

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892838** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.06.28

(22) Дата подачи заявки
2017.06.09

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ**

(31) **1655392**

(32) **2016.06.10**

(33) **FR**

(86) **PCT/EP2017/064067**

(87) **WO 2017/212012 2017.12.14**

(71) Заявитель:

**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);
ВЕРНАЛИС (P&D) ЛИМИТЕД (GB)**

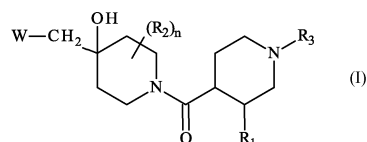
(72) Изобретатель:

**Кочи Андраш, Вебер Чаба, Вашаш
Аттила, Мольнар Балаж, Кишш
Арпад (HU), Масьяс Альба, Мюррей
Джеймс Брук (GB), Левкович Элоди,
Женест Оливье, Шанрион Майя,
Демарль Дидье (FR)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Соединения формулы (I)



где R₁, R₂, R₃, n и W являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

A1

201892838

201892838

A1

НОВЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

5

Настоящее изобретение относится к новым пиперидинильным производным, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

10 Соединения настоящего изобретения являются новыми и обладают очень ценными фармакологическими характеристиками в области апоптоза и онкологии.

Убиквитинирование является процессом, контролирующим основные клеточные функции, такие как белковый обмен и гомеостаз, активация белка и локализация. Убиквитин представляет собой полипептид из 76 аминокислот, который ковалентно присоединен к посттрансляционно модифицированным белковым субстратам через изопептидную связь. Деубиквитинизирующие ферменты (DUB) в большинстве своем представляют собой цистеинпротеазы, которые расщепляют связь убиквитин-убиквитин или связь убиквитин-белок по Cter глицина убиквитина. Приблизительно 100 DUB регулируют тысячи убиквитинированных белков и вследствие этого наблюдается некоторая чрезмерность регуляции субстратов деубиквитиназы.

20 Дисрегуляцию DUB связывают с несколькими заболеваниями, такими как нейродегенеративные и инфекционные заболевания (Edelman и др., *Expert Rev. Mol. Med.* 2011, 13, 1-17) и злокачественные новообразования человека (Pal и др., *Cancer Res.* 2014, 74, 4955-4966). Соответственно, сверхэкспрессию DUB или повышение их активности связывают с многочисленными типами злокачественных заболеваний (Luise и др., *Plos One* 2011, 6, e15891; Rolen и др., *Mol. Carcinog.* 2006, 45, 260-269) и неблагоприятным прогнозом.

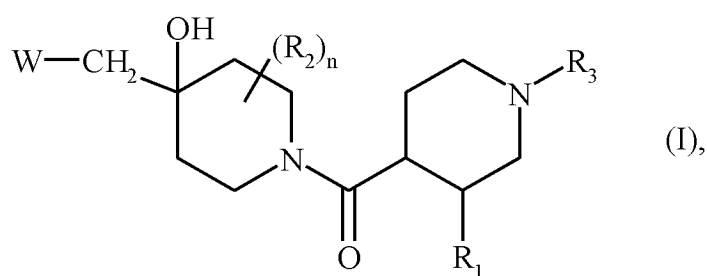
30 Убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7), также известная как ассоциированная с вирусом герпесом убиквитин-специфическая протеаза (HAUSP), принадлежит к семейству деубиквитинизирующих ферментов. Сообщается, что USP7 стабилизирует многочисленные онкогены, участвующие в выживании и пролиферации посредством регуляции прогрессирования клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК, репликации ДНК и

эпигенетических факторов (Nicholson и др., *Cell Biochem. Biophys.* 2011, 60, 61-68). Кроме того, было показано, что USP7 регулирует иммунный ответ посредством воспаления и Treg модуляции (Van Loosdregt и др., *Immunity* 2013, 39, 259-27; Colleran и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 618-623). USP7 также вовлечена в другие патологические состояния, такие как нарушение нервно-психического развития (НАО и др., *Mol. Cell* 2015, 59, 956-969) и вирусная инфекция (Holowaty и др., *Biochim. Soc. Trans.* 2004, 32, 731-732).

Сверхэкспрессию USP7 ассоциируют с поздними стадиями злокачественных заболеваний и неблагоприятным прогнозом при раке легких, нейробластоме, миеломе, раке предстательной железы, ободочной кишки и молочной железы. Хотя в литературе были опубликованы некоторые ингибиторы, большинство из них не были селективными и, на сегодняшний день, в клиническую практику ингибиторы USP7 не вошли (Kemp и др., *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192). Следовательно, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют активность белка USP7.

Помимо того, что соединения настоящего изобретения являются новыми, они обладают проапоптотическим и/или антипролиферативными свойствами, что позволяет их применение при патологиях, в которые вовлечен дефект апоптоза, как, например, для лечения злокачественного новообразования и иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):

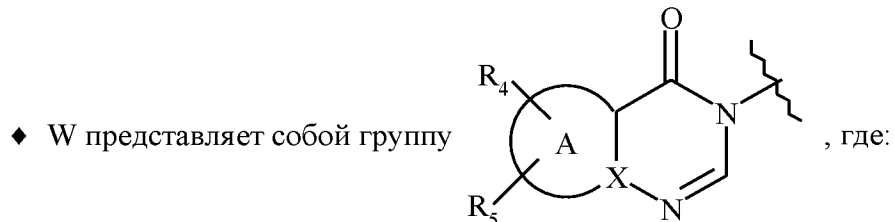


где:

- ◆ R₁ представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
- ◆ R₂ представляет собой атом водорода или атом галогена,

♦ R_3 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, -C(O)-R₈ группу, -C(O)-OR₈ группу,

♦ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,



▪ A представляет собой гетероарильное кольцо,

▪ X представляет собой атом углерода или атом азота,

▪ R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Y₁-NR₆R₇ группу, -Y₁-OR₆ группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, оксо группу, -Y₁-Cu₁ группу, -Cu₁-R₇ группу, -Cu₁-OR₇ группу, или -Y₁-NR₆-C(O)-R₇ группу,

▪ R_5 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, циано группу, или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,

▪ R_6 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, или -Y₂-Si[(C₁-C₄)алкильную]₃ группу,

▪ R_7 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, или -Y₂-Cu₂ группу,

▪ Y₁ и Y₂ независимо друг от друга представляют собой связь или линейную или разветвленную (C₁-C₄)алкиленовую группу,

♦ R_8 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

♦ Cu₁ и Cu₂ независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу, или гетероарильную группу,

при этом следует понимать, что:

- “арил” означает фенильную, нафтильную или инданильную группу,

- “гетероарил” означает любую моно- или конденсированную бициклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

5 - “циклоалкил” означает любую моно- или конденсированную бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 7 кольцевых членов,

10 - “гетероциклоалкил” означает любую неароматическую моно- или конденсированную бициклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

 причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкенила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкинила, линейного или разветвленного галоген(C₁-C₆)алкила, -Y₁-OR', -Y₁-NR'R'', -Y₁-S(O)_m-R', оксо (или N-оксида, в соответствующих случаях), нитро, циано, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y₁-NR'-C(O)-R'', -Y₁-NR'-C(O)-OR'', галогена, циклопропила, и
20 пиридинила, который может быть замещен линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкильной группой,

 при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокси(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу, фенильную группу, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранильную группу,
25 или заместители пары (R', R'') вместе с атомом азота, несущим их,

30 образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими

собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

и при этом следует понимать, что *m* означает целое число, равное 0, 1 и 2,

их энантиомерам, диастереоизомерам, и их солям присоединения с
5 фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Среди фармацевтически приемлемых кислот могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфоновая кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота,
10 малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, щавелевая кислота, метансульфоновая кислота, камфорная кислота и т.д.

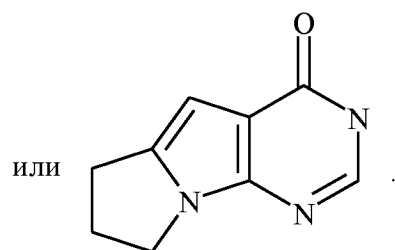
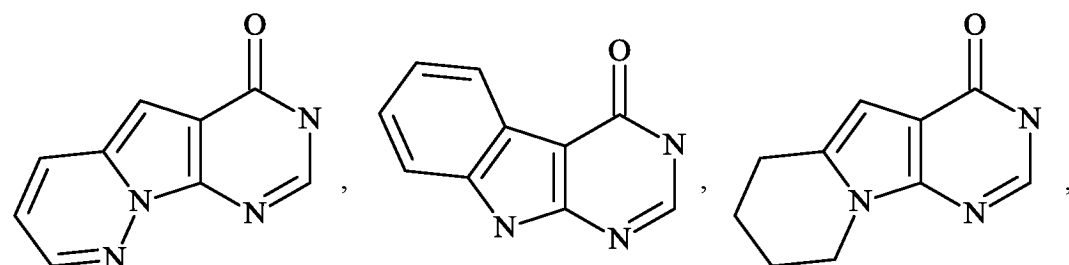
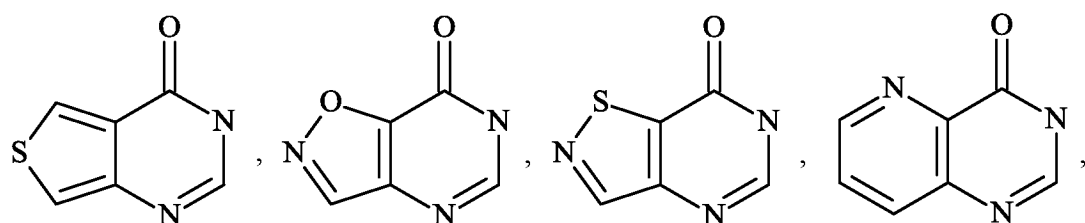
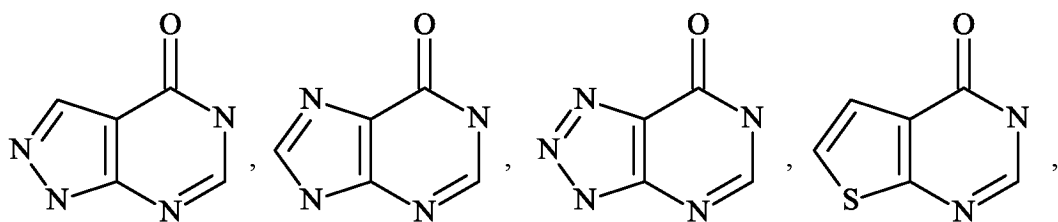
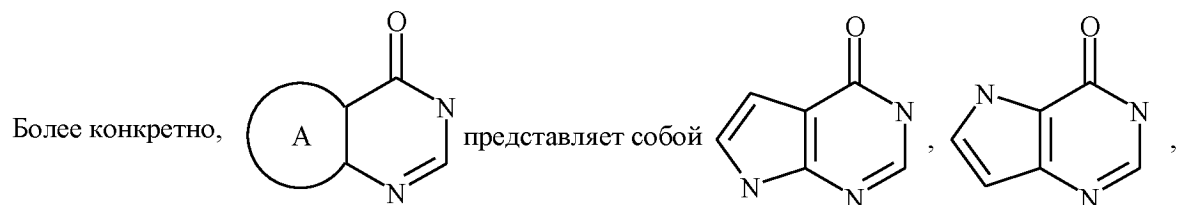
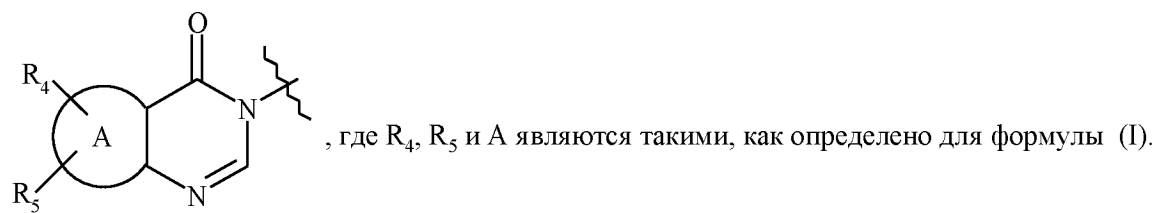
Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, гидроксид натрия, гидроксид калия,
15 триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

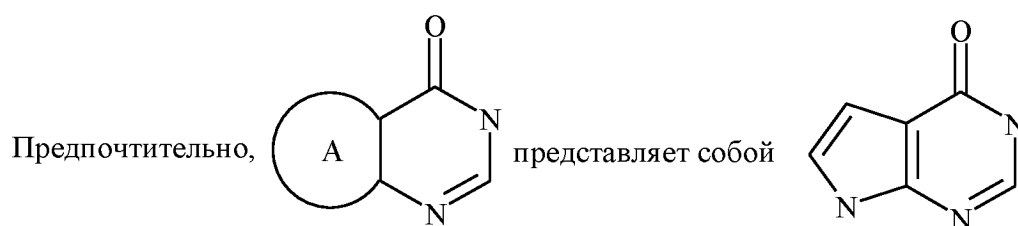
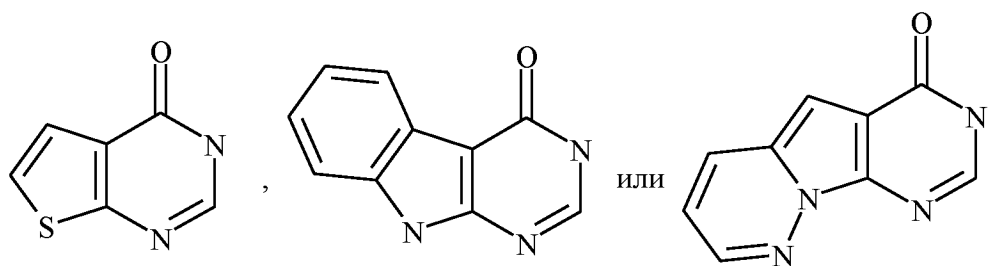
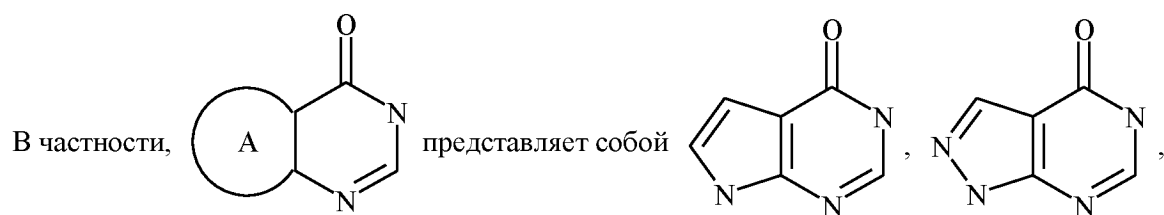
Среди гетероарильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, пиридилил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиридинонил, индолил, дигидроиндолил,
20 дигидроизоиндолил, индазолил, дигидроциклопентатиенил, бензотиенил, тетрагидробензотиенил, бензофуранил, имидазопиридинил, бензотриазолил, бензодиоксолил, дигидробензодиоксинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, дигидротииенодиоксинил, хиназолинонил,
25 пирролопиридазинил, дигидропирролизинил, тетрагидроиндолизинил, и т.д.

