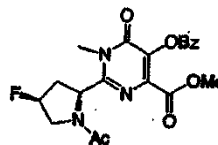


Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4S)-1-[(бензілокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат розчиняли в сухому діоксані, додавали до суспензії гідриду літію (1,2екв.) в сухому діоксані. Реакційну суміш перемішували при 38°C протягом 45 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали диметилсульфат (1,3екв.) додавали і суміш нагрівали до 58°C і перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджували і додавали крижану оцтову кислоту (0,2екв.) з подальшим доданням води і етилацетату. Водну фазу відділяли і екстрагували етилацетатом; органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували, одержуючи, після концентрування, неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією (елюент суміш петролейний ефір:етилацетат від 4:6 до 2:8), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 4,6:5,4 за даними ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300К) δ 8,08 (д, J=7,5Гц, 2Н), 7,79 (т, J=7,3Гц, 1Н), 7,63 (т, J=7,5Гц, 2Н), 7,37-7,11 (м, 5Н), 5,48-5,38 (м, 2Н), 5,20 (д, J=12,8Гц, 0,46 Н), 5,12 (д, J=11,8Гц, 0,54 Н), 5,10 (д, J=12,5Гц, 0,54 Н), 4,92 (д, J=12,8Гц, 0,46 Н), 4,00-3,75 (м, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 3,59 (с, 1,6 Н), 3,52 (с, 1, 4Н), 2,90-2,65 (м, 2Н).

Мас-спектр: m/z 510 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 10: Метил-2-((2S,4S)-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл)-5-(бензоїлокси)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат



Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4S)-1-[(бензілокси)карбоніл]-4-фторпіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат розчиняли в етилацетаті обробляли Pd/C 10% (10% вага/вага) і оцтовим ангідридом (1екв.) і вводили атмосферу H<sub>2</sub> при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім суспензію фільтрували через целіт, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 7:3 за даними ЯМР.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300К) δ 8,07 (м, 2Н), 7,78 (м, 1Н), 7,62 (м, 2Н), 5,75-5,26 (м, 2Н), 4,13-3,60 (м, 2Н), 3,72 (с, 3Н), 3,59 (с, 3Н), 2,79-2,36 (м, 2Н), 2,03 (с, 2,1 Н), 1,87 (с, 0,9 Н).

Мас-спектр: m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>.

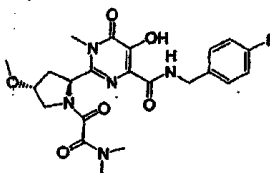
Стадія 11: 2-[(2S,4S)-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

Метил-2-[(2S,4S)-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл]-5-(бензоїлокси)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат розчиняли в MeOH (0,12н) і обробляли 4-F-бензиламіном (3екв.) в запаяній трубці. Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 18 годин, потім охолоджували. Розчинник упарювали і залишок промивали декілька разів етиловим ефіром, одержуючи тверду речовину, яку перекристалізовували з етанолу і знову промивали етиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші ротамерів за даними ЯМР в співвідношенні 7,3:2,7.

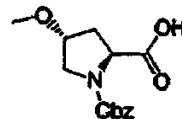
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500МГц, 300К) δ 12,01 (уш.с, 1Н), 8,52 (т, J=6,3Гц, 0,7 Н), 8,34 (т, J=6,3Гц, 0,3 Н), 7,34-7,29 (м, 2Н), 7,18-7,12 (м, 2Н), 5,39 (д. уш.т, J<sub>H-F</sub>=54,3Гц, 0,7Н), 5,29 (дт, J<sub>H-F</sub>=54,2Гц, J=4,4Гц, 0,3Н), 5,38 (д, J=8,9Гц, 0,3Н), 5,18 (дд, J=9,2 і 1,6Гц, 0,7Н), 4,55-4,47 (м, 2Н), 4,20-3,78 (м, 2Н), 3,51 (с, 2, 1Н), 3,50 (с, 0,9Н), 2,75-2,54 (м, 1Н), 2,47-2,27 (м, 1Н), 2,00 (с, 2,1 Н), 1,81 (с, 0,9Н).

Приклад 17

2-((2S,4R)-1-[(диметиламіно(оксо)ацетил]-4-метоксипіролідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



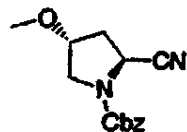
Стадія 1: (4R)-1-[(Бензілокси)карбоніл]-4-метокси-б-пролін



Синтезували по методиці, опублікованій [в

Journal of Medicinal Chemistry, 1988,31,875-885].

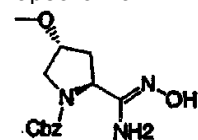
Стадія 2: Бензил-(2S,4R)-2-ціано-4-метоксипіролідін-1-карбоксилат



До сполуки (4R)-1-[(Бензилокси)карбоніл]-4-метокси-L-проліну, розчиненому в діоксані, додавали Вос ангідрид (1,3екв.),  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (1,26екв.) і піридин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Діоксан видаляли у вакуумі і залишок, розчинений в етилацетаті, промивали 1н  $\text{HCl}$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи первинний амід. Неочищений продукт розчиняли в дихлорметані і додавали триетиламін (2,1екв.). Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали трифтороцтовий ангідрид (1,1екв.). Через 1 годину дихлорметановий розчин розбавляли і промивали 1н  $\text{HCl}$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали у вакуумі. Сполуку очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент:етилацетат:петролейний ефір=20%:80%), одержуючи за даними ЯМР суміш ротамерів в співвідношенні 4:6.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400МГц, 300К)  $\delta$  7,45-7,3 (м, 5H), 5,20 (д,  $J=12\text{Гц}$ , 0,4 H), 5,14 (с, 1, 2H), 5,12 (д,  $J=12\text{Гц}$ , 0,4 H), 4,75 (т,  $J=7\text{Гц}$ , 0,4 H), 4,64 (т,  $J=7,8\text{Гц}$ , 0,6 H), 4,02 (ушир.с, 1H), 3,6-3,45 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,45-2,40 (частково під сигналом  $\text{DMCO}$ ) (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H).

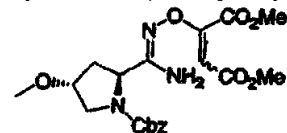
Стадія 3: Бензил-(2S,4R)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4-метоксипіролідін-1-карбоксилат



До бензил-(2S,4R)-2-ціано-4-метоксипіролідін-1-карбоксилату, розчиненого в етанолі (0,4М), додавали гідрохлорид гідроксиламіну (1,3екв.) і триетиламін (1,5екв.). Суміш перемішували при  $40^\circ\text{C}$  протягом 4 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400МГц, 300К)  $\delta$  9,05 (ушир.с, 1H), 7,45-7,25 (м, 5H), 5,4 (ушир.с, 2H), 5,10 (д,  $J=13\text{Гц}$ , 1H), 5,03 (д,  $J=13\text{Гц}$ , 1H), 4,26 (т,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H), 3,97 (ушир.с, 1H), 3,63-3,45 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,3-2,03 (м, 2H).

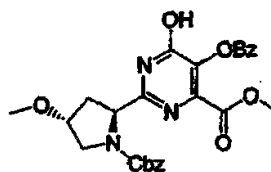
Стадія 4: Диметил-2-[[аміно-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)метиліден)аміно]окси]бут-2-ендіоат



До бензил-(2S,4R)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4-метоксипіролідін-1-карбоксилату, розчиненого в хлороформі, додавали диметилацетилендикарбоксилат (1,1екв.). Суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години і залишали перемішуватися при  $40^\circ\text{C}$  протягом ночі. Хлороформ видаляли у вакуумі і неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент:етилацетат:петролейний ефір=40:60). Були присутніми два ізомери в співвідношенні 7:3.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400МГц, 300К)  $\delta$  7,40-7,23 (м, 5H), 6,7-6,55 (2ушир.с, 1,4 H), 6,35-6,2 (ушир.с, 0,6H), 5,61 (с, 0,7H), 5,59 (с, 0,3H), 5,10 (д,  $J=13\text{Гц}$ , 0,7H), 5,08 (с, 0,6H), 5,02 (д,  $J=13\text{Гц}$ , 0,7H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,97 (ушир.с, 1H), 3,78 (с, 2, 1H), 3,73 (с, 0,9H), 3,62 (с, 0,9H), 3,59 (с, 2,1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,37-2,23 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H).