Среди циклоалкильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, и т.д.

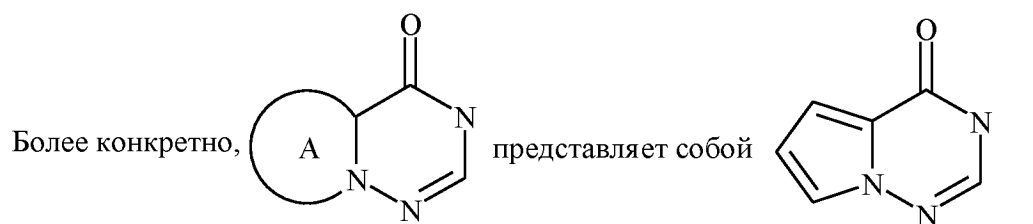
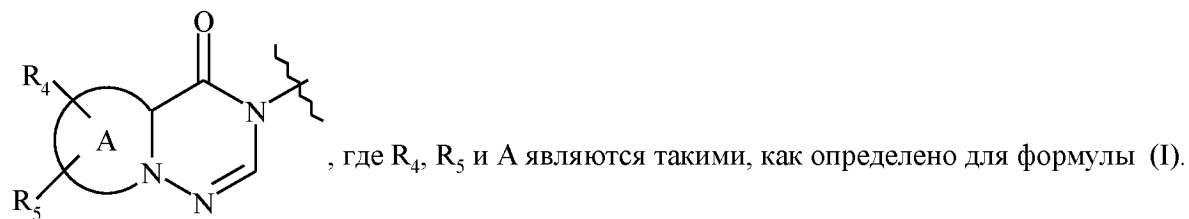
Среди гетероциклоалкильных групп могут быть упомянуты, не
30 подразумевая каких-либо ограничений, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, и т.д.

В другом варианте осуществления изобретения, W предпочтительно представляет собой группу



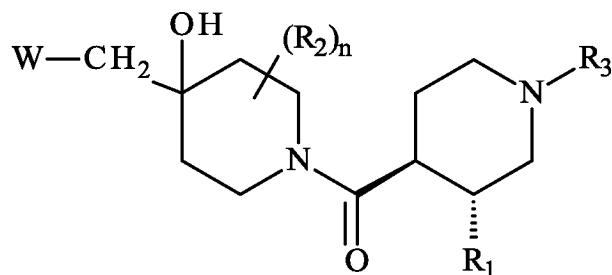


5 В другом варианте осуществления изобретения, W предпочтительно представляет собой группу

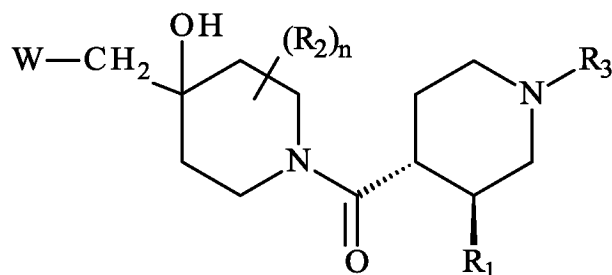


R₁ предпочтительно представляет собой фенильную группу.

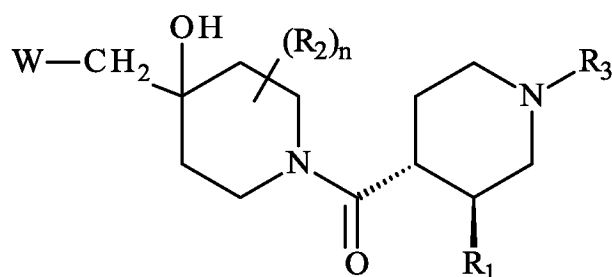
10 Предпочтительно, соединения формулы (I) демонстрируют *транс*-конфигурацию, как указано ниже:



или



Более предпочтительно, соединения формулы (I) демонстрируют *транс*-
5 конфигурацию, как указано ниже:



Предпочтительно, R_2 представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения, R_3
представляет собой атом водорода, метильную группу, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ группу,
10 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
группу, или $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ группу.

В предпочтительных соединениях изобретения, R_4 представляет собой атом
водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную
или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную
15 (C_2-C_6) алкинильную группу, $-\text{Y}_1-\text{NR}_6\text{R}_7$ группу, $-\text{Y}_1-\text{OR}_6$ группу, линейную или
разветвленную галоген (C_1-C_6) алкильную группу, $-\text{Y}_1-\text{Cu}_1$ группу, $-\text{Cu}_1-\text{R}_7$
группу, или $-\text{Cu}_1-\text{OR}_7$ группу.

Предпочтительно, Cu_1 представляет собой фенильную группу, нафтильную
группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, пиразолильную группу,

имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пиридинольную группу, бензодиоксилильную группу, дигидробензодиоксилильную группу, циклопропильную группу, циклобутильную группу, или пиперидиновую группу.

5 Предпочтительно, R_5 представляет собой атом водорода, атом йода, атом хлора, метильную группу или $-\text{CH}_2\text{-OH}$ группу.

В предпочтительных соединениях изобретения, R_6 представляет собой атом водорода, метильную группу, или $-(\text{CH}_2)_2\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$ группу.

10 R_7 предпочтительно представляет собой атом водорода, метильную группу, или $-\text{CH}_2\text{-Cu}_2$ группу.

Предпочтительно, Cu_2 представляет собой фенильную группу.

Среди предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

- *трет*-бутил (3*S*,4*S*)-4-({4-гидрокси-4-[(4-оксотieno[2,3-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)метил]пиперидин-1-ил}карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- 15 - *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[4-оксо-7-(пиридин-2-ил)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[7-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- 20 - *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил}-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- 25 - *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси-пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- 30 - 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 5-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(пиридин-2-ил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(3-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(3-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(3-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

5 - 7-(4-фтор-3-метоксифенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

10 - 1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-5-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1,5-дигидро-4*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он;

15 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-фторфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил} пиперидин-1-ил)карбонил]-1,1-диметил-3-фенилпиперидиний;

20 - 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

25 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(3-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

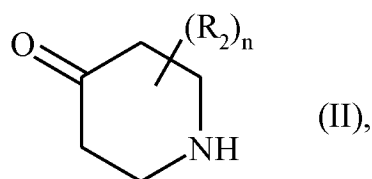
30 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(3-хлорфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-хлорфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-диметилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

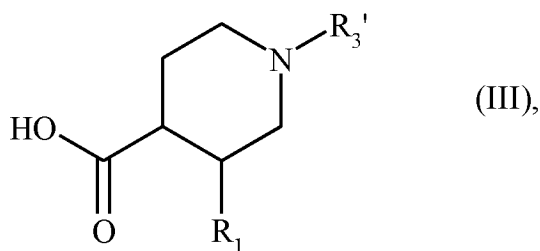
5 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-диметилбутаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):

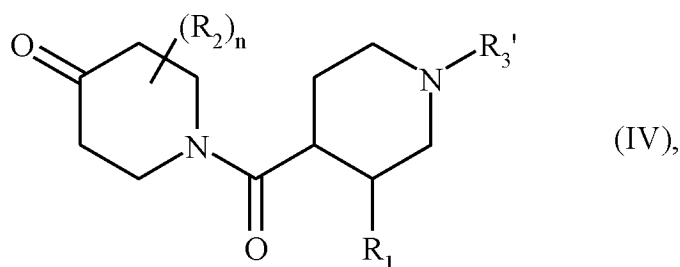


10

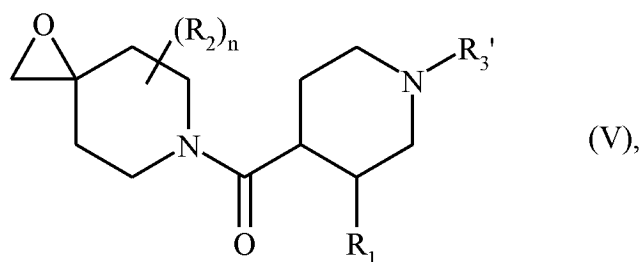
где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



15 где R_1 является таким, как определено для формулы (I), и R_3' представляет собой -C(O)-OR₈ группу, где R_8 является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (IV):



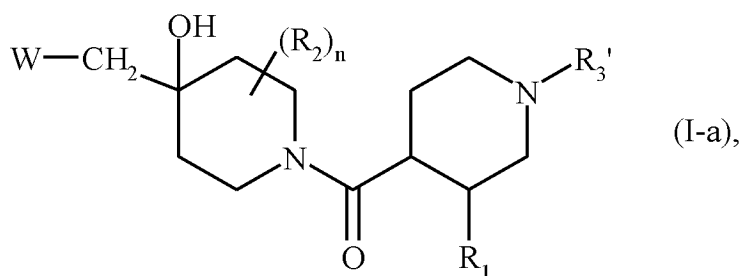
20 где R_1 , R_2 , R_3' и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) затем превращают в эпоксидное соединение формулы (V):



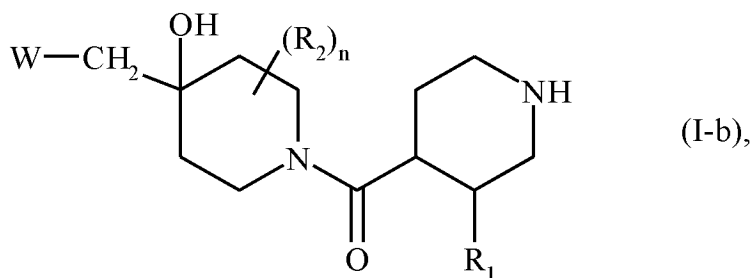
где R_1 , R_2 , R_3' и n являются такими, как определено выше,
соединение формулы (V) затем подвергают сочетанию с соединением
формулы (VI):



где W является таким, как определено для формулы (I),
с получением соединения формулы (I-a), частного случая соединений
формулы (I):



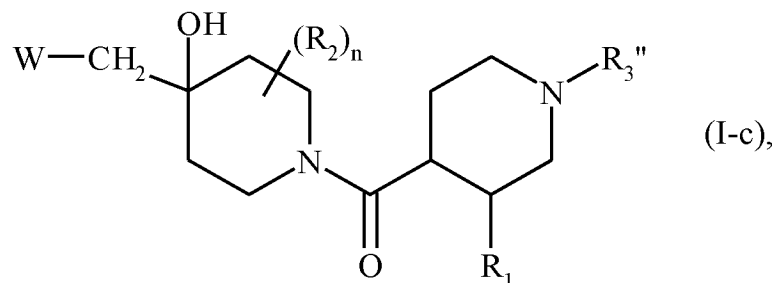
где R_1 , R_2 , R_3' , n и W являются такими, как определено выше,
причем соединение формулы (I/a), при необходимости, затем можно
подвергнуть реакции удаления R_3' группы,
с получением соединения формулы (I-b), частного случая соединений
формулы (I):



где R_1 , R_2 , n и W являются такими, как определено выше,
причем соединение формулы (I/b), при необходимости, затем можно
подвергнуть реакции сочетания с соединением формулы $R_3''-Cl$, где R_3''
представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу,

линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, или -C(O)-R₈ группу, где R₈ является таким, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I-с), частного случая соединений формулы (I):



где R₁, R₂, R₃'', n и W являются такими, как определено выше,

причем соединения формул (I/a) - (I/c), которые составляют полную совокупность соединений формулы (I), и которые затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, превращают, при необходимости, в их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и необязательно разделяют на их изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, amino...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

Соединения формул (II), (III), (VI) и R₃''-Cl либо доступны для приобретения, либо могут быть получены специалистом в данной области техники с использованием обычных химических реакций, описанных в литературе.

Фармакологические исследования соединений изобретения показали, что они обладают проапоптотическими и/или антипролиферативными свойствами. Способность реактивировать апоптотический процесс в раковых клетках представляет большой терапевтический интерес для лечения злокачественных заболеваний и иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.

Среди намеченных противоопухолевых терапий могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, терапия рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза,

рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого. Более
5 конкретно, соединения в соответствии с изобретением будут полезными при лечении резистентных к химиотерапии, таргетной терапии или радиотерапии злокачественных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) в
10 комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты более конкретно те, которые подходят для перорального, парентерального, назального, чрес- или транскожного, ректального,
15 перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакетики, капсулы, глоскеты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением содержат
20 один или несколько наполнителей или носителей, выбранных из разбавителей, смазывающих веществ, связующих, разрыхляющих средств, стабилизаторов, консервантов, абсорбентов, красителей, подсластителей, отдушек и т.д.

В качестве неограничивающего примера могут быть упомянуты:

- ♦ *в качестве разбавителей:* лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,
25
- ♦ *в качестве смазывающих веществ:* кремнезем, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль,
- ♦ *в качестве связующих:* силикат магния-алюминия, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и
30 поливинилпирролидон,
- ♦ *в качестве разрыхлителей:* агар, альгиновая кислота и его натриевая соль, шипучие смеси.

Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания, или каких-либо

сопутствующих лечений, и находится в диапазоне от 0.01 мг до 1 г в 24 часа за одно или несколько введений.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы (I) с противоопухолевыми средствами, выбранными из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ, ингибиторов белок-белкового взаимодействия, иммуномодуляторов, ингибиторов Е3 лигазы, терапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами и антител, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такой тип комбинации и их применению для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественного новообразования.

Комбинацию соединения формулы (I) с противоопухолевым средством можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительным путем введения является пероральный, причем соответствующие фармацевтические композиции могут обеспечивать незамедлительное или отсроченное высвобождение активных компонентов. Кроме того, соединения комбинации можно вводить в виде двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных компонентов, или в виде одной фармацевтической композиции, в которой активные компоненты находятся в смеси.

Для лечения злокачественного новообразования соединения формулы (I) также можно применять в комбинации с радиотерапией.

Следующие Синтезы и Примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его каким-либо образом.

Общие методики

Все реагенты, полученные из коммерческих источников, использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной сушки.

Флэш-хроматографию выполняли на приборе ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно заправленными силикагелевыми картриджами (RediSep[®] R_f Gold High Performance).

Тонкослойную хроматографию проводили на 5×10 см пластинах, покрытых силикагелем Merck Type 60 F254.

Нагревание микроволновым излучением выполняли в приборе Anton Parr MonoWave или CEM Discover®.

Операции очистки с помощью препаративной ВЭЖХ выполняли на системе HANBON NP7000 Liquid Chromatography с Gemini-NX® 5 мкм C18, 250 мм × 50 мм в.д. колонкой, работая при скорости потока 99.9 мл мин⁻¹ с УФ детектированием на диодной матрице (210 – 400 нм), используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Аналитическая ЖХ-МС: соединения настоящего изобретения характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектропии (ВЭЖХ-МС) на приборе Agilent HP1200 с Agilent 6140 квадрупольным ЖХ/МС, работая с электрораспылительной ионизацией в режиме положительных или отрицательных ионов. Диапазон сканирования молекулярных масс составлял от 100 до 1350. Параллельное УФ-детектирование проводили на 210 нм и 254 нм. Образцы вводили в виде 1 мМ раствора в ACN, или в смеси ТГФ/Н₂О (1:1) с помощью 5 мкл петлевого дозатора. ЖХМС анализы выполняли на двух приборах, один из которых работал с основными, а другой с кислыми элюентами.

Основная ЖХМС: Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм × 3.00 мм в.д. колонка при 23 °С и при скорости потока 1 мл мин⁻¹, используя 5 мМ бикарбонат аммония (Растворитель А) и ацетонитрил (Растворитель В) с градиентом, начиная со 100 %-ного Растворителя А и завершая 100%-ным Растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

Кислая ЖХМС: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 мкм, 50 мм × 4.6 мм в.д. колонка при 40 °С и при скорости потока 1 мл мин⁻¹, используя 0.02 % об./об. водную муравьиную кислоту (Растворитель А) и 0.02 % об./об. муравьиную кислоту в ацетонитриле (Растворитель В) с градиентом, начиная со 100%-ного Растворителя А и завершая 100%-ным Растворителем В в течение различных/определенных промежутков времени.

¹H-ЯМР исследования выполняли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, используя ДМСО-d₆ или CDCl₃ в качестве растворителя. ¹H ЯМР данные представляли в виде дельта-значений, приведенных в миллионных долях (м.д.), используя остаточный пик растворителя (2.50 м.д. для ДМСО-d₆ и 7.26 м.д. для CDCl₃) в качестве внутреннего стандарта. Картины расщепления обозначены в виде: s (синглет), d

(дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), sept (септет), m (мультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbrs (очень широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет 5 квартетов), ddd (дублет дублета дублетов), dm (дублет мультиплетов), tm (триплет мультиплетов), qm (квартет мультиплетов).

Газовую хроматографию, комбинированную с масс-спектрометрией низкого разрешения, выполняли на газовом хроматографе Agilent 6850 и масс-спектрометре Agilent 5975C, используя 15 м × 0.25 мм колонку с 0.25 мкм 10 покрытием HP-5MS и гелием в качестве газа-носителя. Источник ионов: EI⁺, 70 эВ, 230 °C, квадруполь: 150 °C, интерфейс: 300 °C.

Данные МСВР определяли на приборе Shimadzu IT-TOF, температура источника ионов 200 °C, ESI +/-, напряжение ионизации: (+-)4.5 кВ. Разрешение по массам мин. 10000.

15 Элементарные анализы выполняли на элементном анализаторе Thermo Flash EA 1112.

Перечень сокращений

	Сокращение	Обозначение
20	абс.	абсолютный
	водн.	водный
	Ar	аргон
	AtaPhos*PdCl ₂	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)
	дихлорпалладий(II)	
25	Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	конц.	концентрированный
	ДХМ	дихлорметан
	DEE	диэтиловый эфир
	DIPO	диизопропилоксид
30	дисп.	дисперсия
	DMEDA	<i>N,N'</i> -диметилэтилендиамин
	ДМФА	диметилформамид
	EDC.HCl	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида

	EEO	этилэтаноат
	экв.	эквивалент
	iPr ₂ NH	изопропиламин
	ЖХ	жидкостная хроматография
5	LDA	диизопропиламид лития
	MeCN	ацетонитрил
	MSM	метилсульфинилметан
	MTBE	<i>трет</i> -бутилметилвый эфир
	PDO	<i>n</i> -диоксан
10	Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий
	к.т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран

15

Общая методика 1

Стадия 1:

К перемешиваемому раствору 4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (Синтез **R1a**; 1.84 г, 12 ммоль, 1 экв.) в абс. ДМФА (15 мл) добавляли гидрид натрия (720 мг, 60 % дисп. в минеральном масле, 18 ммоль, 1.5 экв.), и перемешивали в течение 10 минут при к.т. под Аг. К реакционной смеси добавляли алкилирующий агент (13.18 ммоль) и перемешивали в течение 1-6 часов при к.т. Смесь выливали в воду (150 мл), затем ее экстрагировали с помощью ЕЕО (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над MgSO₄ и упаривали.

25

Стадия 2:

Часть этого остатка (1.36 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (571 мг, 13.62 ммоль, 10 экв.) перемешивали в смеси PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) при 110 °С в течение 7-36 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. водн. раствором HCl. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

30

Общая методика 2

Стадия 1:

Соединение **Синтеза R1a** (460 мг, 3 ммоль, 1 экв.), гетероарил/арил-бороновую кислоту (7.5 ммоль) и ацетат меди(II) (817 мг, 4.5 ммоль)
5 перемешивали в пиридине (10 мл) при 50-60 °С в течение 16-72 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

Смесь упаривали, наносили на целит, и очищали с помощью флэш-хроматографии (гептан-ЕЕО, градиент).

Выделение продукта реакции, путь 2:

10 Смесь фильтровали, полученный в результате фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент).

Стадия 2:

Полученное в результате соединения (1.36 ммоль) и моногидрат гидроксида
15 лития (571 мг, 13.62 ммоль, 10 экв.) перемешивали в смеси PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) при 110 °С в течение 7-24 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. водн. раствором HCl. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

20 **Общая методика 3**

Стадия 1:

Соединение **Синтеза R1b** (746 мг, 5 ммоль, 1 экв.), гетероарил/арил-йодид (10 ммоль), CuI (286 мг, 1.5 ммоль, 0.3 экв.), *R,R*-диаминоциклогексан (171 мг, 1.5 ммоль, 0.3 экв.) и безводный K_3PO_4 (4.24 г, 20 ммоль, 4 экв.) перемешивали в
25 диглиме (15 мл) в течение 6-16 часов при 120 °С в атмосфере N_2 .

Выделение продукта реакции, путь 1:

После завершения реакции, смесь разбавляли водой (200 мл) (или 25 % водн. NH_3) и охлаждали до к.т. Смесь фильтровали, и промывали водой (3x30 мл), водн. раствором NH_3 (40 мл, 25 %), водой (3 x 50 мл), гептаном (50, затем
30 30 мл), и сушили в вакууме.

Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь упаривали, наносили на целит, затем очищали с помощью флэш-хроматографии (гептан:ЕЕО, градиент).

Стадия 2:

Соответствующий 4-метокси-7-арилпирроло[2,3-*d*]пиримидин (61.3 ммоль, 1 экв.), конц. водный раствор HCl (10 мл, ~12.2 М, 122.5 ммоль, 2 экв.) и PDO (70 мл) перемешивали при 100 °С в течение 0.5-2 часов. После завершения реакции, смесь частично упаривали. Образовавшуюся суспензию фильтровали и твердое вещество на фильтре промывали водой и сушили.

Общая методика 4*Стадия 1:*

Соединение **Синтеза R1a** (154 мг, 1 ммоль, 1 экв.), ди-*трет*-бутил-дiazодикарбоксилат (690 мг, 3 ммоль, 3 экв.), трифенилфосфин (786 мг, 3 ммоль, 3 экв.) и соответствующий спирт (3 ммоль, 3 экв.) перемешивали в абс. толуоле (10 мл) в атмосфере Ar при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали, вносили в ТГФ и очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент).

Стадия 2:

Часть этого остатка (4-хлор-7-арил/алкилпирроло[2,3-*d*]пиримидин) (1.36 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (571 мг, 13.62 ммоль) перемешивали в смеси PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) при 110 °С в течение 7-24 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. водн. раствором HCl. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Общая методика 5

Производное пиримидин-4-она (1 ммоль), эпоксидное соединение **Синтеза R1c** (400.5 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (276.4 мг, 2 ммоль, 2 экв.) перемешивали в ДМФА (5 мл) при 75 °С в течение 2-8 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

Смесь выливали в смесь лед-вода. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой, и сушили.

Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали ДМФА. Полученный в результате фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент).

Общая методика 6

Соединение, полученное при выполнении **Общей методики 5** (~ 1 ммоль) перемешивали в водн. растворе HCl (1 н., 10 мл, 10 ммоль, 10 экв.) и PDO (5 мл) в течение 1-3 часов при 75 °С.

5 **Выделение продукта реакции, путь 1:**

Смесь охлаждали до приблизительно 0-5 °С с помощью ледяной бани и белый осадок отфильтровывали, сушили в вакууме (в результате получали HCl соль).

Выделение продукта реакции, путь 2:

10 Смесь полностью упаривали, и использовали на следующей стадии (в результате получали HCl соль).

Выделение продукта реакции, путь 3:

Смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент, в результате получали
15 свободное основание).

Общая методика 7

Соединение, полученное при выполнении **Общей методики 6** (1 ммоль, 1 экв.), алкил-X (1 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (483 мг, 3.5 ммоль, 3.5 экв.)
20 перемешивали в ДМФА (10 мл) при к.т. в течение 4-16 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

Смесь выливали в смесь лед-вода. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой, и сушили.

Выделение продукта реакции, путь 2:

25 Смесь фильтровали и фильтрат вводили в препаративную ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент).

Общая методика 8

Соединение, полученное при выполнении **Общей методики 6** (2.7 ммоль),
30 EDC.HCl (1.183 г, 6.172 ммоль) и соответствующую карбоновую кислоту (2.7 ммоль) перемешивали в пиридине (25 мл) при к.т. в течение 16 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

Реакционную смесь упаривали, остаток вносили в ДМФА и вводили в препаративную ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент).

Выделение продукта реакции, путь 2:

- 5 Реакционную смесь упаривали и остаток растирали с водой. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали.

Синтез R1b: 4-метокси-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

- 10 Соединение **Синтеза R1a** (100 г, 0,651 моль, 1 экв.), NaOH (31,26 г, 0,781 моль, 1,2 экв.) и MeOH (400 мл) перемешивали при 90 °C в течение 24 часов. Смесь гасили водой (1200 мл) и охлаждали до к.т. с помощью ледяной бани. Смесь перемешивали в течение 30 минут, и фильтровали через стеклянный фильтр. Осадок промывали водой (3 x 100 мл) затем сушили и соединение **Синтеза R1b** получали в виде белого твердого вещества. МСВР: рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$: 149.0589, найдено: 150.0667 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d₆): δ = 12.02 (vbrs, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 4.02 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d₆): δ м.д. 162.6, 152.9, 150.8, 124.6, 104.8, 98.3, 53.7.

20

Синтез R1c: трет-бутил (3R,4R)-4-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат

Стадия 1: трет-бутил (3R,4R)-4-(4-оксопиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат

- 25 Гидрат гидрохлорида 4-пиперидона (0.969 г, 6.3 ммоль), EDC.HCl (3.623 г, 18.9 ммоль) и (3R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-3-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (1.928 г, 6.3 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали, наносили на целит, и очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH, градиент) с получением указанного в заголовке продукта. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: 386.2206, найдено: 409.2093 [(M+Na)⁺ форма].

30

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ = 1.42 (s, 9 H), 4.14-1.50 (m, 16 H), 7.32-7.15 (m, 5 H).

Стадия 2: Синтез R1c

трет-Бутил (3R,4R)-4-(4-оксопиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат) (60 г, 155 ммоль 1 экв.) и йодид триметилсульфоксония (85.41 г, 388 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (150 мл) и MTBE (150 мл). NaOH (15.5 г, 388 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (21.6 мл) (~40 % раствор). К смеси добавляли водн. раствор NaOH и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь охлаждали до к.т., фильтровали через набивку целита, осадок на фильтре промывали MTBE (2 x 60 мл). К органическому слою добавляли воду (150 мл) и после экстрагирования слои разделяли. Водн. слой экстрагировали дополнительным MTBE (2 x 60 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, и после фильтрования упаривали с получением соединения **Синтеза R1c** в виде бежевой твердой пены. МСВР: рассчитано для C₂₃H₃₂N₂O₄: 400.2362, найдено: 423.2247 [(M+Na)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ = 1.41 (s, 9 H), 1.79-0.86 (m, 6 H), 2.61-2.51 (m, 2 H), 4.16-2.73 (m, 10 H), 7.33-7.18 (m, 5 H).