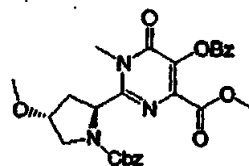
Стадія 5: Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат



Диметил-2-[[аміно-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)метиліден)аміно]окси]бут-2-ендіоат розчиняли в ксилолі і розчин перемішували при  $150^\circ\text{C}$  протягом 3 годин і при кімнатній температурі протягом ночі. Ксилол концентрували у вакуумі. До неочищеної сполуки, розчиненої в піридині, додавали ангідрид бензойної кислоти (1,3екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували у вакуумі і неочищений продукт розчиняли в етилацетаті, промивали 1н  $\text{HCl}$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент:етилацетат:петролейний ефір=10:90), і за даними ЯМР він являв собою суміш ротамерів в співвідношенні 1:1.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400МГц, 300К)  $\delta$  13,5 (с, 1H), 8,09 (т,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,40-7,25 (м, 4H), 7,12-7,06 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 5,09 (д,  $J=12,5\text{Гц}$ , 0,5H), 4,88 (д,  $J=12,5\text{Гц}$ , 0,5H), 4,66 (дд,  $J=16,2$  і  $8,0\text{Гц}$ , 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,75-3,60 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,45-2,40 (частково під сигналом  $\text{DMCO}$ ) (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H).

Стадія 6: Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

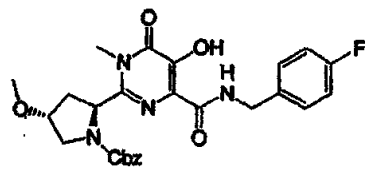


До метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилату, розчиненому в діоксані, додавали LiH (1,4екв.) і реакційну суміш перемішували при 38°C протягом 40 хвилин. Температуру підвищували до 60°C і додавали по краплях диметилсульфат (1,3екв.). Через дві години реакційну суміш охолоджували до 0°C і для гасіння реакції додавали 1н HCl. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали 1н HCl, насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Цільовий продукт виділяли флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат:петролейний ефір=30:70) у вигляді суміші ротамерів за даними ЯМР:

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300K) δ 8,08 (т, J=6,8, 2H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,38-7,22 (м, 4H), 7,08-7,02 (м, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 5,13 (д, J=13,1Гц, 0,5H), 5,07 (д, J=13,1Гц, 0,5H), 5,06 (д, J=12,4Гц, 0,5H), 4,84 (д, J=12,4Гц, 0,5H), 4,08-4,17 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,75-3,55 (м, 2H), 3,65 (с, 1,5H), 3,44 (с, 1,5H), 3,26 (с, 3H), 2,62-2,52 (частково під сигналом ДМСО) (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H).

Мас-спектр: m/z 522 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 7: Бензил-(2S,4R)-2-(4-[[4-фторбензил)аміно]карбоніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-4-метоксипіролідін-1-карбоксилат

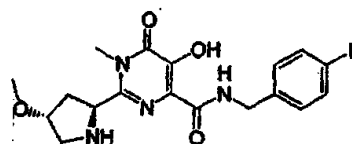


До метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S,4R)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4-метоксипіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилату, розчиненому в метанолі, додавали 4-Ф-бензиламін (3екв.). Реакційну суміш перемішували при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Метанол видаляли у вакуумі і залишок розтирали з етиловим ефіром, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 4:6 за даними ЯМР:

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TFOK, 400МГц, 300K) δ 14,0 (ушир.с, 1H), 8,92 (т, J=6,4Гц, 0,4H), 8,73 (т, J=5,9Гц, 0,6H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,20-7,05 (м, 4H), 6,93 (д, J=7,5Гц, 1H), 5,09-4,95 (м, 1H), 5,09 (д, J=12,3Гц, 0,6H), 4,75 (д, J=12,3Гц, 0,6H), 5,05 (д, J=13Гц, 0,4H), 4,98 (д, J=13Гц, 0,4H), 4,52-4,43 (м, 2H), 4,12-4,06 (ушир.м, 0,4H), 4,06-4,02 (ушир.м, 0,6H), 3,87 (дд, J=11,5 і 4,5Гц, 0,4H), 3,84 (дд, J=12 і 2,1Гц, 0,6H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,59 (с, 1,2H), 3,41 (с, 1,8H), 3,25 (с, 3H), 2,45-2,40 (частково під сигналом ДМСО) (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H).

Мас-спектр: m/z 511 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 8: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-((2S,4R)-4-метоксипіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Бензил-(2S,4R)-2-(4-[[4-фторбензил)аміно]карбоніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-4-метоксипіролідін-1-карбоксилат розчиняли в метанолі і додавали Pd/C 10% wt (14% вага/вага). Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> при кімнатній температурі. Через 2 години реакційну суміш фільтрували і метанол видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300K) δ 12,58 (ушир.с, 1H), 10,16 (ушир.с, 1H), 9,74 (т, J=6,3Гц, 1H), 8,90 (ушир.с, 1H), 7,36 (дд, J=8,5 і 5,7Гц, 2H), 7,19 (т, J=8,8Гц, 2H), 5,01 (ушир.с, 1H), 4,50-4,60 (м, 2H), 4,19 (ушир.с, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 2,74 (дд, J=13,9 і 7,5Гц, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H).

Мас-спектр: m/z 377 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 9: 2-((2S,4R)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4-метоксипіролідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

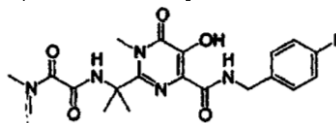
До N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-((2S,4R)-4-метоксипіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксаміду додавали триетиламін (1екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали метил хлоркоацетат (3екв.). Через 1 годину реакційну суміш концентрували і додавали великий надлишок 2М диметиламіну в ТГФ (30екв.) Реакційну суміш концентрували і цільову сполуку виділяли ВЕРХ очищенням (Waters, колонка Symmetry C18, 5мкм, 19х50мм, елювання сумішшю води і ацетонітрилу, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти) у вигляді суміші ротамерів в співвідношенні 2:8 за даними ЯМР

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400МГц, 300K) δ 11,9 (ушир.с, 1H), 8,99 (ушир.с, 0,8H), 8,85 (ушир.с, 0,2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,14 (т, J=8,8Гц, 2H), 5,21 (т, J=7,5Гц, 1H), 4,54 (дд, J=14,9 і 6,7Гц, 1H), 4,45 (дд, J=14,9 і 6,4Гц, 1H), 4,10 (ушир.с, 1H), 3,91 (дд, J=11,6 і 4,6Гц, 0,2H), 3,79 (дд, J=11,2 і 4,4Гц, 0,8H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,58 (с, 2,4H), 3,48 (с, 0,6H), 3,29 (с, 0,6H), 3,27 (с, 2,4H), 2,87 (с, 2,4H), 2,81 (с, 2,4H), 2,64 (с, 0,6H), 2,57 (с, 0,6H), 2,70-2,50 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 0,8H), 2,20-2,10 (м, 0,2H).

Мас-спектр: m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 18

N<sup>1</sup>-[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метил етил]-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-диметилетандіамід (11)



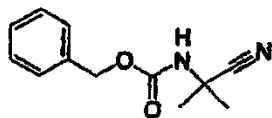
Стадія 1:2-Аміно-2-метилпропаннітрил



Organic Synthecic Coll. Vol. 11 pg 29

Ціангідрид ацетону розбавляли MeOH (приблизно 3 ммоль/мл). Розчин охолоджували і насичували газоподібним аміаком і реакційну суміш залишали на одну добу. Надлишок аміаку і метиловий спирт упарювали з використанням роторного випарника. Залишок являв собою вказаний в заголовку продукт.

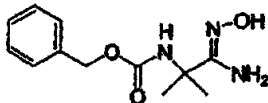
Стадія 2: Бензил-1-ціано-1-метилетилкарбамат



До суспензії 2-аміно-2-метилпропаннітрилу у воді додавали еквімолярну кількість  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і невеликий надлишок (1,1 екв.) бензилхлорформіату при зовнішньому охолодженні. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, екстрагували EtOAc і органічну фазу промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Продукт одержували у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,33 (ушир.с, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,98 (ушир.с, 1H), 1,68 (с, 6H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153,33, 13,81, 127,81, 127,63, 127,55, 120,64, 66,56, 46,19, 26,67; Мас-спектр ( $\text{M}+1$ )  $m/z$  219.