Синтез R2b: 7-(пиридин-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-йодпиридина в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2b**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₈N₄O: 212.0698, найдено: 213.0774 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (м.д.) 12.29 (s, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 8.47 (dd, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 8.03 (t, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 6.7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (м.д.) 149.1, 145, 139.4, 122.5, 122, 116.9, 104.

¹⁵N-ЯМР (50.6 МГц, MSM-d₆): δ (м.д.) 171.2.

Синтез R2c: 7-(4-метоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из **Синтеза R1b** и 4-йоданизола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2c**. МСВР: рассчитано для C₁₃H₁₁N₃O₂: 241.0851, найдено: 242.0929 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (м.д.) 12.04 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.81 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 158.8, 147.3, 144.4, 130.9, 126.1, 124.4, 114.8, 109.4, 103.1, 55.9.

Синтез R2e: 7-(4-фтор-3-метоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-фтор-4-йод-2-метоксибензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2e**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$: 259.0757, найдено: 260.0818 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.1 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.27 (ddd, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 3.9 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.7, 124.5, 117, 116.5, 111, 103.4, 56.8.

Синтез R2g: 7-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и йодметана в качестве алкилирующего агента, получали соединение **Синтеза R2g**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$: 149.0589, найдено: 150.0668 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.85 (brs, 1 H), 7.88 (brs, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 3.70 (m, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.7, 143.8, 125.1, 108.1, 101.7, 31.8.

Синтез R2h: 7-этил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и йодэтана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2h**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 163.0746, найдено: 164.0823 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.38 (brs., 1 H), 7.87 (d, $J=2.0$ Гц, 1 H), 7.16 (d, $J=3.4$ Гц, 1 H), 6.45 (d, $J=3.4$ Гц, 1 H), 4.14 (q, $J=7.1$ Гц, 2 H), 1.34 (t, $J=7.1$ Гц, 3 H).

Синтез R2i: 7-(проп-2-ин-1-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходили из соединения **Синтеза R1b** (взамен соединения **Синтеза R1a**) и 3-бромпроп-1-ина в качестве реагентов (без стадии гидролиза), сырой метоксипиримидиновый продукт (400 мг, 2.3 ммоль) растворяли в PDO (4 мл) и добавляли водный раствор HCl (37 %, 0.18 мл). Смесь
 5 нагревали при 100 °C в течение 30 минут в сосуде Шленка. После охлаждения к реакционной смеси добавляли DIPO (4 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили с получением соединения **Синтеза R2i**. МСВР: рассчитано для C₉H₇N₃O: 173.0589, найдено: 174.0665 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.98 (brs, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 4.98 (d, 2 H), 3.42 (t, 1 H).
 10

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.6, 147.3, 144.3, 123.6, 102.5, 79.4, 76, 34.1.

Синтез R2j: 7-циклопропил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и циклопропилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2j**. МСВР: рассчитано для C₉H₉N₃O: 175.0746, найдено: 176.0819 [(M+H)⁺ форма].
 15

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.88 (brs., 1 H), 7.89 (brs., 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.4 (d, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 1.06-0.92 (m, 4 H).
 20

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 148.9, 143.8, 123.4, 108.8, 101.6, 27.5, 6.6.

Синтез R2k: 7-(бута-2,3-диен-1-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходили из соединения **Синтеза R1b** (взамен соединения **Синтеза R1a**) и 4-бромбута-1,2-диена в качестве реагентов (без стадии гидролиза), сырой метоксипиримидиновый продукт (300 мг, 1.65 ммоль) растворяли в PDO (4 мл) и добавляли водн. раствор HCl (37 %, 0.18 мл). Смесь
 30 нагревали при 100 °C в течение 30 минут в сосуде Шленка. После охлаждения реакционную смесь упаривали с получением соединения **Синтеза R2k**. МСВР: рассчитано для C₁₀H₉N₃O: 187.0745, найдено: 188.0821 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.91 (brs, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.48 (m, 1 H), 4.87 (m, 2 H), 4.73 (m, 2 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 208.3, 158.7, 147.4, 143.9, 123.9, 108.2, 102.1, 88.3, 78.1, 43.

5

Синтез R2l: 7-(циклопропилметил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и циклопропилметилбромид в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2l**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: 189.0902, найдено: 190.0980 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

10

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.84 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.2 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 1.21 (m, 1 H), 0.52-0.35 (m, 4 H).

15

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.3, 143.7, 124, 108.1, 101.7, 49, 12.3, 4.07.

Синтез R2m: 7-(2-метилпропил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 1-бром-2-метилпропана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2m**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: 191.1059, найдено: 192.1132 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

20

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.84 (brs, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.92 (d, 2 H), 2.1 (sept., 1 H), 0.82 (d, 6 H).

25

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.7, 143.7, 124.5, 108, 101.6, 52, 29.6, 20.2.

Синтез R2n: 9-метил-3H-пиримидо[4,5-b]индол-4-он

Соединение **Синтеза R1b** (500 мг, 3.06 ммоль) и 2,5-диметокситетрагидрофуран (810 мг, 6.13 ммоль, $d=1.02$, 795 мкл) в 5 мл 1,4-диоксана нагревали до 100 °C в течение 102 часов, затем добавляли 5 мл 1 N. HCl. Продукт растворяли в ДМФА и очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R2n**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 199.0746, найдено: 200.0827 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.33 (brs, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.63 (dm, 1 H), 7.41 (ddd, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 3.86 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 158.5, 153.5, 148.1, 137, 124.6, 122, 121.8, 121, 110.7, 100.1, 28.5

5

Синтез R2o: 7-(циклобутилметил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и (бромметил)циклобутана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2o**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: 203.1059, найдено: 204.1134 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

10

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 11.83 (brs, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 4.13 (d, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.92/1.74 (m+m, 4 H), 1.82 (m, 2 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 143.7, 124.2, 101.7, 49.6, 36, 25.6, 18.

15

Синтез R2p: 7-[2-(диметиламино)этил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и гидробромида 2-бром-*N,N*-диметиламина в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2p**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 206.1168, найдено: 207.1242 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

20

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 11.84 (brs, 1 H), 7.88 (brd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.19 (t, 2 H), 2.6 (t, 2 H), 2.16 (s, 6 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 158.7, 147.5, 143.7, 124.4, 108.1, 101.7, 59.2, 45.5, 42.6.

25

Синтез R2q: 7-фенил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтез R2q**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 211.0746, найдено: 212.083 $[(\text{M}+\text{H})^+$ форма].

30

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 12.1 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 6.69 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM- d_6): δ (м.д.) 158.8, 147.3, 144.6, 137.8, 129.7, 127.4, 124.6, 124.1, 109.8, 103.6.

Синтез R2s: 7-(пиримидин-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он

Соединение **Синтеза R1b** (300 мг, 2.011 ммоль, 1 экв.), 2-хлорпиримидин (2.413 ммоль, 1.2 экв.) и безводный K_2CO_3 (417 мг, 3.017 ммоль, 1.5 экв.) нагревали в ДМФА (10 мл) при 150 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MCN, градиент) с получением 4-метокси-7-пиримидин-2-илпирроло[2,3-*d*]пиримидина.

Затем полученный продукт (0.633 ммоль, 1 экв.), 1M водный раствор HCl (3 мл) и PDO (60 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После завершения реакции, смесь упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R2cj**. MCBP: рассчитано для $C_{10}H_7N_5O$: 213.0651, найдено: 214,0735 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.19 (brs, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 6.71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 159.7, 158.7, 156, 148.1, 145.2, 123.3, 120.1, 111.4, 104.5.

Синтез R2t: 6,8-диметилпиримида[5,4-*b*]индолизин-4(3H)-он

Соединение **Синтеза R1b** (1.74 г, 11.67 ммоль) растворяли в ДМФА (80 мл) и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли гидрид натрия (60 % дисп., 1.87 г, 46.67 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. К реакционной смеси добавляли гидроксиламин-О-сульфоновую кислоту (2.11 г, 18.67 ммоль) и давали нагреться до к.т., и перемешивали в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (4 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и упаривали.

Часть полученного в результате *N*-аминосоединения (300 мг, 1.83 ммоль) и ацетилацетон (206 мкл, 201 мг 2.01 ммоль) растворяли в 5 мл уксусной кислоты и нагревали до 120 °С в течение 2 часов и 30 минут, затем добавляли ТФУ (5 мл). Смесь нагревали при 120 °С в течение более 18 часов. Затем добавляли 1 мл воды и 10 мл метанола, и затем реакционную смесь упаривали. Остаток очищали

с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R2t**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: 214.0855, найдено: 215.0935 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12.16 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 2.45 (d, 3 H), 2.44 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 159.7, 152.5, 143.4, 141.2, 138.9, 127.7, 115.5, 109.8, 91.2, 21.9, 17.4

Синтез R2u: 7-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йод-1-метил-1H-имидазола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2u**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$: 215.0807, найдено: 216.0879 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d_6): δ (м.д.) 9.24-7.3 (vbrs, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 6.72 (brs, 1 H), 3.77 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d_6): δ (м.д.) 121.7, 103.5, 35.

^{15}N -ЯМР (50.6 МГц, MSM-d_6): δ (м.д.) 153.

Синтез R2v: 7-(тиофен-3-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и сложного пинаколового эфира тиофен-3-бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2v**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$: 217.0310, найдено: 218.0390 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d_6): δ (м.д.) 12.14 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d_6): δ (м.д.) 158.6, 147, 144.8, 136.3, 127, 123.8, 123.3, 115.1, 109.5, 103.5.

Синтез R2w: 7-(тиофен-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-йодтиофена в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2w**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$: 217.0310, найдено: 218.0384 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.2 (brs, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.69 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.5, 147.2, 145.3, 138.7, 126, 124.3, 122.8, 119.2, 109.4, 104.2.

5

Синтез R2x: 7-(2,2,2-трифторэтил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2x**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{OF}_3$: 217.0463, найдено: 218.0543 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.08 (brs, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.06 (q, 2 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.5, 148.4, 144.9, 124.7, 124.4, 108.8, 103.2, 45.1.

^{19}F -ЯМР (376.5 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) -70.3.

15

Синтез R2y: 7-(1,3-тиазол-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-йодтиазола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ck**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$: 218.0262, найдено: 219.0335 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма.

^1H -ЯМР (500 МГц, MeCN-d3) δ м.д. 8.5 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MeCN-d3) δ м.д. 154.5, 137.9, 116.8, 114.8, 104.2.

25

Синтез R2z: 7-[3-(диметиламино)пропил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2z**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: 220.1324, найдено: 221.1401 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма.

30

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.84 (brs, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.12 (t, 2 H), 2.15 (t, 2 H), 2.1 (s, 6 H), 1.85 (p, 2 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.4, 143.8, 124.2, 108.2, 101.7, 56.4, 45.6, 43, 28.6.

Синтез R2aa: 7-(3-метилфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

5 он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3-йодтолуола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2aa**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: 225.0902, найдено: 226.098 [(M+H)⁺ форма].

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.08 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.52 (brs, 1 H), 7.49 (dm, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.22 (brd., 1 H), 6.67 (d, 1 H), 2.39 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.3, 144.6, 139.2, 137.8, 129.5, 128.1, 125.2, 124.2, 121.8, 109.7, 103.5, 21.4.

15 **Синтез R2ab: 7-(4-метилфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-**
он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йодтолуола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ab**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: 225.0902, найдено: 226.0987 [(M+H)⁺ форма].

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.06 (brs, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.58 (dm, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.33 (dm, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 2.37 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.3, 144.5, 136.8, 135.4, 130.1, 124.5, 124.1, 109.6, 103.4, 21.

25 **Синтез R2ac: 7-бензил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и бензилбромид в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ac**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: 225.0902, найдено: 226.0986 [(M+H)⁺ форма].

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.91 (brs, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.36-7.17 (m, 5 H), 7.2 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.34 (s, 2 H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.1, 124.3, 102.2, 48.1.

Синтез R2ad: 6-метил-7-фенил-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и йодбензола в качестве реагентов, получали 4-метокси-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин (без гидролиза).

Этот сырой продукт (450 мг, 2 ммоль) растворяли в ТГФ (18 мл), перемешивали при -78 °С, затем добавляли раствор LDA (1.8 М, 1.7 мл, 3 ммоль). После одного часа перемешивания при -78 °С, добавляли раствор йодметана (190 мкл, 3 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивание продолжали в течение 90 минут. Затем реакционную смесь разбавляли соляным раствором (10 мл), упаривали, наносили на целит и очищали с помощью флэш-хроматографии (Гексан-ЕЕО=7-1).

Полученный в результате сырой продукт (400 мг, 1.6 ммоль) растворяли в конц. водном растворе HCl (330 мкл, ~12.2 М, 4 ммоль) и PDO (5 мл), и перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь частично упаривали и образовавшуюся суспензию фильтровали. Твердое вещество на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R2de**. МСВР: рассчитано для C₁₃H₁₁N₃O: 225.0902, найдено: 226.0985 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 11.94 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.55 (tm, 2 H), 7.49 (tm, 1 H), 7.4 (dm, 2 H), 6.41 (d, 1 H), 2.17 (d, 3 H).

¹³C-ЯМР(125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 158.4, 143.6, 136.2, 132.6, 129.6, 128.7, 128.5, 100.9, 13.3.

Синтез R2ae: 7-(4-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-фторйодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ae**. МСВР: рассчитано для C₁₂H₈FN₃O: 229.0651, найдено: 230.0714 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.12 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 6.68 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.7, 126.8, 124.2, 116.4, 103.5.

Синтез R2ai: 6-хлор-7-фенил-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и йодбензола в качестве реагентов, получали 4-метокси-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин (без гидролиза).

Сырой продукт (394 мг, 1.75 ммоль) растворяли в ТГФ (14 мл), перемешивали при -78 °С, затем добавляли раствор LDA (1.8 М, 1.2 мл, 2.16 ммоль). После одного часа перемешивания при -78 °С, добавляли раствор гексахлорэтана (632 мг, 2.63 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивание продолжали в течение 90 минут. Затем реакционную смесь разбавляли соляным раствором (10 мл), упаривали, наносили на целит и очищали с помощью флэш-хроматографии (Гексан-ЕЕО=9-1).

Полученный в результате сырой продукт (110 мг, 0.42 ммоль) растворяли в конц. водном растворе HCl (82 мкл, ~12.2 М, 1 ммоль) и PDO (5 мл), и перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь частично упаривали и образовавшуюся суспензию фильтровали. Твердое вещество на фильтре промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R2dh**. МСВР: рассчитано для C₁₂H₈N₃OCl: 245.0356, найдено: 246.043 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.16 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.6-7.52 (m, 5 H), 6.78 (s, 1 H).

¹³C-ЯМР(125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 157.6, 148.2, 145.3, 101.6.

Синтез R2aj: 6-йод-7-метил-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

К перемешиваемому раствору соединения **Синтеза R1a** (8 г, 52.1 ммоль) в абс. ДМФА (50 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли гидрид натрия (3.13 г, 60 % дисп. в минеральном масле, 78.2 ммоль, 1.5 экв.), и перемешивали в течение 20 минут при к.т. под Ag. К реакционной смеси добавляли метилйодид (8.2 г, 57.2 ммоль, d=2.28, 3.6 мл) и перемешивали в течение 1.5 часов при к.т. Смесь выливали в воду (50 мл). Образовалось твердое соединение, которое отфильтровывали.

Часть полученного в результате N-метирированного соединения (500 мг, 2.98 ммоль) растворяли в 5 мл абс. ТГФ и охлаждали до -78 °С. Затем по каплям добавляли 2М LDA (1.7 мл, 3.4 ммоль). Смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа, затем добавляли йодид (757 мг, 2.98 ммоль). Раствору давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 22 часов, затем добавляли 5 мл воды. Образовалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R2aj**. МСВР: рассчитано для C₇H₆IN₃O: 274.9556, найдено: 275.9634 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.64 (s, 3 H)

^{13}C -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 157.3, 149.1, 144.2, 111.4, 110.3, 80.4, 33.2

5

Синтез R2a1: 6-йод-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

233 мг (0.82 ммоль) 2-[(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этилтриметилсилана растворяли в 4 мл сухого ТГФ и охлаждали до -78 °С, и добавляли 500 мкл LDA (1.8 М исходный раствор, 0.9 ммоль, 1.1 экв.). Смесь перемешивали под азотом в течение 40 минут при -78 °С, затем добавляли 208 мг йода (0.82 ммоль, 1 экв.) и давали нагреться до к.т. Смесь перемешивали в течение 40 минут, затем добавляли воду. Раствор экстрагировали с помощью ЕЕО (2 x 15 мл), объединенную органическую фазу сушили (сульфат магния) и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: гептан-ЕЕО, градиент).

Полученный в результате сырой 2-[(4-хлор-6-йодпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метокси]этилтриметилсилан растворяли в 3 мл PDO и добавляли 3 мл воды и 166 мг (3.98 ммоль) гидрата гидроксида лития. Смесь нагревали и перемешивали при 110 °С в течение 5 часов. Раствор охлаждали до к.т., затем добавляли 1 н. HCl до pH 3-4. Образовалось твердое соединение, которое отфильтровывали и промывали водой, и получали соединение **Синтеза R2a1**.

МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2\text{Si}$: 391.0213, найдено: 392.0298 [(M+H)+ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.1 (brs, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.45 (s, 2H), 3.51(m, 2H), 0.82 (m, 2H), -0.08 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 157.3, 149.9, 144.8, 112.9, 110.5, 79.3, 73.7, 66.0, 17.5.

Синтез R2a2: 7-(3,4,5-триметоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 5-йод-1,2,3-триметоксибензола в качестве реагентов, получали соединение

Синтеза R2am. МСВР: рассчитано для $C_{15}H_{15}N_3O_4$: 301.1063, найдено: 302.1138 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.07 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.66 (d, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 3.7 (s, 3 H).

5 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.5, 124.6, 103.2, 103, 60.6, 56.6.

Синтез R2an: 7-(3,5-дихлорфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

10 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3,5-дихлорфенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2an**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278.9966, найдено: 280.0040 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.03 (vbrs, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 7.64 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H).

15 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.3, 126.7, 123.8, 122.7, 104.4

Синтез R2ao: 7-(3-хлор-5-метоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

20 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3-хлор-5-метоксифенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ao**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275.0461, найдено: 276.0541 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.18 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H).

25 ¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 161, 158.7, 147.5, 145, 139.7, 134.5, 124, 116.3, 112.7, 110.2, 109.4, 104, 56.4

Синтез R2ap: 7-(3,5-диметоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

30 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-(3,5-диметокси)-фенил-4,4,5,5-тетраметил-(1,3,2)-диоксаборолана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ap**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271.0957, найдено: 272.1030 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.11 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.91 (d, 2 H), 6.66 (d, 1 H), 6.54 (t, 1 H), 3.8 (s, 6 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.5, 124.2, 103.5, 103.1, 98.9.

5 **Синтез R2aq: 7-(3,4-дихлорфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3,4-дихлорфенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2aq**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: 278.9966, найдено: 280.003 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.21 (brs, 1 H), 8.15 (t, 1 H), 8.02 (brs, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.1, 131.5, 125.9, 124.3, 123.8, 104.2.

15 **Синтез R2ar: 7-(4-хлор-3-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-хлор-3-фторйодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ar**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}$: 263.0262, найдено: 264.0339 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.21 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.1, 131.5, 123.7, 121.5, 112.8, 104.2.

25 **Синтез R2as: 7-(4-хлор-3-метоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-хлор-5-йоданизола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2as**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 275.0461, найдено: 276.0537 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.15 (brs, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 155.3, 147.4, 144.8, 137.7, 130.5, 124.2, 119.8, 117.3, 110, 109.4, 103.7, 56.9.

5 **Синтез R2at:** 7-(3,4-диметоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и сложного пинаколового эфира 3,4-диметоксифенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2at**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 271.0957, найдено: 272.103 [(M+H)⁺ форма].

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 7.92 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.8 (s, 6 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.5, 124.6, 116.9, 112.2, 109.3, 103.1, 56.3.

15 **Синтез R2au:** 4-{4-оксо-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил}бензонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йодбензонитрила в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2au**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: 236,0698, найдено: 237.0775 [(M+H)⁺ форма].

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.25 (brs, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 8.03 (m, 2 H), 8.02 (brs, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 147.6, 145.2, 141.5, 134, 124.6, 123.6, 119, 110.6, 109.4, 104.7.

25 **Синтез R2av:** 7-[4-(трифторметил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йодбензотрифторида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2av**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$: 279,0619, найдено: 280.0691 [(M+H)⁺ форма].

30 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.23 (brs, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 8.01 (d, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.6, 145.1, 126.9, 124.7, 123.8, 110.4, 104.5 ^{15}N -ЯМР (50.6 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 170.9.

Синтез R2aw: 7-[4-(диформетил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-(диформетил)-4-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2aw**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_9F_2N_3O$: 261.0714, найдено: 262.0784 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.17 (brs, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.91 (m, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.72 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.9, 127.2, 124.7, 123.9, 115.1, 104.1.

Синтез R2ax: 7-[4-(гидроксиметил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йодбензилового спирта в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ax**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241.0851, найдено: 242.0925 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.07 (brs, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 5.31 (t, 1 H), 4.56 (d, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.9, 147.4, 144.6, 142.2, 136.6, 127.6, 124.3, 124.2, 109.9, 103.5, 62.8.

Синтез R2ay: 7-(4-хлорфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-хлор-4-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ay**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8ClN_3O$: 245.0356, найдено: 246.0427 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.15 (brs, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.78 (dm, 1 H), 7.61 (dm, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 6.7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.3, 144.8, 136.7, 131.7, 129.6, 126.1, 123.9, 109.9, 103.9.

Синтез R2az: 7-[4-(диметиламино)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2az**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{14}N_4O$: 254.1168, найдено: 255.1243 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.98 (brs, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 2.94 (s, 6 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.1, 125.6, 124.3, 112.7, 102.7, 40.6.

Синтез R2ba: 7-[4-(трифторметокси)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-йод-4-(трифторметокси)бензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ba**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295.0569, найдено: 296.0648 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.15 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.8, 126.4, 124.1, 122.5, 103.9.

Синтез R2bb: 7-[4-(бензилокси)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-бензилоксийодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bb**. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317.1164, найдено: 318.1243 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.05 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.59 (dm, 2 H), 7.48 (dm, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.41 (tm, 2 H), 7.35 (tm, 1 H), 7.16 (dm, 2 H), 6.65 (d, 1 H), 5.18 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 157.6, 147.3, 144.4, 137.4, 131, 129, 128.4, 128.2, 126.1, 124.3, 115.7, 109.4, 103.1, 69.9.

Синтез R2bc: 7-(5-метилтиофен-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-йод-5-метилтиофена в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bc**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9N_3OS$: 231.0466, найдено: 232.0541 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.17 (brs, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.76 (dq, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 2.46 (d, 3 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145, 124.2, 123.9, 119.4, 103.9, 15.4.

Синтез R2bd: 7-(5-хлортиофен-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-хлор-5-йодтиофена в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bd**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_6N_3OSCl$: 250.9920, найдено: 252.0005 ((M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 12.28 (brs, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 158.4, 146.8, 145.6, 136.4, 125.5, 124.6, 123.3, 117.5, 109.3, 104.6 .

Синтез R2be: 7-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 1,4-бензодиоксан-6-бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2be**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{11}N_3O_3$: 269,0800, найдено: 270.0881 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.05 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.33-4.25 (m, 4 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.4, 124.3, 117.7, 117.6, 113.8, 103.2.

Синтез R2bf: 7-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3,4-метилендиоксифенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали

соединение **Синтеза R2bf**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_9N_3O_3$: 255,0644, найдено: 256.0719 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.05 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.4 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.11 (s, 2 H).

5 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.5, 124.5, 118.2, 108.7, 106.5, 103.1, 102.2.

Синтез R2bg: 7-(нафталин-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

10 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-нафталинбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bg**. МСВР: рассчитано для $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902, найдено: 262.0982 $[(M+H)^+$ форма].

15 1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.14 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 8 (s, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.6 (tm, 1 H), 7.57 (tm, 1 H), 6.74 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.6, 144.8, 135.4, 133.4, 132, 129.4, 128.4, 128.2, 127.4, 126.9, 124.4, 123.5, 122.3, 109.9, 103.8.

20 **Синтез R2bh: 7-[3-(трифторметил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3-йодбензотрифторида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bh**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279.0620, найдено: 280.0699 $[(M+H)^+$ форма].

25 1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.19 (brs, 1 H), 8.18 (brs, 1 H), 8.07 (dm, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.77 (dm, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.1, 131.1, 128.3, 124, 123.9, 121, 104.1.

30 **Синтез R2bi: 7-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и сложного пинаколового эфира 3-(4-метил-1-пиперазинилметил)бензолбороновой

кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bi**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{21}N_5O$: 323.1746, найдено: 324.1828 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.37/12.2/11.95 (brs, 3 H), 8.04 (brs, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.91 (dm, 1 H), 7.67 (dm, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.49 (brs, 2 H), 3.8-3.3 (brm, 8 H), 2.8 (brs, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.8, 130.3, 130, 127.3, 125.7, 124, 103.9, 58.7, 42.7.

Синтез R2bj: 7-[3-(гидроксиметил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3-йодбензилового спирта в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bj**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241.0851, найдено: 242.0935 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.11 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.64 (brt, 1 H), 7.55 (dm, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.35 (dm, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.4, 144.6, 144.4, 137.7, 129.4, 125.4, 124.2, 123, 122.5, 109.7, 103.5, 62.9.

Синтез R2bk: 7-(3-хлорфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-хлор-3-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bk**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8ClN_3O$: 245.0356, найдено: 246.0437 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.17 (brs, 1 H), 8 (d, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.74 (dm, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.57 (t, 1 H), 7.47 (dm, 1 H), 6.7 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145, 131.3, 127.2, 124.1, 123.9, 122.9, 104.

Синтез R2bl: 7-(3-фторфенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-фтор-3-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bl**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8N_3OF$: 229.0651, найдено: 230.0729 $[(M+H)^+$ форма].

^1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.17 (brs, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.72 (dm, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.9, 131.4, 130.9, 123.9, 120.2, 114, 111.6.

5 ^{19}F -ЯМР (376.5 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) -111.7.

Синтез R2bm: 7-[3-(диметиламино)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

10 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3-(*N,N*-диметиламино)фенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bm**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: 254.1168, найдено: 255.1229 [(M+H)⁺ форма].

15 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.04 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.93 (dm, 1 H), 6.74 (dm, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 2.95 (s, 6 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.3, 129.9, 124.4, 112.4, 111.4, 108.6, 103.1, 40.5.

20 **Синтез R2bn: 7-[3-(морфолин-4-ил)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3-(морфолино)фенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bn**. ^1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.05 (brs, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.47 (d, $J=3.53$ Гц, 1 H), 7.36 (t, $J=8.13$ Гц, 1 H), 7.19 (t, $J=2.20$ Гц, 1 H), 7.11 (dd, $J=1.27, 7.93$ Гц, 1 H), 6.98 (dd, $J=1.96, 8.49$ Гц, 1 H), 6.65 (d, $J=3.5$ Гц, 1 H), 3.75 (t, $J=4.61$ Гц, 4 H), 3.18 (t, $J=4.61$ Гц, 4 H).

Синтез R2bo: 7-[3-(трифторметокси)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

30 Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3-(трифторметокси)йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bo**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 295.0569, найдено: 296.0651 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.91 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.82 (ddd, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.6 (d, 1 H), 7.41 (ddd, 1 H), 6.71 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.1, 131.5, 123.9, 123.2, 119.5, 117.1, 104.1.

5

Синтез R2bp: 7-(3-метоксифенил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 3-йоданизола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bp**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 241.0851, найдено: 242.0928 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

10

^1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.1 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 6.98 (dm, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 3.82 (s, 3 H).