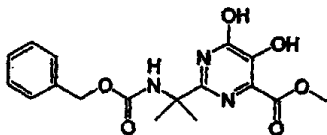
Стадія 3: Бензил-2-аміно-2-(гідроксііміно)-1,1-диметилетилкарбамат



Гідрохлорид гідроксиламіну в метанолі додавали до еквімолярного розчину гідроксиду калію, що перемішується в метанолі. Суміш перемішували протягом 15 хвилин і хлорид калію, що випав в осад, видаляли фільтруванням. Фільтрат додавали до еквімолярної кількості нітрилу і розчин перемішували протягом ночі при  $40^\circ\text{C}$ , потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Одержаний залишок розтирали з водою і одержана біла тверда речовина після сушки у вакуумі складалася, головним чином, з вказаного в заголовку продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,12 (ушир.с, 1H), 7,48 (ушир.с, 5H), 7,08 (ушир.с, 1H), 5,33 (ушир.с, 2H), 4,98 (с, 2H), 1,39 (с, 6H); Мас-спектр ( $\text{M}+1$ )  $m/z$  252.

Стадія 4: Метил-2-(1-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-метилетил]-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат

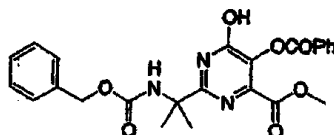


Бензил-2-аміно-2-(гідроксііміно)-1,1-диметилетилкарбамат суспендували в хлороформі і розтирали з 1,2 еквівалентами диметилацетилендикарбоксилату і реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до при кімнатної температури леткі компоненти упарювали і залишок

вмішували в ксилол і нагрівали при  $145^\circ\text{C}$  протягом 48 годин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, даючи можливість осадження продукту (5) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини. Дану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали діетиловим ефіром.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,54 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,44 (ушир.с, 1H), 7,30 (ушир.с, 5H), 4,95 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,47 (с, 6H); Мас-спектр ( $\text{M}+1$ )  $m/z$  362.

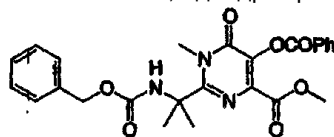
Стадія 5: Метил-5-(бензоїлокси)-2-(1-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-метилетил]-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат



До перемішаного розчину метил-2-(1-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-метилетил]-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилату в піридині, додавали 1,1 еквіваленту ангідриду бензойної кислоти і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Піридин упарювали і залишок вмішували в етилацетат і промивали 1н HCl і насиченим розчином солі. Органічний шар відділяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з використанням роторного випарника і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , петролейний ефір/етилацетат 60/40 об./об. як елюент). Відбір і упарювання відповідних фракцій давали вказаний в заголовку продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,2 (ушир.с, 1H), 8,15 (д,  $J=7,4\text{Гц}$ , 2H), 7,65 (т,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H), 7,50 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 7,32 (ушир.с, 5H), 5,54 (ушир.с, 1H), 5,05 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,67 (с, 6H); Мас-спектр ( $\text{M}+1$ )  $m/z$  466.

Стадія 6: Метил-5-(бензоїлокси)-2-(1-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-метилетил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат

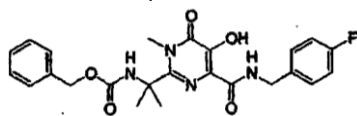


До перемішаного розчину LiH (1,1 екв.) в діоксані додавали метил-5-(бензоїлокси)-2-(1-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-1-метилетил]-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат і суміш перемішували при  $38^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додавали диметилсульфат (1,3 екв.) і реакційну суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, діоксан упарювали і залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю петролейний ефір/етилацетат в співвідношенні 65/55 (об./об.). Відбір і упарювання відповідних фракцій давали вказаний в заголовку продукт.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (д,  $J=7,3\text{Гц}$ , 2H), 7,65 (т,  $J=7,3\text{Гц}$ , 1H), 7,51 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,33 (ушир.с, 5H), 5,63 (ушир.с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,63 (ушир.с, 3H), 1,72 (с, 6H); Мас-спектр ( $\text{M}+1$ )  $m/z$  480.



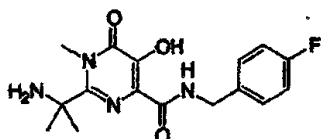
Стадія 8: Бензил-1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетилкарбамат



До розчину в метанолі метил-5-(бензоїлокси)-2-(1-((бензілокси)карбоніл)аміно)-1-метилетил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилату додавали п-фторбензиламін (Зекв.) і суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Після упарювання метанолу залишок вмішували в EtOAc, промивали 1н HCl і насиченим розчином солі, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і упарювали, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,9 (ушир.с, 1H), 7,79 (ушир.т, 1H), 7,35-7,29 (м, 7H), 7,07 (т, J=8,6Гц, 2H), 5,27 (ушир.с, 1H), 5,02 (ушир.с, 2H), 4,58 (д, J=6,2Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,70 (с, 6 H); Мас-спектр (M+1) m/z 469.

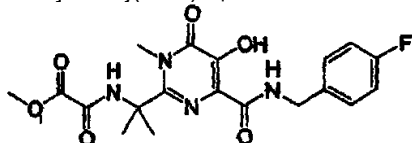
Стадія 9: 2-(1-аміно-1-метил етил)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Розчин в метанолі бензил-1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетилкарбамату перемішували протягом ночі в атмосфері водню в присутності як каталізатора 10% Pd/C. Потім каталізатор відфільтровували через целіт і фільтрат концентрували. Продукт одержували після розтирання з діетиловим ефіром.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ 12,31 (ушир.с, 1H), 9,68 (ушир.т, J=6,6Гц, 1H), 8,60 (ушир.с, 2H), 7,43 (дд, J=8,4Гц, J=5,7Гц, 2H), 7,20 (т, J=8,8Гц, 2H), 4,54 (д, J=6,6Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 1,73 (с, 6H); Мас-спектр (M+1) m/z 335.

Стадія 10: Метил-[[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]аміно](оксо)ацетат.



До перемішаної суміші 2-(1-аміно-1-метилетил)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксаміду (4) і триетиламіну (Зекв.) в хлороформі додавали метилхлороксоацетат (1,5екв.) при використанні зовнішнього охолодження. Після додання крижану баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між хлороформом і 1н HCl. Органічний шар відділяли, промивали насиченим розчином солі, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фі-

льтрували і концентрували, одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ 12,2 (ушир.с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,04 (т, J=6,3Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4Гц, J=5,7Гц, 2H), 7,16 (т, J=8,8Гц, 2H), 4,50 (д, J=6,3Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 1,67 (с, 6 H); Мас-спектр (M+1) m/z 421.

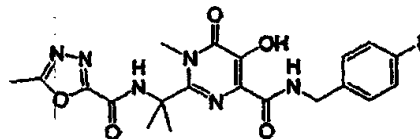
Стадія 11: N<sup>1</sup>-[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилетандіамід (11)

Метил-[[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]аміно](оксо)ацетат нагрівали при кипінні із зворотним холодильником в надлишку 2М розчину диметиламіну в ТГФ протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали і залишок очищали препаративною ВЕРХ (C18, суміш вода/ацетонітрил, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти як елюент). Відбір і ліофілізація відповідних фракцій давали вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ 12,19 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,06 (т, J=6,4Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,5Гц, J=5,7Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8Гц, 2H), 4,51 (д, J=6,4Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 1,68 (с, 6H); <sup>13</sup>C-ЯМР (DMCO) δ 168,23, 163,76, 163,09, 161,20 (д, J=96,4Гц), 158,46, 151,90, 145,49, 134,77, 129,40 (д, J=3,2Гц), 124,29, 115,05 (д, J=8,5Гц), 56,50, 41,51, 35,46, 33,42, 32,68, 26,85; Мас-спектр (M+1) m/z 434.

Приклад 19

Стадія 1: N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбоніл)аміно)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Розчин

5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-

карбонової кислоти обробляли 1,9 еквіваленти оксалілхлориду і декількома краплями безводного N,N-диметилформаміду. Через 1 годину суміш концентрували, залишок розтирали з н-гексаном і безпосередньо додавали до еквімолярного розчину 2-(1-аміно-1-метилетил)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксаміду (описаний на стадії 9 прикладу 18) в ацетонітрилі. До суміші додавали триетиламін (Зекв.) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Вказаний в заголовку продукт виділяли препаративною ВЕРХ (C18, суміш ацетонітрил/вода, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти як елюент).

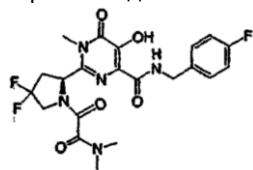
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) δ 12,2 (ушир.с, 1H), 9,84 (с, 1H), 9,05 (т, J=6,5Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4Гц, J=5,6Гц, 2H), 7,17 (т, J=8,8Гц, 2H), 4,50 (д, J=6,5Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,74 (с, 6H), один метильний сигнал перекритий сигналом води.

Мас-спектр (M+1) m/z 445.