15

^{13}C -ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.6, 130.4, 124.2, 116.7, 112.9, 110.5, 103.5.

Синтез R2bq: 7-[3-(бензилокси)фенил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-бензилокси-3-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bq**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: 317.1164, найдено: 318.1235 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

20

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.1 (brs, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.51-7.31 (m, 5 H), 7.44 (t, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.32 (dm, 1 H), 7.05 (dm, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 5.18 (s, 2 H).

25

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.6, 130.5, 124.1, 116.8, 113.6, 111.4, 103.6, 70.

30

Синтез R2br: 7-(6-метилпиримидин-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 2-йод-6-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2br**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: 226.0855, найдено: 227.0933 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12 (brs, 1 H), 8.25 (dm, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.9 (t, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.25 (dm, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 2.52 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.9, 139.5, 122, 121.8, 113.8, 103.7, 24.4.

5

Синтез R2bs: 7-(6-метоксипиридин-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Смесь соединения **Синтеза R1a** (1.0 г, 6.51 ммоль), 2-йод-6-метоксипиридина (2.35 г, 9.77 ммоль, 1.5 экв.), йодида меди(I) (125 мг, 0.65 ммоль, 0.1 экв.), ортофосфата калия (2.76 г, 13 ммоль, 2 экв.), (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-диаминоциклогексана (74 мг, 0.65 ммоль, 0.1 экв.) в PDO (50 мл) перемешивали в инертной атмосфере в течение 4 часов при 100 °C. Неорганические вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали. Полученный в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ).

Арилированный продукт (920 мг, 3.5 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (1.48 г, 35 ммоль) перемешивали в смеси PDO (15 мл) и воды (15 мл) при 110 °C в течение 24 часов. Остаток подкисляли водн. раствором HCl (1 н., 50 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывали и сушили с получением соединения **Синтеза R2bs**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: 242.0804, найдено: 243.0884 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.21 (brs, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.9 (t, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.7 (d, 1 H), 3.94 (s, 3 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 163.2, 158.5, 147.6, 147.4, 144.9, 141.9, 121.9, 111.2, 108.4, 108.4, 103.8, 53.9.

25

Синтез R2bt: 7-(нафталин-1-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 1-нафталинбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bt**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: 261.0902, найдено: 262.0984 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.04 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.61 (dm, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.51 (tm, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 6.77 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.9, 149.2, 144.6, 134.2, 134.1, 130.4, 129.5, 128.7, 127.8, 127.2, 126.4, 126.3, 126, 123, 108.7, 103.1

Синтез R2bu: 7-(пиридин-3-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

5 он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и пиридин-3-бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bu**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: 212.0698, найдено: 213.0774 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.29 (s, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 8.47 (dd, 1 H), 8.06 (brs, 1 H), 8.03 (t, 1 H), 7.9 (d, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 6.7 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 149.1, 145, 139.4, 122.5, 122, 116.9, 104.

^{15}N -ЯМР (50.6 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 171.2.

15

Синтез R2bv: 7-(пиридин-4-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

он

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и сложного пинаколового эфира пиридин-4-бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bv**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: 212.0698, найдено: 213.0773 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

20

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ м.д. 12.31 (brs, 1 H), 8.69 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.73 (d, 1 H), 6.76 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 151.3, 145.6, 122.8, 117.3, 105.

25

Синтез R2bw: 7-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-(дифторметил)-4-йод-1H-пиразола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bw**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 251.0619, найдено: 252.0682 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{ форма}]$.

30

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.88 (brs, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.4 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 145.2, 136.2, 123.2, 121.3, 111, 104.

Синтез R2bx: 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йод-1-метил-1H-пиразола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bx**. МСВР: рассчитано для C₁₀H₉N₅O: 215.0807, найдено: 216.0889 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.12 (brs, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 3.89 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.6, 146.9, 144.7, 132.1, 124.3, 123.4, 121.4, 109, 103.4, 38.5.

Синтез R2by: 7-(пропан-2-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-йодпропана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2by**. МСВР: рассчитано для C₉H₁₁N₃O: 177.0902, найдено: 178.0979 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.83 (brs, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 4.85 (sept., 1 H), 1.42 (d, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 146.8, 143.5, 120.7, 108.2, 102, 46.5, 23.

¹⁵N-ЯМР (50.6 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 168.

Синтез R2ca: 7-циклобутил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и циклобутилбромида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ca**. МСВР: рассчитано для C₁₀H₁₁N₃O: 189.0902, найдено: 190.0974 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.85 (brs, 1 H), 7.88 (brs, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 3.70 (m, 1 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.7, 143.8, 125.1, 108.1, 101.7, 31.8.

Синтез R2cb: 7-(1-метилпиперидин-4-ил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 4-гидрокси-1-метилпиперидина в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cb**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{16}N_4O$: 232.1324, найдено: 233.1405 $[(M+H)^+$ форма].

5 1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.82 (brs, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 2.89/2.05 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.02/1.82 (m, 4 H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 143.9, 121.2, 102.1, 55.1, 52.1, 46.1, 32.3.

10 **Синтез R2cc: 7-(2,2-дифторэтил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-йод-1,1-дифторэтана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cc**. МСВР: рассчитано для $C_8H_7N_3OF_2$: 199.0557, найдено: 200.0634 $[(M+H)^+$ форма].

15 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 11.99 (brs, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.37 (tt, 1 H), 4.6 (td, 2 H).

^{13}C -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 144.4, 124.8, 114.3, 102.5, 46.2 .

Синтез R2cd: 7-(2-фторэтил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

20 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 1-фтор-2-йодэтана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cd**. МСВР: рассчитано для C_8H_8NOF : 181.0651, найдено: 182.0728 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 11.91 (brs, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 4.74 (dt, 2 H), 4.43 (dt, 2 H).

25 ^{13}C -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 144, 124.3, 102, 83.1, 45.1.

Синтез R2ce: 7-(2-гидроксиэтил)-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

30 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-хлорэтанола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ce**. 1H -ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.83 (brs, 1 H), 7.86 (d, $J=2.4$ Гц, 1 H), 7.12 (d, $J=3.92$ Гц, 1 H), 6.43 (d, $J=3.14$ Гц, 1 H), 4.92 (t, $J=5.49$ Гц, 1 H), 4.15 (t, $J=6.28$ Гц, 2 H), 3.68 (q, $J=5.49$ Гц, 2 H).

Синтез R2cg: 7-[(4-хлорфенил)метил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 4-хлорбензилбромида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cg**.

5 МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259.0512, найдено: 260.0583 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.93 (s, 7.9 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.34 (s, 2 H).

10 ¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.4, 144.2, 137.5, 132.5, 129.5, 129, 124.2, 108.3, 102.4, 47.5.

Синтез R2ch: 7-[(3-хлорфенил)метил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 3-хлорбензилбромида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ch**.

15 МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259.0512, найдено: 260.0580 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.94 (brs, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.16 (dm, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.35 (s, 20 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.7, 147.6, 144.3, 140.9, 133.6, 131.1, 128, 127.5, 126.4, 124.3, 108.4, 102.4, 47.5.

Синтез R2ci: 7-[(2-хлорфенил)метил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-хлорбензилбромида в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ci**.

МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259.0512, найдено: 260.0587 [(M+H)⁺ форма].

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.95 (brs, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.5 (dm, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.72 (dm, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 5.44 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 144.3, 129.8, 129.8, 128.8, 128.1, 124.5, 102.5, 46.

ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его каким-либо образом.

5

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(7-метил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 1)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2g** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 1**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{39}N_5O_5$: 549.2951, найдено: 550.3021 [(M+H) форма].

10

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксотieno[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 2)

15

Используя **Общую методику 5**, исходя из 3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 2**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{36}N_4O_5S$: 552.2406, найдено: 553.2479 [(M+H) форма].

20

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-этил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 3)

25

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2h** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 3**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{41}N_5O_5$: 563.3108, найдено: 564.319 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-проп-2-инилпирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 4)

30

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2i** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 4**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{39}N_5O_5$: 573.2951, найдено: 574.3024 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-циклопропил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 5)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2j** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 5**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{41}N_5O_5$: 575.3108, найдено: 576.3189 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-хлор-4-оксотieno[3,4-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 6)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 7-хлор-3*H*-тиено[3,4-d]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 6**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{35}ClN_4O_5S$: 586.2017, найдено: 609.1912 [(M+Na) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бута-2,3-диенил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 7)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2k** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 7**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{41}N_5O_5$: 587.3108, найдено: 588.318 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(циклопропилметил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 8)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2l** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 8**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{43}N_5O_5$: 589.3264, найдено: 590.3342 [(M+H) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(7-изобутил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 9)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2m** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 9**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{45}N_5O_5$: 591.342, найдено: 592.3501 [(M+H) форма].

5 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(9-метил-4-оксо-пиримидо[4,5-b]индол-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 10)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2n** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 10**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{41}N_5O_5$: 599.3108, найдено: 600.3181 [(M+H) форма].

15 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(циклобутилметил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 11)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2o** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 11**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{45}N_5O_5$: 603.342, найдено: 604.3502 [(M+H) форма].

20 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(2-диметиламиноэтил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 12)**

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2p** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 12**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{46}N_6O_5$: 606.353, найдено: 607.36 [(M+H) форма].

25 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 13)**

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2q** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 13**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{41}N_5O_5$: 611.3108, найдено: 612.3192 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 14)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 7-фенил-3,5-дигидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 14**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{41}N_5O_5$: 611.3108, найдено: 612.3182 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(2-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 15)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2b** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 15**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612.306, найдено: 613.3132 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-1-фенилпиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 16)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 1-фенил-5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 16**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612.306, найдено: 613.312 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(6-оксо-9-фенилпурин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 17)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 9-фенил-1H-пурин-6-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 17**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612.306, найдено: 613.3142 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бром-4-оксопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-3-ил)метил]-4-гидрокси-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 18)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 7-бром-3*H*-пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 18**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{36}BrN_5O_5$: 613.19, найдено: 612.1851 [(M-H) форма].

5

▪ *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[4-гидрокси-4-[(7-оксо-3-фенилизоксазоло[4,5-*d*]пиримидин-6-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 19**)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 3-фенил-6*H*-изоксазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 19**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{39}N_5O_6$: 613.29, найдено: 636.2782 [(M+Na) форма].

10

▪ *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-пиримидин-2-илпирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 20**)

15

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2s** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 20**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}N_7O_5$: 613.3013, найдено: 614.3102 [(M+H) форма].

20

▪ *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[4-гидрокси-4-[(7-оксо-3-фенилтриазоло[4,5-*d*]пиримидин-6-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 21**)

25

Используя **Общую методику 5**, исходя из 3-фенил-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 21**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}N_7O_5$: 613.3013, найдено: 614.3095 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-({4-[(6,8-диметил-4-оксопиримидо[5,4-*b*]индолизин-3(4*H*)-ил)метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-ил}карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 22**)

30

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2t** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 22**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{42}N_6O_5$: 614.3217, найдено: 615.3301 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(1-метилимидазол-4-ил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 23)

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2u** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 23**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{41}N_7O_5$: 615.3169, найдено: 616.324 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(3-тиенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 24)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2v** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 24**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}N_5O_5S$: 617.2672, найдено: 618.2736 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(2-тиенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 25)

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2w** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 25**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}N_5O_5S$: 617.2672, найдено: 618.2744 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 26)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2x** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 26**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{38}F_3N_5O_5$: 617.2825, найдено: 618.2912 [(M+H) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-тиазол-2-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 27)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2y** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 27**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{38}N_6O_5S$: 618.2625, найдено: 641.251 [(M+Na) форма].

5 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[3-(диметиламино)пропил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 28**)

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2z** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 28**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{48}N_6O_5$: 620.3686, найдено: 621.3731 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(*m*-толил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 29**)

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2aa** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 29**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625.3264, найдено: 626.3357 [(M+H) форма].

20 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(*n*-толил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 30**)

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ab** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 30**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625.3264, найдено: 626.3358 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бензил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 31**)

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ac** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 31**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625.3264, найдено: 626.3343 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(6-метил-4-оксо-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 32)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ad** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 32**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625.3264, найдено: 626.3335 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(7-оксо-3-фенилизотиазоло[4,5-*d*]пиримидин-6-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 33)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 3-фенил-6*H*-изотиазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 33**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{39}N_5O_5S$: 629.2672, найдено: 652.2559 [(M+Na) форма].

15

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-фторфенил)-4-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 34)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ae** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 34**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{40}FN_5O_5$: 629.3013, найдено: 530.2568 [(M+H-Вос) форма].

20

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-фторфенил)-4-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 35)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bl** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 35**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{40}FN_5O_5$: 629.3013, найдено: 652.2909 [(M+Na) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бром-4-оксотieno[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 36)

Используя **Общую методику 5**, исходя из 7-бром-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали

ПРИМЕР 36. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{35}BrN_4O_5S$: 630.1511, найдено: 653.1419 [(M+Na) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(5-метил-2-тиенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 37)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bc** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 37**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{41}N_5O_5S$: 631.2828, найдено: 654.2719 [(M+Na) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(1-метил-4-пиперидил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 38)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2cb** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 38**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{48}N_6O_5$: 632.3686, найдено: 633.3766 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-цианофенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 39)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2au** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 39**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636.306, найдено: 637.3127 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(4-метоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 40)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2c** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 40**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641.3214, найдено: 642.3297 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(3-метоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 41)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bp** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 41**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641.3214, найдено: 642.3313 [(M+H) форма].

5 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-[4-(гидроксиметил)фенил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 42)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ax** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 42**. МСВР: 10 рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641.3214, найдено: 642.3288 [(M+H) форма].

 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[6-(гидроксиметил)-4-оксо-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 43)**

15 Соединение **Синтеза R1b** (10 г, 67.05 ммоль, 1 экв.), йодбензол (87.2 ммоль, 1.3 экв.), CuI (1.28 г, 190.45, 6,705 ммоль, 0.1 экв.), DMEDA (1.45 мл, 13,4 ммоль, 1,18 г, 0.2 экв.) и безводный K_2CO_3 (12.05 г, 87.16 ммоль, 1.3 экв.) суспендировали в сухом ацетонитриле (50 мл), продували N_2 и перемешивали при 80 °С в течение 1.5 ч. После завершения реакции, смесь разбавляли водой 20 (200 мл) и охлаждали до к.т. Смесь фильтровали, и промывали водой (3 x 30 мл), водн. раствором NH_3 (40 мл, 25%), водой (3 x 50 мл), гептаном (50, затем 30 мл), и сушили в вакууме.

В высушенную пламенем 3-горлую круглодонную колбу загружали 5 мл сухого ТГФ в атмосфере N_2 . С помощью шприца добавляли 420 мкл (1.5 экв.) 25 *iPr*₂NH и круглодонную колбу охлаждали до -78°С. С помощью шприца добавляли 1.25 мл (1.5 экв.) *n*-BuLi и перемешивали в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли полученный на предыдущей стадии 4-метокси-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин (450 мг, 2 ммоль, 1 экв.), растворенный в 20 мл сухого ТГФ, и перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли метилформиат 30 (360 мг, 3 экв.), растворенный в 10 мл сухого ТГФ. После того, как реакция была завершена, добавляли 40 мл насыщ. NH_4Cl и экстрагировали с помощью 3 x 40 мл ЕЕО, сушили, фильтровали и упаривали. Флэш-хроматография смесью Гексан:ЕЕО приводила к получению (4-метокси-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)метанола.

Часть сырого продукта (127 мг, 0.5 ммоль) растворяли в 2.5 мл PDO и добавляли конц. HCl (82 мкл, 1 ммоль, 2 экв.). Раствор нагревали, перемешивали при 100 °C в течение 2 часов, и упаривали с получением 6-(гидроксиметил)-7-фенил-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она, который подвергали реакции в соответствии с **Общей методикой 5** с соединением **Синтеза R1c** в качестве реагентов с получением **ПРИМЕРА 43**. МСВР: рассчитано для C₃₆H₄₃N₅O₆: 641.3214, найдено: 642.3295 [(M+H) форма].

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[1-(4-метоксифенил)-4-оксопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 44)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из 1-(4-метоксифенил)-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 44**. МСВР: рассчитано для C₃₅H₄₂N₆O₆: 642.3166, найдено: 665.3057 [(M+Na) форма].

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(6-метокси-2-пиридил)-4-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 45)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bs** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 45**. МСВР: рассчитано для C₃₅H₄₂N₆O₆: 642.3166, найдено: 643.3231 [(M+H) форма].

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлорфенил)-4-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 46)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2aу** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 46**. МСВР: рассчитано для C₃₅H₄₀ClN₅O₅: 645.2718, найдено: 646.2787 [(M+H) форма].

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-хлорфенил)-4-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 47)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bk** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 47**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{40}ClN_5O_5$: 645.2718, найдено: 646.2821 [(M+H) форма].

5 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(6-хлор-4-оксо-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 48)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ai** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 48**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{40}ClN_5O_5$: 645.2718, найдено: 646.2782 [(M+H) форма].

 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(5-хлор-2-тиенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 49)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bd** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 49**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{38}ClN_5O_5S$: 651.2282, найдено: 652.2348 [(M+H) форма].

20 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 50)**

 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bw** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 50**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}F_2N_7O_5$: 651.2981, найдено: 674.2867 [(M+Na) форма].

25 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-диметиламинофенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 51)**

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2az** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 51**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 654.353, найдено: 655.3589 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[3-(диметиламино)фенил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 52)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bm** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 52**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 654.353, найдено: 655.3602 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 53)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bf** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 53**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{41}N_5O_7$: 655.3006, найдено: 655.3006 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(2-хлорфенил)метил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 54)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ci** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 54**. МСВР: 20 рассчитано для $C_{36}H_{42}N_5O_5Cl$: 659.2875, найдено: 660.2949 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(3-хлорфенил)метил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 55)

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ch** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 55**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$: 659.2875, найдено: 660.2933 [(M+H) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 56)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2cg** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 56**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$: 659.2875, найдено: 660.2949 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 57)

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2e** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 57**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}FN_5O_6$: 659.3119, найдено: 660.3194 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[4-(дифторметил)фенил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 58)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2aw** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 58**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{41}F_2N_5O_5$: 661.3076, найдено: 662.3141 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(1-нафтил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 59)

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bt** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 59**. МСВР: рассчитано для $C_{39}H_{43}N_5O_5$: 661.3264, найдено: 662.3345 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(2-нафтил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 60)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bg** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 60**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{35}N_5O_5$: 661.3264, найдено: 606.2715 [(M+H-C(CH₃)₃) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлор-3-фторфенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 61)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ar** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 61**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{39}ClFN_5O_5$: 663.2624, найдено: 564.218 [(M+H-Вос) форма].

5 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 62)

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из 7-(2-триметилсилилэтоксиметил)-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 62**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{51}N_5O_6Si$: 665.3609, найдено: 666.3696 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 63)

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2be** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 63**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{43}N_5O_7$: 669.3162, найдено: 670.3238 [(M+H) форма].

20 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-4-оксопиразоло[3,4-d]пиримидин-5-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 64)

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из 1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 64**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}N_6O_7$: 670.3115, найдено: 693.3019 [(M+Na) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-диметоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 65)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2at** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 65**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{45}N_5O_7$: 671.3319, найдено: 672.3396 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-диметоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 66)

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ар** и соединения **Синтеза R1с** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 66**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{45}N_5O_7$: 671.3319, найдено: 672.3401 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(6-йод-7-метил-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 67)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2аj** и соединения **Синтеза R1с** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 67**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{38}IN_5O_5$: 675.1918, найдено: 676.1994 [(M+H) форма].

15

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-хлор-5-метоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 68)

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ао** и соединения **Синтеза R1с** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 68**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_6$: 675.2823, найдено: 676.2891 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлор-3-метоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 69)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ас** и соединения **Синтеза R1с** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 69**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_6$: 675.2823, найдено: 676.2885 [(M+H) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-дихлорфенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 70)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2aq** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 70**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$: 679.2328, найдено: 680.2399 [(M+H) форма].

5 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-дихлорфенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 71)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ap** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 71**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$: 679.2328, найдено: 680.2399 [(M+H) форма].

15 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-[4-(трифторметил)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 72)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2av** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 72**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_5$: 679.2982, найдено: 680.3068 [(M+H) форма].

20 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-[3-(трифторметил)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 73)**

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bh** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 73**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_5$: 679.2982, найдено: 702.2875 [(M+Na) форма].

30 ▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[6-йод-4-оксо-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 74)**

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2al** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 74**. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{50}IN_5O_6Si$: 791.2575, найдено: 792.265 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-[3-(трифторметокси)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 75)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bo** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 75**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$: 695.2931, найдено: 696.2997 [(M+H) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-[4-(трифторметокси)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 76)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2ba** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 76**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$: 695.2931, найдено: 696.3006 [(M+H) форма].

15 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-(3-морфолинофенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 77)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bn** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 77**. МСВР: рассчитано для $C_{39}H_{48}N_6O_6$: 696.3635, найдено: 697.3708 [(M+H) форма].

25 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[4-оксо-7-(3,4,5-триметоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 78)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2am** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 78**. МСВР: рассчитано для $C_{38}H_{47}N_5O_8$: 701.3425, найдено: 702.3487 [(M+H) форма].

30 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-бензилоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидрокси-4-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 79)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bb** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 79**. МСВР: рассчитано для $C_{42}H_{47}N_5O_6$: 717.3527, найдено: 718.3603 [(M+H) форма].

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-бензилоксифенил)-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 80)

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bq** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 80**. МСВР: рассчитано для $C_{42}H_{47}N_5O_6$: 717.3527, найдено: 740.3423 [(M+Na) форма].

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[[7-[3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 81)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2bi** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 81**. МСВР: рассчитано для $C_{41}H_{53}N_7O_5$: 723.4108, найдено: 724.4175 [(M+H) форма].

15

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[6-циано-4-оксо-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 82)

20 **ПРИМЕР 74** растворяли в PDO и добавляли цианид меди (4.2 экв), цианид тетраэтиламмония (1.05 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (0.1 экв.), и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0.4 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 110 °C до завершения реакции. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии в градиенте ДХМ-МеОН с получением **ПРИМЕРА 82**. МСВР: 25 рассчитано для $C_{36}H_{50}N_6O_6Si$: 690.3561, найдено: 691.3637 [(M+H) форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 83)

30 Используя **Общую методику 5**, исходили из 3*H*,4*H*,7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6** с получением **ПРИМЕРА 83** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{29}N_5O_3$: 435.2271, найдено: 436.2345 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 84)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 1** в качестве реагента, **ПРИМЕР 84** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{31}N_5O_3$:
 5 449.2427, найдено: 450.2517 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 85)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 2** в качестве реагента,
 10 **ПРИМЕР 85** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{28}N_4O_3S$:
 452.1882, найдено: 453.1933 [(M+H) форма].

▪ **7-этил-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 86)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 3** в качестве реагента,
 15 **ПРИМЕР 86** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{33}N_5O_3$:
 463.2583, найдено: 464.2654 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-проп-2-инилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 87)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 4** в качестве реагента,
 20 **ПРИМЕР 87** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{31}N_5O_3$:
 473.2427, найдено: 474.2502 [(M+H) форма].

▪ **7-циклопропил-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 88)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 5** в качестве реагента,
 25 **ПРИМЕР 88** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{33}N_5O_3$:
 475.2583, найдено: 476.2668 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-изопропилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 89)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2by** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-

защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6** с получением **ПРИМЕРА 89** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 477.274, найдено: 478.2819 [(M+H) форма].

5 ▪ **7-(2-гидроксиэтил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 90)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2ce** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции используя **Общую методику 6**
10 с получением **ПРИМЕРА 90** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{33}N_5O_4$: 479.2533, найдено: (ЯМР подходящая форма].

15 ▪ **7-(2-фторэтил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 91)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R2cd** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6**
с получением **ПРИМЕРА 91** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{32}N_5O_3F$:
481.2489, найдено: 482.2555 [(M+H) форма].

20 ▪ **7-хлор-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]тиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 92)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 6** в качестве реагента, **ПРИМЕР 92** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$:
25 486.1492, найдено: 487.1544 [(M+H) форма].

30 ▪ **7-бута-2,3-диенил-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 93)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 7** в качестве реагента, **ПРИМЕР 93** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{33}N_5O_3$:
487.2583, найдено: 488.2657 [(M+H) форма].

 ▪ **7-циклобутил-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 94)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2ca** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую**
методику 6, с получением **ПРИМЕРА 94** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для
5 $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489.274, найдено: 490.2796 [(M+H) форма].

▪ **7-(циклопропилметил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-
карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 95)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 8** в качестве реагента,
10 **ПРИМЕР 95** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{35}N_5O_3$:
489.274, найдено: 490.2817 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-
пиперидил]метил]-7-изобутилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 96)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 9** в качестве реагента,
15 **ПРИМЕР 96** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{37}N_5O_3$:
491.2896, найдено: 492.2963 [(M+H) форма].

▪ **7-(2,2-дифторэтил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-
карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 97)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2cc** и
соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую**
методику 6, с получением **ПРИМЕРА 97** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для
25 $C_{26}H_{31}N_5O_3F_2$: 499.2395, найдено: 500.2485 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-
пиперидил]метил]-9-метилпиримида[4,5-b]индол-4-он (ПРИМЕР 98)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 10** в качестве реагента,
30 **ПРИМЕР 98** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_3$:
499.2583, найдено: 500.2677 [(M+H) форма].

▪ **7-(циклобутилметил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-
карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 99)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 11** в качестве реагента, **ПРИМЕР 99** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 503.2896, найдено: 504.2957 [(M+H) форма].

- 5 ▪ **7-(2-диметиламиноэтил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 100)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 12** в качестве реагента, **ПРИМЕР 100** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{38}N_6O_3$: 506.3005, найдено: 254.1581 [(M+2H)²⁺ форма].

- 10 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 101)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 13** в качестве реагента, **ПРИМЕР 101** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511.2583, найдено: 512.2648 [(M+H) форма].

- 15 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 102)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 14** в качестве реагента, **ПРИМЕР 102** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511.2583, найдено: 512.2647 [(M+H) форма].

- 20 ▪ **5-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-1-фенилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 103)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 16** в качестве реагента, **ПРИМЕР 103** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536, найдено: 513.2623 [(M+H) форма].

- 25 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 104)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 15** в качестве реагента, **ПРИМЕР 104** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536, найдено: 257.134 [(M+2H)²⁺ форма].

5 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(3-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 105)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2bu** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
10 защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6**, с получением **ПРИМЕРА 105** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536, найдено: 513.261 [(M+H) форма].

15 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 106)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2bv** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
20 защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6**, с получением **ПРИМЕРА 106** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536, найдено: 513.2609 [(M+H) форма].

25 ▪ **1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-9-фенилпурин-6-он (ПРИМЕР 107)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 17** в качестве реагента, **ПРИМЕР 107** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536, найдено: 513.2616 [(M+H) форма].

30 ▪ **7-бром-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-он (ПРИМЕР 108)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 18** в качестве реагента, **ПРИМЕР 108** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{24}H_{28}BrN_5O_3$: 513.1376, найдено: 514.1462 [(M+H) форма].

▪ **6-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-3-фенилизоксазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (ПРИМЕР 109)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 19** в качестве реагента, **ПРИМЕР 109** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_5O_4$:
5 513.2376, найдено: 514.2451 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-пиримидин-2-илпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 110)**

10 Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 20** в качестве реагента, **ПРИМЕР 110** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}N_7O_3$:
513.2488, найдено: 257.6326 [(M+2H) $^{2+}$ форма].

15 ▪ **6-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-3-фенилтриазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (ПРИМЕР 111)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 21** в качестве реагента, **ПРИМЕР 111** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}N_7O_3$:
513.2488, найдено: 514.2576 [(M+H) форма].