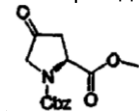
Приклад 20

2-((2S)-1-[(диметиламіно)(оксо)ацетил]-4,4-дифторшролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-

карбоксамід



Стадія 1: 1-Бензил-2-метил-(2S)-4-окспіролідін-1,2-дикарбоксилат

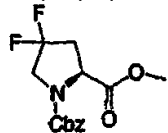


Розчин диметилсульфоксиду (2,1екв.) в сухому дихлорметані додавали по краплях до перемішаного розчину оксалілхлориду (1,01екв.) в сухому дихлорметані (1,25н) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Через 15 хвилин повільно додавали розчин комерційно доступного 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-гідрокспіролідін-1,2-дикарбоксилату в сухому дихлорметані і перемішування продовжували протягом 30 хвилин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Після додавання триетиламіну (5екв.), суміш поступово нагрівали до кімнатної температури. Суміш гасили водою, водний шар відділяли і екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали насиченим розчином солі і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Концентрування розчинника у вакуумі давало залишок, який очищали флеш-хроматографією (етилацетат:петролейний ефір=3:7), одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді жовтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ +ТФОК, 400МГц, 330К)  $\delta$  7,40-7,32 (м, 5H), 5,20-5,09 (м, 2H), 4,79 (д,  $J=9,7\text{Гц}$ , 1H), 3,95 (д,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 3,78 (д,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 3,64 (с, 3H), 3,13 (дд,  $J=18,7$  і  $10,6$ , 1H), 2,62 (дд,  $J=18,7$  і  $2,7\text{Гц}$ , 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  278 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадія 2: 1-Бензил-2-метил-(2S)-4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилат



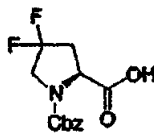
Розчин 1-бензил-2-метил-(2S)-4-окспіролідін-1,2-дикарбоксилату в дихлорметані повільно додавали до розчину фториду діетиламіносірки в дихлорметані, заздалегідь охолоджену до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і змішували з холодною водою. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц, 330К) 7,40-7,32 (м, 5H), 5,16-5,12 (м, 2H), 4,63 (ушир.с, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,15-2,86 (м, 1H), 2,56-2,45 (частково під сигналом ДМСО) (м, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  dec (ДМСО- $d_6$ , 400МГц, 330К)  $\delta$  -98,13 (д,  $J=223,7\text{Гц}$ ) + -98,72 (д,  $J=223,6\text{Гц}$ ) (ротамер а), -101,38 (д,  $J=190,7\text{Гц}$ ) + -102,00 (д,  $J=191,3\text{Гц}$ ) (ротамер б) (2F).

Мас-спектр  $m/z$  300 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадія 3: 1-[(Бензилокси)карбоніл]-4,4-дифтор-1-пролін

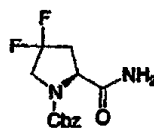


Розчин 1-бензил-2-метил-(2S)-4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилату в метанолі нагрівали при кипінні із зворотним холодильником з 2н NaOH (2екв.) протягом 2 годин. Метанол видаляли і 3н HCl рН доводили до 1, одержуючи суспензію, яку екстрагували декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді темно-коричневого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц, 330К)  $\delta$  12,96 (ушир.с, 1H), 7,36-7,31 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,50 (ушир.с, 1H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,56-2,41 (частково під сигналом ДМСО) (м, 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  284 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$

Стадія 4: Бензил-(2S)-2-амінокарбоніл-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат



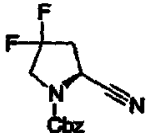
До перемішаного розчину 1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифтор-1-проліну, піридину (0,6екв.) і ди-трет-бутилдикарбонату (1,3екв.) в діоксані, додавали бікарбонат амонію (1,26екв.) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Діоксан концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 1н HCl, насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали у вакуумі, одержуючи жовте масло.

Були присутні два набори сигналів, два конформери (співвідношення 1:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ +ТФОК, 400МГц, 330К)  $\delta$  7,56 (д,  $J=15,4\text{Гц}$ , 1H), 7,39-7,34 (мт 5H), 7,17 (д,  $J=19,3\text{Гц}$ , 1H), 5,10-5,08 (м, 2H), 4,42 (дд,  $J=9,3$  і  $4,7$ , 0,5H), 4,34 (дд,  $J=9,2$  і  $4,6\text{Гц}$ , 0,5H), 3,92-3,73 (м, 2H), 2,90-2,72 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадія 5: Бензил-(2S)-2-ціано-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат



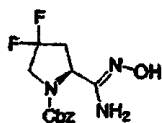
Розчин бензил-(2S)-2-амінокарбоніл-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату і триетиламіну (2,1екв.) в дихлорметані охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$  і додавали по краплях в атмосфері азоту трифтороцетовий ангідрид (1,1екв.). Перемішування продовжували протягом 1 години, даючи можливість суміші нагріватися до кімнатної температури.

Леткі компоненти видаляли у вакуумі і залишок вмішували в етилацетат, промивали 1н HCl, насиченим розчином солі і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після упарювання одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400МГц, 330К)  $\delta$  7,40-7,34

(м, 5H), 5,20-5,03 (м, 3H), 3,99-3,72 (м, 2H), 3,06-2,69 (м, 2H).

Стадія 6: Бензил-(2S)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

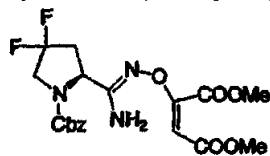


Розчин

бензил-(2S)-2-ціано-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату, гідрохлориду гідроксиламіну (1,4екв.) і триетиламіну (1,7екв.) в етанолі нагрівали при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 5 годин. Суміш концентрували і залишок вміщували в етилацетат і промивали водою і насиченим розчином солі. Об'єднані органічні фази сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300МГц, 330К)  $\delta$  9,12 (ушир.с, 1H), 7,38-7,34 (м, 5H), 5,36 (ушир.с, 2H), 5,13 (д,  $J=14,4\text{Гц}$ , 1H) + 5,09 (д,  $J=14,4\text{Гц}$ , 1H), 4,56 (дд,  $J=8,6$  і  $4,9\text{Гц}$ , 1H), 4,07-3,76 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,60-2,51 (частково під сигналом  $\text{DMSO}$ ) (м, 1H). Мас-спектр:  $m/z$  300 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 7: Диметил-2-[(аміно-((2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)метиліден)аміно]окси]бут-2-ендіоат



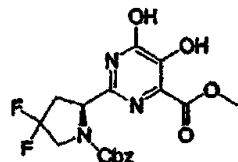
Розчин

бензил-(2S)-2-[аміно(гідроксііміно)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату і диметилацетиленидикарбоксилату (1,2екв.) в хлороформі нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години в атмосфері азоту і розчин концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент:петролейний ефір:етилацетат=7,5:2,5), одержуючи цільовий продукт у вигляді суміші двох ізомерів в співвідношенні 3:1 за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300МГц, 330К)  $\delta$  7,45-7,25 (м, 5H), 6,63 (ушир.с, 1,5H), 6f30 (ушир.с, 0,5H), 5,62 (с, 0,75H), 5,60 (с, 0,25H), 5,13 (с, 2H), 4,58 (дд,  $J=9,1$  і  $4,9\text{Гц}$ ) + 4,57 (дд, частково перекриваються) (1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,79 (с, 2,2 H), 3,74 (с, 0,8 H), 3,66 (с, 0,8H), 3,61 (с, 2,2H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,56-2,43 (частково під сигналом  $\text{DMSO}$ ) (м, 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  442 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 8: Метил-2-((2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат



Розчин

диметил-2-[(аміно-((2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)метиліден)аміно]окси]бут-2-ендіоату в о-

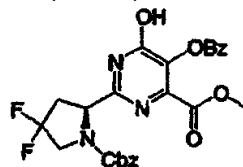
ксилолі нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджували і концентрували за допомогою роторного випарника. Для осадження твердої речовини додавали етиловий ефір, твердої речовини відфільтровували, промивали іншою порцією етилового ефіру і сушили, одержуючи вказаний в заголовку піримідин у вигляді коричневої твердої речовини.

Були присутніми два набори сигналів, два ротамери (співвідношення 1:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400МГц, 300К)  $\delta$  12,97 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,22-7,15 (м, 1H); 7,10-7,05 (м, 1H), 5,12 (д,  $J=12,6\text{Гц}$ , 0,5H) 5,10 (с, 1H), 4,89 (д,  $J=12,6\text{Гц}$ , 0,5H), 4,86-4,72 (м, 1H), 4,10-3,86 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,64-2,53 (частково під сигналом  $\text{DMSO}$ ) (м, 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 9: Метил 5-(бензоїлокси)-2-((2I)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат

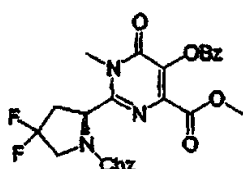


Метил-2-((2I)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-5,6-дигідроксипіримідин-4-карбоксилат в сухому піридині обробляли ангідридом бензойної кислоти (2екв.) протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарювали, вміщували в етилацетат і промивали 1н  $\text{HCl}$  і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали, одержуючи масло, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат: петролейний ефір=7:3).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300МГц, 330К)  $\delta$  13,51 (ушир.с, 1H), 8,10 (д,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,79 (т,  $J=7,1\text{Гц}$ , 1H), 7,64 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,33-7,17 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 4,99 (т,  $J=7,3\text{Гц}$ , 1H), 4,09-3,97 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,02-2,99 (м, 2H).

Мас-спектр:  $m/z$  514( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 10: Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



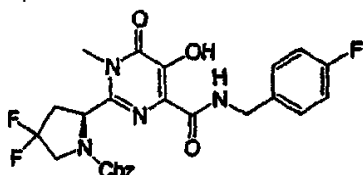
Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S)-1-[(бензилокси)карбоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-6-гідроксипіримідин-4-карбоксилат, розчинений в сухому 1,4-діоксані, додавали до суспензії  $\text{LiH}$  (1,4екв.) в діоксані. Суміш перемішували при  $38^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали диметилсульфат (1,3екв.) і суміш нагрівали до  $58^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до  $16^\circ\text{C}$  і додавали крижану оцтову кислоту (0,1екв.)

з подальшим доданням води і етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке хроматографували на силікагелі (елюент: етилацетат: петролейний ефір=3:7), одержуючи цільову сполуку у вигляді суміші двох ротамерів в співвідношенні 1:1 за даними ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300МГц, 300К)  $\delta$  8,11-8,08 (м, 2H), 7,80 (т,  $J=7,7\text{Гц}$ , 1H), 7,67-7,65 (м, 2H), 7,36-7,10 (м, 5H), 5,50 (дд,  $J=9,2$  і  $4,7\text{Гц}$ , 1H), 5,22 (д,  $J=12,9\text{Гц}$ , 0,5H), 5,14-4,95 (м, 1H), 4,93 (д,  $J=12,3\text{Гц}$ , 0,5H), 4,16-3,79 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,61 (с, 1,5H), 3,45 (с, 1,5H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,89-2,74 (м, 1H).

Мас-спектр:  $m/z$  528 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 11: Бензил-(2S)-4,4-дифтор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксилат

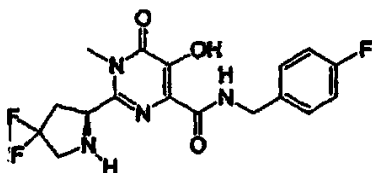


Метил-5-(бензоїлокси)-2-((2S)-1-((бензілокси)карбоніл)-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат в сухому MeOH обробляли 4-фторбензиламіном (2,5екв.) при кипінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок вміщували в етилацетат, промивали 1н HCl, насиченим розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фільтрат концентрували у вакуумі і розтирали з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші двох ротамерів в співвідношенні 1,5:1 за даними ЯМР.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ +ТФОК, 300МГц, 300К)  $\delta$  8,92 (ушир.т, 0,4 Н), 8,69 (ушир.т, 0,6 Н), 7,36-7,31 (м, 4Н), 7,20-7,09 (м, 4Н), 6,97 (д,  $J=7,2\text{Гц}$ , 1Н), 5,34-5,25 (м, 1Н), 5,14 (д,  $J=12,4\text{Гц}$ , 0,4Н), 5,07-4,99 (м, 1,2Н), 4,81 (д,  $J=12,2\text{Гц}$ , 0,4Н), 4,51-4,48 (м, 2Н), 4,38-4,21 (м, 1Н), 4,07-3,96 (м, 1Н), 3,59 (с, 1,2 Н), 3,48 (с, 1,8 Н), 3,05-2,95 (м, 1Н), 2,78-2,68 (м, 1Н).

Мас-спектр:  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 12: Трифторацетат (2S)-4,4-дифтор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)піролідінію



Розчин бензил-(2S)-4,4-дифтор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)піролідін-1-карбоксилату в MeOH обробляли Pd/C 10% ваг. (10% вага/вага) протягом 3 годин при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{H}_2$ . Суміш фільтрували через шар целіту, концентрували у вакуумі і обробляли трифтороцтовою кислотою (10екв.).

Надлишок кислоти видаляли у вакуумі, одержуючи вказаний в заголовку продукт у вигляді білдожовтої твердої речовини після розтирання з діетиловим ефіром.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ +ТФОК, 300МГц, 340К)  $\delta$  9,60 (ушир.т, 1Н), 7,39 (т,  $J=8\text{Гц}$ , 2Н), 7,17 (т,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2Н), 5,35 (т,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1Н), 4,62 (дд,  $J=5,3$  і  $6,6\text{Гц}$ , 1Н), 4,55 (дд,  $J=15,2$  і  $6,3\text{Гц}$ , 1Н), 4,05-3,87 (м, 2Н), 3,48 (с, 3Н), 3,30-3,14 (м, 1Н), 2,96-2,78 (м, 1Н).

Мас-спектр:  $m/z$  383 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадія 13: 2-((2S)-1-((диметиламіно)(оксо)ацетил)-4,4-дифторпіролідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

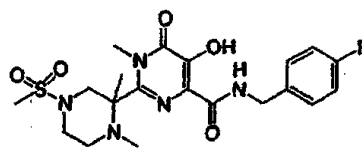
Розчин трифторацетату (2S)-4,4-дифтор-2-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)піролідінію в хлорформі і триетиламіні (1,01екв.) обробляли метил хлоркоацетатом (2екв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 2 годин. При кімнатній температурі додавали диметиламін (30екв.) і суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і очищали препаративною ВЕРХ (Колонка: C18, елюент: суміш ацетонітрилу і води, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти). Встановлено, що одержаний вказаний в заголовку продукт являв собою за даними ЯМР суміш двох ротамерів (співвідношення 4:1).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ +ТФОК, 300МГц, 300К)  $\delta$  9,23 (т,  $J=6,5\text{Гц}$ , 0,8Н), 9,10 (ушир.т, 0,2Н), 7,34-7,31 (м, 2Н), 7,11 (т,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2Н), 5,48 (дд,  $J=8,9$  і  $5,7\text{Гц}$ , 1Н), 4,53 (дд,  $J=15,0$  і  $6,7\text{Гц}$ , 1Н), 4,42 (дд,  $J=15,0$  і  $6,2\text{Гц}$ , 1Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 4,05-4,02 (т,  $J=11,8\text{Гц}$ , 1Н), 3,52 (с, 2,4 Н), 3,45 (с, 0,6Н), 3,15-3,04 (м, 1,6Н), 2,84 (с, 2,4Н), 2,80 (с, 2,4Н), 2,79-2,65 (м, 0,4Н), 2,63 (с, 0,6Н), 2,57 (с, 0,6Н).

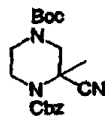
Мас-спектр:  $m/z$  482 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад 21

2-[1,2-Диметил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід



Стадія 1: 1-Бензил-4-трет-бутил 2-ціано-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат



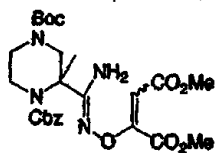
До охолодженого ( $-75^\circ\text{C}$ ) розчину LDA 2М в суміші гептан/ТГФ (1,5екв.) в ТГФ додавали по краплях при  $-75^\circ\text{C}$  розчин 1-[[бензілокси]карбоніл]-4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-карбонової кислоти [Bigge et al, Tetrahedron Lett. 1989, 30: 5193] в ТГФ. Після перемішування протягом 1 години при  $-75^\circ\text{C}$  додавали MeI (1,5екв.). Через 2 години при  $-75^\circ\text{C}$  реакційну суміш залишали нагріватися до

кімнатної температури, упарювали, розбавляли AcOEt, промивали NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим розчином солі і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/AcOEt, 85:15), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub> 340K, 300МГц) δ 7,45-7,30 (м, 5H), 5,19 (AA' система, J=13Гц, 2H), 4,05 (д, J=14Гц, 1H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,66 (д, J=14Гц, 1H), 3,62-3,35 (м, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Мас-спектр: m/z 360 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: 1-бензил-4-трет-бутил-2-[(Z)-аміно(((1E)-3-метокси-1-(метоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-еніл)окси)іміно]метил-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат

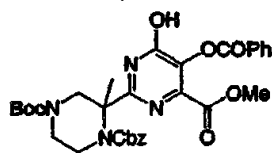


Розчин 1-бензил-4-трет-бутил-2-ціано-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилату в EtOH додавали до розчину Et<sub>3</sub>N (3,2екв.) і NH<sub>2</sub>OH·HCl (3екв.) в EtOH. Суміш перемішували 2 години при 40°C. Після упарювання розчинника, залишок розбавляли AcOEt, промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок додатково розчиняли в хлороформі і до перемішаного розчину додавали диметилацетилендикарбоксилат (1,5екв.). Реакційну суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/AcOEt, 65:35), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші ізомерів в співвідношенні 3,5:1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 340K, 300МГц). Спостерігали два набори сигналів через присутність геометричних ізомерів, δ 7,48-7,25 (м, 5H), 6,31 (ушир.с, 1,56H), 6,01 (ушир.с, 0,44H), 5,63 (с, 0,78H), 5,55 (с, 0,22H), 5,12-5,02 (м, 2H), 3,85-3,60 (м, 9H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,45-3,31 (м, 1H), 1,51 (с, 2,4H), 1,45 (с,

Мас-спектр: m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: 1-Бензил-4-трет-бутил-2-[5-(бензоїлокси)-4-гідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-іл]-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат



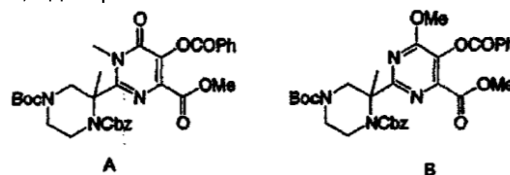
1-Бензил-4-трет-бутил-2-[(Z)-аміно(((1E)-3-метокси-1-(метоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-еніл)окси)іміно]метил-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат розчиняли в ксилолі і перемішували при 155°C протягом 8 годин. Після упарювання розчинника, залишок розчиняли в піридині і додавали ангідрид бензойної кислоти (1,5екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім піридин упарювали. Залишок розбавляли AcOEt, органічну фазу промивали 1 н HCl, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і упарюва-

ли. Вказаний в заголовку продукт одержували флеш-хроматографією (елюент: петролейний ефір/AcOEt 70/30).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 340K, 400МГц) δ 12,96 (ушир.с, 1H), 8,07 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,76 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6Гц, 2H), 7,37-7,22 (м, 5H), 5,03 (с, 2H), 3,96 (дт, J=13,6Гц, J2=5,8Гц, 1H), 3,80-3,52 (м, 7H), 3,47-3,40 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).

Мас-спектр: m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: 1-Бензил-4-трет-бутил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат

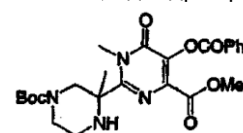


1-Бензил-4-трет-бутил-2-[5-(бензоїлокси)-4-гідрокси-6-(метоксикарбоніл)піримідин-2-іл]-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат додавали до суспензії LiH (1,1екв.) в діоксані (7мл/ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 40°C протягом 45 хвилин, потім додавали диметилсульфат (1,3екв.) і температуру підвищували до 60°C. Через 1 годину до реакційної суміші додавали крижану оцтову кислоту (0,1екв.) з подальшим доданням води (7мл/ммоль) і EtOAc (7мл/ммоль). Водний шар відділяли і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (AcOEt/петролейний ефір, 1:4) для відділення вказаної в заголовку сполуки А від сполуки В (співвідношення А/В 1,3/1).

А: <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 320K, 300МГц) δ 8,18 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,80 (т, J=7,5Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8Гц, 2H), 7,45-7,22 (м, 5H), 5,08 (AA' система, J=12Гц, 2H), 4,18-3,88 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,68-3,46 (м, 5H, при 3,58 (з)), 3,40-3,22 (м, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

Мас-спектр: im/z 621 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Метил-5-(бензоїлокси)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат



1-Бензил-4-трет-бутил-2-[5-(бензоїлокси)-4-(метоксикарбоніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-2-метилпіперазин-1,4-дикарбоксилат розчиняли в AcOEt (20мл/ммоль) і гідрували при атмосферному тиску на 10% (вага/вага) Pd/C протягом ночі. Після відфільтровували каталізатора, розчинник упарювали, одержуючи неочищений продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>+TФОК, 340K, 400МГц) δ 8,08 (д, J=7,1Гц, 2H), 7,787 (т, J=7,4Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8Гц, 2H), 4,30 (д, J=15,2Гц, 1H), 3,90-3,50 (м, 10H), 3,35-3,25 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Мас-спектр (EI<sup>+</sup>) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 6: 2-[1,2-диметил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід

Неочищений метил-5-(бензоїлокси)-2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)-2-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат розчиняли в MeOH, додавали п-фторбензиламін (3,0екв.) і суміш нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Упарювання розчинника давало неочищений продукт.

Мас-спектр: m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>.

Неочищений продукт, одержаний на попередній стадії розчиняли в MeOH (20мл/ммоль) і додавали NaCNBH<sub>3</sub> (2,8екв.), AcONa (3,2екв.) і 37% HCHO в H<sub>2</sub>O (4екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, упарювали і одержаний неочищений твердий (4-фторбензил 2-[4-(трет-бутоксикарбоніл)-1,2-диметилпіперазин-2-іл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксилат) промивали Et<sub>2</sub>O.

Мас-спектр(EI<sup>+</sup>) m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>.

Зняття Вос-захисної групи проводили в суміші ДХМ/ТФОК (1:1,10мл/ммоль) протягом 1 години.

Мас-спектр (EI<sup>+</sup>) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

Неочищений продукт розчиняли в ДХМ, до-

давали Et<sub>3</sub>N (3,3екв.) і MeSO<sub>2</sub>Cl (2,6екв.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарювали і неочищений залишок очищали препаративною ВЕРХ (C18, градієнт CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,01% ТФОК), одержуючи вказаний в заголовку продукт.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>CN+ТФОК, 320K, 400МГц) δ 8,51 (ушир.с, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 2H), 4,64 (д, J=6,4Гц, 2H), 4,04 (дд, J<sub>1</sub>=14,4Гц, J<sub>2</sub>=2,2Гц, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,68 (дт, J<sub>1</sub>=13,6Гц, J<sub>2</sub>=3,3Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H) 3,42-3,31 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Мас-спектр: m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Нижче в таблицях 1 і 2 перераховані одержані сполуки згідно з даним винаходом. У таблицях приведені структура і назва кожної сполуки, маса молекулярного іона плюс 1 (M<sup>+</sup>) або молекулярний іон мінус 1 (M<sup>-</sup>), визначені з використанням FIA-мас-спектрометрії, і синтетична схема, використана для одержання сполуки. Коли сполука була одержана у вигляді солі, ідентифікація у вигляді солі включена в назву сполуки. Синтетична схема, вказана як «1\*» в таблиці 1, ідентична приведеній вище схемі 1 за винятком додаткової стадії зняття захисної групи для видалення Вос, Cbz або бензилу, присутніх в 2-заміснику піримідинового кільця.

Таблиця 1

| Приклад | Структура | Назва   | M+  | Схема |
|---------|-----------|---|-----|-------|
| 1       |           | N-(2-етоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід]                                | 394 | 1     |
| 2       |           | N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід]                           | 410 | 1     |
| 3       |           | N-(2,3-диметоксibenзил)-2-[4-[(диметиламіно)метил]феніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 453 | 3     |
| 4       |           | N-(4-фторбензил)-2-[4-[(диметиламіно)метил]феніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)        | 411 | 3     |
| 5       |           | N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 479 | 3     |
| 6       |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піролідин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)        | 437 | 3     |
| 7       |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(піперидин-1-ілметил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)        | 451 | 3     |
| 8       |           | N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 495 | 3     |

|    |  |   |     |   |
|----|--|---|-----|---|
| 9  |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)             | 453 | 3 |
| 10 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)   | 466 | 3 |
| 11 |  | 2-[4-[(діетиламіно)метил]феніл]-N-(2,3-диметоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)      | 481 | 3 |
| 12 |  | 2-[4-[(діетиламіно)метил]феніл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)             | 439 | 3 |
| 13 |  | 2-[4-[(діетиламіно)метил]феніл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)             | 411 | 3 |
| 14 |  | N-(4-фторбензил)-2-[4-(форміліл)піперазин-1-іл](феніл)метил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 480 | 3 |
| 15 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-(феніл)(піридин-3-ілметил)аміно]метил]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 474 | 3 |
| 16 |  | 2-бензил-1-[2-(диметиламіно)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                   | 425 | 1 |

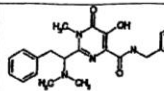
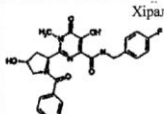
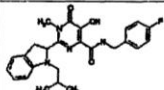
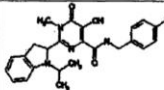
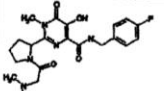
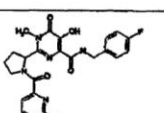
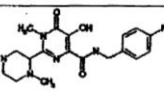
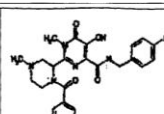
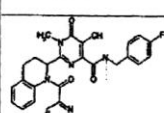
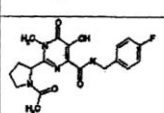
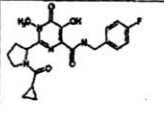
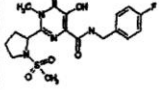
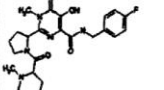
|    |  |  |             |   |
|----|--|--|-------------|---|
| 17 |  | 1-[2-(диметиламіно)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(2-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 425         | 1 |
| 18 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилфеніл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 368         | 1 |
| 19 |  | 2-бензил-N-(2,3-диметоксибензил)-1-[2-(диметиламіно)етил]-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)   | 467         | 1 |
| 20 |  | 2-[4-((4-етилпіперазин-1-іл)метил)феніл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                   | 480         | 3 |
| 21 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[4-((2-піридин-3-ілпіперазин-1-іл)метил)феніл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                           |             |   |
| 22 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 276 (M-)    | 1 |
| 23 |  | N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   |             |   |
| 24 |  | N-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | (M-)<br>344 | 1 |
| 25 |  | N-(3-хлор-4-метилбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 308         | 1 |
| 26 |  | 5-гідрокси-N-((1R, 2S)-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1-метил-2-[4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 490         | 3 |
| 27 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-((2R)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)метил]феніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                     | 481         | 3 |
| 28 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-((2S)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)метил]феніл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                     | 481         | 3 |
| 29 |  | N-(4-фторбензил)-2-[4-((4-фторбензил)аміно)метил]феніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                     | 491         | 3 |
| 30 |  | 2-бензил-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-(2-морфолін-4-іл)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 467         | 1 |
| 31 |  | 1-[2-(диметиламіно)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)   | 335         | 1 |
| 32 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-(піридин-3-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 355         | 1 |

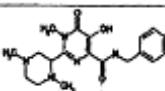
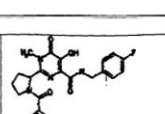
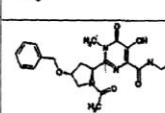
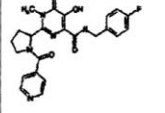
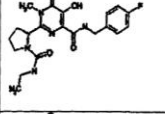
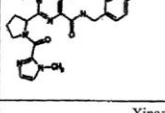
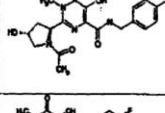
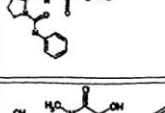
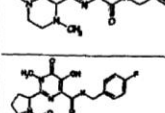
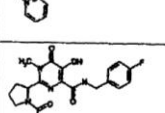
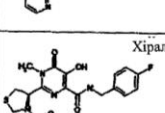
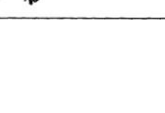
|    |  |   |     |   |
|----|--|---|-----|---|
| 33 |  | 2-бензил-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-(2-піролідін-1-іл)етил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                | 451 | 1 |
| 34 |  | 2-бензил-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-(2-піперазидин-1-іл)етил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)              | 465 | 1 |
| 35 |  | 2-(1-бензилпіперазидин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)              | 451 | 4 |
| 36 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіперазидин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)               | 375 | 4 |
| 37 |  | 2-(1-бензилпіперазидин-3-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)              | 451 | 4 |
| 38 |  | 1-[3-((диметиламіно)метил)бензил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                 | 411 | 3 |
| 39 |  | N-(2,3-диметоксибензил)-1-[2-(диметиламіно)етил]-5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                   | 377 | 1 |
| 40 |  | N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-(піридин-3-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                      | 397 | 1 |
| 41 |  | N4-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-N2-(2-морфолін-4-іл)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксамід (ТФОК сіль)            | 434 | 6 |
| 42 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-[3-(піролідін-1-ілметил)бензил]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                 | 437 | 3 |
| 43 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[3-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                  | 453 | 3 |
| 44 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)        | 466 | 3 |
| 45 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-[3-((4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил)бензил]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 529 | 3 |
| 46 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[2-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                  | 453 | 3 |
| 47 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-6-оксо-1-[2-((4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)метил)бензил]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 529 | 3 |
| 48 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-піролідін-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                         | 347 | 1 |

|    |  |   |       |    |
|----|--|---|-------|----|
| 49 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-N2-(піридин-2-ілметил)-1,6-дигідропіримідин-2,4-дикарбоксамід (ТФОК сіль)  | 412   | 6  |
| 50 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-(2-гідрокси-3-морфолін-4-ілпропіл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 407   | 1  |
| 51 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-[4-(морфолін-4-ілметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 453   | 3  |
| 52 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(2-морфолін-4-ілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 390,9 | 7  |
| 53 |  | 2-(2,2-диметоксипропіл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 366   | 1  |
| 54 |  | 2-(2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (HCl сіль)  | 395   | 1* |
| 55 |  | 2-[2-(4-бензоілпіперазин-1-іл)етил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 494   | 7  |
| 56 |  | 2-[1-(N,N-диметилгіліціл)піперидин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 446   | 5  |
| 57 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (HCl сіль)  | 409   | 4  |
| 58 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-(1,2,3,4-тетрагідрокінолін-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)  | 409   | 1* |
| 59 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                      | 423   | 4  |
| 60 |  | трет-бутил 2-((2S, 4R)-4-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 552,8 | 1  |
| 61 |  | трет-бутил 2-((2S, 4R)-4-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 463,2 | 1* |
| 62 |  | 2-((2S, 4R)-4-(бензилокси)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)            | 453   | 1* |
| 63 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-((2S, 4R)-4-гідроксипіролідин-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (HCl сіль)                                    | 362,8 | 1* |
| 64 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-((2S, 4R)-4-гідроксипіролідин-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                   | 376,8 | 4  |

|    |  |  |       |   |
|----|--|--|-------|---|
| 65 |  | Хіральний<br>2-((2S, 4R)-4-(бензилокси)-1-метилпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 466,6 | 4 |
| 66 |  | Хіральний<br>2-((2S, 4R)-1-бензоіл-4-(бензилокси)піролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід           | 557   | 5 |
| 67 |  | 2-((1-(N,N-диметилгіліціл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)          | 480   | 5 |
| 68 |  | 2-(1-бензоіл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                    | 499   | 5 |
| 69 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-((1-піридин-2-ілкарбоніл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)         | 500   | 5 |
| 70 |  | трет-бутил 3-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-4-метилпіперазин-1-карбоксилат (ТФОК сіль)           | 476   | 4 |
| 71 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                       | 377   | 4 |
| 72 |  | 2-(1-етил-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                           | 423   | 4 |
| 73 |  | 2-(1-бензоілпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 465   | 5 |
| 74 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-((1-піридин-2-ілкарбоніл)піперазин-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                     | 466   | 5 |
| 75 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                     | 423   | 4 |
| 76 |  | 2-(1-бензоілпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 451   | 5 |
| 77 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-((1-піридин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл)-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                     | 452   | 5 |
| 78 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіролідин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                                      | 361   | 4 |
| 79 |  | Хіральний<br>2-((2S, 4R)-4-(бензилокси)-1-метилпіролідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 558   | 5 |



|    |   |  |     |    |
|----|---|--|-----|----|
| 80 |    | 2-[1-(диметиламіно)-2-фенілетил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                       | 425 | 4  |
| 81 |    | 2-[(2S, 4R)-1-бензоіл-4-гідроксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                    | 467 | 1* |
| 82 |    | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізобутил-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)               | 451 | 4  |
| 83 |    | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізонікотиніл-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)           | 437 | 4  |
| 84 |    | 2-[1-(N,N-диметилгіліш)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                 | 432 | 5  |
| 85 |    | 2-[1-(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)      | 531 | 5  |
| 86 |   | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метилпіперазин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                              | 376 | 1* |
| 87 |  | 2-(1-бензоіл-4-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                    | 480 | 4  |
| 88 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-2-іл)карбоніл]-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 514 | 5  |
| 89 |  | 2-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 389 | 5  |
| 90 |  | 2-[1-(циклопропілкарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                          | 415 | 5  |
| 91 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(метилсульфоніл)піролідін-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                               | 425 | 5  |
| 92 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(4-метилморфолін-3-іл)карбоніл]піролідін-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)    | 474 | 5  |

|     |  |   |     |    |
|-----|--|---|-----|----|
| 93  |    | 2-(1,4-диметилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                           | 390 | 4  |
| 94  |    | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридин-3-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)              | 452 | 5  |
| 95  |    | 2-[(2S, 4R)-1-ацетил-4-(бензилокси)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                  | 495 | 5  |
| 96  |    | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-(1-ізонікотинілпіролідін-2-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                        | 452 | 5  |
| 97  |    | 2-[1-(етиламіно)карбоніл]піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                            | 418 | 5  |
| 98  |   | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)карбоніл]піролідін-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль) | 455 | 5  |
| 99  |  | 2-[(2S, 4R)-1-ацетил-4-гідроксипіролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                      | 405 | 1* |
| 100 |  | 2-[1-(анілінокарбоніл)піролідін-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                               | 466 | 5  |
| 101 |  | 2-(4-етил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)                        | 404 | 4  |
| 102 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(1-оксидопіридин-2-іл)карбоніл]піролідін-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                 | 468 | 5  |
| 103 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід (ТФОК сіль)              | 453 | 5  |
| 104 |  | 2-[(4R)-3-ацетил-1,3-тіазолідин-4-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                               | 407 | 5  |

| Приклад | Структура | Назва   | M+1 | Схема |
|---------|-----------|---|-----|-------|
| 1       |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[(1-метил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід]                | 454 | 5     |
| 2       |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(4-метилтіоморфолін-3-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                   | 393 | 4     |
| 3       |           | N-[4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід | 531 | 1     |
| 4       |           | 2-[(1-ацетилпіролідин-2-іл)-N-[4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід]               | 467 | 1     |
| 5       |           | 2-(3-ацетил-1,3-тіазолідин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                              | 407 | 1     |
| 6       |           | 2-[1-(4-ацетиламіно)-1-метилетил]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                             | 377 | 1     |
| 7       |           | 2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-N-(2-етоксibenзил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                  | 415 | 1     |
| 8       |           | 2-(4-ацетил-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                            | 418 | 5     |
| 9       |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-метил-4-(піразин-2-ілкарбоніл)піперазин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід            | 482 | 5     |
| 10      |           | 2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-гідрокси-1-метил-N-[2-(метилтіо)бензил]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                              | 417 | 1     |
| 11      |           | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[1-((1H-імідазол-5-ілкарбоніл)аміно)-1-метилетил]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід           | 429 | 5     |
| 12      |           | 2-[1-бензоіл-4-(піразин-2-ілкарбоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід          | 572 | 5     |
| 13      |           | 2-(4-бензоіл-1-метилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                           | 480 | 5     |
| 14      |           | 2-[4-(бензілокси)-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід     | 559 | 5     |

|    |  |   |     |    |
|----|--|---|-----|----|
| 15 |  | 2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                     | 431 | 1  |
| 16 |  | 2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-гідрокси-N-(2-метоксибензил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 401 | 1  |
| 17 |  | N-[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамід                    | 434 | 8  |
| 18 |  | 2-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-N-[2-(диметиламіно)бензил]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                  | 414 | 4  |
| 19 |  | 2-[(2S)-1-ацетилпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                       | 389 | 1  |
| 20 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-гідрокси-1-(піразин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                 | 469 | 5* |
| 21 |  | N-[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-карбоксамід     | 485 | 5  |
| 22 |  | 2-[(2S, 4S)-1-ацетил-4-фторпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                            | 407 | 1  |
| 23 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-метил-4-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)карбоніл)піперазин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід      | 484 | 5  |
| 24 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбоніл)аміно)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід     | 445 | 5  |
| 25 |  | N-[1-(4-((4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)-1-метилетил]-N2,N2-диметилетандіамід | 512 | 8  |
| 26 |  | 2-(4-ацетил-1,2-диметилпіперазин-2-іл)-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                | 432 | 5  |
| 27 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піримідин-4-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                          | 453 | 1  |
| 28 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піримідин-5-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                          | 453 | 1  |
| 29 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-((1H-піразол-5-ілкарбоніл)аміно)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                    | 429 | 5  |

|    |  |  |     |    |
|----|--|--|-----|----|
| 30 |  | 2-[(2R, 4R)-1-ацетил-4-метоксипіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 419 | 1  |
| 31 |  | 2-{1-[(диметиламіно)оксо]ацетил}піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                      | 446 | 8  |
| 32 |  | N-{1-[4-((4-фтор-2-(метилсульфоніл)бензил)аміно)карбоніл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил}імідазо[2,1-b][1,3]гіазол-6-карбоксамід | 563 | 5  |
| 33 |  | 2-[(2R, 4R)-1-бензоіл-4-метоксипіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                       | 481 | 5* |
| 34 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[4-(ізопропілсульфоніл)-1-метилпіперазин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                     | 482 | 5  |
| 35 |  | 2-[1,2-диметил-4-(метилсульфоніл)піперазин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                     | 468 | 5  |
| 36 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-2-[(2S, 4R)-4-метокси-1-метилпіролідин-2-іл]-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 391 | 4  |
| 37 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-((метилсульфоніл)ацетил)піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 467 | 1  |
| 38 |  | 2-[(2S)-1-ацетил-4,4-дифторпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 425 | 1  |
| 39 |  | 2-[(2R, 4R)-1-ацетил-4-етоксипіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід   | 433 | 1  |
| 40 |  | 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 397 | 4  |
| 41 |  | N-(2,3-диметоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-2-[1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                  | 495 | 1  |
| 42 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-(1-метил-1-[[морфолін-4-іл(оксо)ацетил]аміно]етил)-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                                 | 476 | 8  |
| 43 |  | 2-[(2R, 4R)-1-((диметиламіно)оксо)ацетил]-4-метоксипіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                   | 476 | 8  |
| 44 |  | 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридазин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                         | 489 | 5  |

|    |  |   |     |   |
|----|--|---|-----|---|
| 45 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[(2S, 4S)-1-метил-4-((метилсульфоніл)аміно)піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід    | 454 | 4 |
| 46 |  | 2-[1-((диметиламіно)сульфоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                   | 454 | 5 |
| 47 |  | 2-[(2R, 4R)-4-етокси-1-((метиламіно)оксо)ацетил]піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід | 476 | 8 |
| 48 |  | 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридазин-3-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід    | 489 | 5 |
| 49 |  | 2-[(2S)-4,4-дифтор-1-(піридин-2-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід      | 488 | 5 |
| 50 |  | 2-[(2S)-1-((диметиламіно)оксо)ацетил-4,4-дифторпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 482 | 8 |
| 51 |  | N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-2-[1-(морфолін-4-іл(оксо)ацетил)піролідин-2-іл]-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                 | 488 | 8 |
| 52 |  | 2-[(2S)-1-((диметиламіно)оксо)ацетил]піролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід            | 446 | 8 |
| 53 |  | 2-[(2S)-1-((диметиламіно)оксо)ацетил]піролідин-2-іл]-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід  | 476 | 8 |
| 54 |  | N1-[1-(4-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]-N1,N2,N2-триметилетандіамід         | 448 | 8 |
| 55 |  | 2-[(2S)-1-ацетилпіролідин-2-іл]-N-(4-фтор-2-метоксибензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                       | 419 | 1 |
| 56 |  | N-(4-фторбензил)-2-[(2S, 4S)-4-фтор-1-метилпіролідин-2-іл]-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід                       | 379 | 4 |
| 57 |  | 2-[(2S, 4S)-1-((диметиламіно)оксо)ацетил]-4-фторпіролідин-2-іл]-N-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-4-карбоксамід | 464 | 8 |
| 58 |  | N1-[1-(4-((3-хлор-4-фторбензил)аміно)карбоніл)-5-гідрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл]-1-метилетил]-N2, N2-диметилетандіамід     | 468 | 8 |

У той час як викладений вище опис вказує принципи даного винаходу разом з прикладами, приведеними з метою ілюстрації, практичне здійс-

нення винаходу охоплює всі звичайні варіанти, пристосування і/або модифікації, які витікають з суті наступної далі формули винаходу.