20 ▪ **3-[(4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-6,8-диметилпиримидо[5,4-b]индолизин-4(3H)-он (ПРИМЕР 112)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 22** в качестве реагента, **ПРИМЕР 112** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{34}N_6O_3$:
25 514.2692, найдено: 515.2757 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(1-метилимидазол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 113)**

30 Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 23** в качестве реагента, **ПРИМЕР 113** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{33}N_7O_3$:
515.2645, найдено: 516.2728 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(1-метилпиразол-4-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 114)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2bx** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую методику 6**, с получением **ПРИМЕРА 114** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515.2645, найдено: 516.2716 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-тиенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 115)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 25** в качестве реагента, **ПРИМЕР 115** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517.2148, найдено: 518.2231 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(3-тиенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 116)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 24** в качестве реагента, **ПРИМЕР 116** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517.2148, найдено: 518.2233 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 117)**

ПРИМЕР 62 (610 мг, 0.92 ммоль) растворяли в 12 мл ДХМ, затем добавляли ТФУ (211 мкл, 2.73 ммоль, 3 экв.) и муравьиную кислоту (399 мкл, 10.6 ммоль, 11.5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 118 часов, затем добавляли карбонат калия (2.22 г, 16.1 ммоль). Раствор экстрагировали с помощью ДХМ (2x70 мл) и органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и упаривали.

112 мг (0.2 ммоль) сырого продукта 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она растворяли в 2 мл сухого ТГФ, затем добавляли триэтиламин (42 мкл, 0.3 ммоль, 1.5 экв.) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (32 мкл, 0.22 моль, 1.2 экв.). Смесь

перемешивали при к.т. в течение 141 часов, затем добавляли 5 мл воды. Раствор экстрагировали с помощью ДХМ (2x10 мл) и органическую фазу сушили (MgSO_4) и упаривали

Полученный 3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он растворяли в 270 мкл сухого ТГФ, и добавляли фторид тетрабутиламмония (270 мкл, 1М в ТГФ, 0.27 ммоль) и молекулярные сита, и перемешивали при 75 °С в течение 20 часов, затем молекулярные сита отфильтровывали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентным методом, используя 25 мМ NH_4HCO_3 -ацетонитрил, с получением **ПРИМЕРА 117**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 517.2301, найдено: 518.2361 [(M+H) форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2,2,2-трифторэтил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 118**)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 26** в качестве реагента, **ПРИМЕР 118** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 517.2301, найдено: 518.2386 [(M+H) форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-тиазол-2-илпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 119**)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 27** в качестве реагента, **ПРИМЕР 119** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 518.21, найдено: 519.2181 [(M+H) форма].

▪ 7-[3-(диметиламино)пропил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 120**)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 28** в качестве реагента, **ПРИМЕР 120** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3$: 520.3162, найдено: 261.1666 [(M+2H)²⁺ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 121)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 101** и метилйодида в качестве реагентов, **ПРИМЕР 121** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525.274, найдено: 526.2802 [(M+H) форма].

▪ **7-бензил-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 122)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 31** в качестве реагента, **ПРИМЕР 122** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525.274, найдено: 526.2822 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(*n*-толил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 123)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 30** в качестве реагента, **ПРИМЕР 123** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525.274, найдено: 526.2816 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(*m*-толил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 124)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 29** в качестве реагента, **ПРИМЕР 124** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525.274, найдено: 526.2825 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-метил-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 125)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 32** в качестве реагента, **ПРИМЕР 125** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525.274, найдено: 526.2827 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(6-метил-2-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 126)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2br** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую**
методику 6, с получением **ПРИМЕРА 126** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для
5 $C_{30}H_{34}N_6O_3$: 526.2692, найдено: 527.2764 [(M+H) форма].

▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксо-7-фенилтиено[3,4-
d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-
карбоксилат (ПРИМЕР 127)**

10 **ПРИМЕР 6** (370 мг, 0.63 ммоль) растворяли в 2 мл ТГФ и 2 мл воды, затем
добавляли фенилбороновую кислоту (308 мг, 2.52 ммоль, 4 экв.), AtaPhos*PdCl₂
(8.6 мг, 0.012 ммоль, 0.2 экв.) и карбонат цезия (617 мг, 1.89 ммоль, 3 экв.).
Смесь нагревали и перемешивали в микроволновом реакторе Anton Paar в
течение 1 часа при 100 °С. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с
15 градиентным методом, используя 5 mM NH₄HCO₃-MeCN, с получением
ПРИМЕРА 127. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{40}N_4O_5S$: 628.2719, найдено: 629.2788
[(M+H) форма].

20 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-
пиперидил]метил]-7-(6-оксо-1H-пиридин-2-ил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
он (ПРИМЕР 128)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 45** в качестве реагента,
получали **ПРИМЕР 128**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_4$: 528.2485, найдено:
529.2567 [(M+H) форма].

25 ▪ **6-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-
пиперидил]метил]-3-фенилизотиазоло[4,5-d]пиримидин-7-он (ПРИМЕР 129)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРАА 33** в качестве
реагента, получали **ПРИМЕР 129**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_5O_3S$: 529.2148,
30 найдено: 530.2223 [(M+H) форма].

▪ **7-(4-фторфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-
карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 130)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 34** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 130**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{30}FN_5O_3$: 529.2489, найдено: 530.2584 [(M+H) форма].

5 ▪ **7-(3-фторфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 131)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 35** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 131**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}FN_5O_3$: 529.2489, найдено: 530.2571 [(M+H) форма].

10 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(5-метил-2-тиенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 132)**

15 Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 37** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 132**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531.2304, найдено: 532.2361 [(M+H) форма].

20 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(1-метил-4-пиперидил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 133)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 38** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 133**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 532.3162, найдено: 267.1658 [(M+2H) $^{2+}$ форма].

25 ▪ **4-[3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-4-оксопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]бензонитрил (ПРИМЕР 134)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 39** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 134**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}N_6O_3$: 536.2536, найдено: 30 537.2599 [(M+H) форма].

 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 135)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 40** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 135**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689, найдено: 542.2784 [(M+H) форма].

5 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(3-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 136)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 41** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 136**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689, найдено: 10 542.2777 [(M+H) форма].

 ▪ **7-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 137)**

15 Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 42** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 137**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689, найдено: 542.2787 [(M+H) форма].

20 ▪ **7-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 138)**

Используя **Общую методику 5**, исходили из соединения **Синтеза R2bj** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, и полученный в результате Вос-
защищенный сырой продукт подвергали реакции, используя **Общую**
25 **методику 6**, с получением **ПРИМЕРА 138**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689, найдено: 542.2769 [(M+H) форма].

30 ▪ **6-(гидроксиметил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 139)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 43** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 139**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689, найдено: 542.2763 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(6-метокси-2-пиридил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 140)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 45** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 140**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542.2642, найдено: 543.2698 [(M+H) форма].

▪ **7-(4-фторфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 141)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 130** и метилйодида в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 141**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}N_5O_3F$: 543.2646, найдено: 544.2721 [(M+H) форма].

▪ **7-(3-хлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 142)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 47** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 142**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545.2194, найдено: 546.2248 [(M+H) форма].

▪ **7-(4-хлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 143)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 46** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 143**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545.2194, найдено: 546.2262 [(M+H) форма].

▪ **6-хлор-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 144)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 48** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 144**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545.2194, найдено: 546.2277 [(M+H) форма].

▪ **7-(5-хлор-2-тиенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 145)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 49** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 145**. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{30}ClN_5O_3S$: 551.1758, найдено: 552.1844 [(M+H) форма].

- 5 ▪ **7-[1-(дифторметил)пирозол-4-ил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 146)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 50** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 146**. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$: 551.2457, найдено: 552.254 [(M+H) форма].

- 10 ▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 147)**

Используя **Общую методику 8**, исходя из **ПРИМЕРА 101** и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 147**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553.2689, найдено: 554.2757 [(M+H) форма].

- 15 ▪ **7-(4-диметиламинофенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 148)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 51** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 148**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554.3005, найдено: 555.3076 [(M+H) форма].

- 20 ▪ **7-[3-(диметиламино)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 149)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 52** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 149**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554.3005, найдено: 555.3086 [(M+H) форма].

- 25 ▪ **7-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 150)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 53** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 150**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{33}N_5O_5$: 555.2482, найдено: 556.2556 [(M+H) форма].

5 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 151)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 135** и метилйодида в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 151**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_4$:
10 555.2845, найдено: 556.2922 [(M+H) форма].

 ▪ **7-(3-хлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 152)**

15 Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 142** и метилйодида в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 152**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$: 559.235, найдено: 560.2425 [(M+H) форма].

20 ▪ **7-(4-хлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 153)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 143** и метилйодида в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 153**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$: 559.235, найдено: 560.2423 [(M+H) форма].

25 ▪ **7-[(4-хлорфенил)метил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 154)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 56** в качестве реагента,
30 получали **ПРИМЕР 154**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559.235, найдено: 560.2418 [(M+H) форма].

▪ 7-[(3-хлорфенил)метил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 155)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 55** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 155**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559.235, найдено: 560.2432 [(M+H) форма].

10 ▪ 7-[(2-хлорфенил)метил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 156)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 54** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 156**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559.235, найдено: 560.2429 [(M+H) форма].

15 ▪ 7-(4-фтор-3-метоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 157)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 57** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 157**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}FN_5O_4$: 559.2595, найдено: 560.2638 [(M+H) форма].

25 ▪ 7-[4-(дифторметил)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 158)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 58** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 158**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$: 561.2551, найдено: 562.2636 [(M+H) форма].

30 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-нафтил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 159)

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 60** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 159**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561.274, найдено: 562.2831 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(1-нафтил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 160)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 59** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 160**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561.274, найдено: 562.2827 [(M+H) форма].

▪ **7-(4-хлор-3-фторфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 161)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 61** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 161**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{31}N_5O_3FCl$: 563.21, найдено: 564.2181 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 162)**

ПРИМЕР 62 (1.6 г, 2.4 ммоль) растворяли в 30 мл ДХМ, затем добавляли ТФУ (3 мл) и муравьиную кислоту (550 мкл, 7.2 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней, затем добавляли карбонат калия (15 г, 108 ммоль). Раствор экстрагировали с помощью ДХМ и органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и упаривали с получением **ПРИМЕРА 162**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{43}N_5O_4Si$: 565.3084, найдено: 566.3138 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-изобутил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 163)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 101** и 1-бром-2-метилпропана в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 163**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 567.3209, найдено: 568.328 [(M+H) форма].

▪ **7-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 164)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 63** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 164**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569.2638, найдено: 570.2709 [(M+H) форма].

- 5 ▪ **1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-5-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 165)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 64** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 165**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}N_6O_5$: 570.2591, найдено: 571.2663 [(M+H) форма].

- 10 ▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-фторфенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 166)**

15 Используя **Общую методику 8**, исходя из **ПРИМЕРА 130** и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 166**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571.2595, найдено: 572.2679 [(M+H) форма].

- 20 ▪ **7-(3,5-диметоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 167)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 66** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 167**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571.2795, найдено: 572.2881 [(M+H) форма].

- 25 ▪ **7-(3,4-диметоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 168)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 65** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 168**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571.2795, найдено: 572.2892 [(M+H) форма].

30

▪ **5-[[1-[(3R,4R)-1,1-диметил-3-фенилпиперидин-1-ий-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-1-(4-метоксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 169)**

Используя **Общую методику 7**, исходя из **ПРИМЕРА 135** и метилйодида в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 169**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{39}N_6O_4$: 571.3027, найдено: 571.3038 [(M⁺) форма].

10 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-йод-7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 170)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 67** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 170**. МСВР: рассчитано для $C_{25}H_{30}IN_5O_3$: 575.1393, найдено: 576.1455 [(M+H) форма].

15 ▪ **7-(3-хлор-5-метоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 171)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 68** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 171**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575.2299, найдено: 20 576.2382 [(M+H) форма].

▪ **7-(4-хлор-3-метоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 172)**

25 Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 69** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 172**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575.2299, найдено: 576.2382 [(M+H) форма].

30 ▪ **7-(3,5-дихлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 173)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 71** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 173**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{31}N_5O_3Cl_2$: 579.1804, найдено: 580.1891 [(M+H) форма].

▪ **7-(3,4-дихлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 174)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 70** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 174**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{31}Cl_2N_5O_3$: 579.1804, найдено: 580.187 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-[4-(трифторметил)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 175)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 72** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 175**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}N_5O_3F_3$: 579.2457, найдено: 580.2529 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-[3-(трифторметил)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 176)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 73** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 176**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$: 579.2457, найдено: 580.2509 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-метилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 177)**

Используя **Общую методику 8**, исходя из **ПРИМЕРА 101** и 2-метилпропановой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 177**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581.3002, найдено: 582.3072 [(M+H) форма].

▪ **3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 178)**

Используя **Общую методику 8**, исходя из **ПРИМЕРА 135** и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 178**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583.2795, найдено: 584.2868 [(M+H) форма].

▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(3-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 179)

Используя **Общую методику 8**, исходя из ПРИМЕРА 136 и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 179. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583.2795, найдено: 584.2863 [(M+H) форма].

10 ▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(3-хлорфенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 180)

Используя **Общую методику 8**, исходя из ПРИМЕРА 142 и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 180. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$: 587.2299, найдено: 588.238 [(M+H) форма].

15 ▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-хлорфенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 181)

Используя **Общую методику 8**, исходя из ПРИМЕРА 143 и уксусной кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 181. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$: 587.2299, найдено: 588.2366 [(M+H) форма].

25 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-[4-(трифторметокси)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 182)

Используя **Общую методику 6**, исходя из ПРИМЕРА 76 в качестве реагента, получали ПРИМЕР 182. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595.2407, найдено: 596.2494 [(M+H) форма].

30 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-[3-(трифторметокси)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 183)

Используя **Общую методику 6**, исходя из ПРИМЕРА 75 в качестве реагента, получали ПРИМЕР 183. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595.2407, найдено: 596.2491 [(M+H) форма].

▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-(2,2-диметилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 184)

5 Используя **Общую методику 8**, исходя из ПРИМЕРА 101 и 2,2-диметилпропановой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 184. МСВР: рассчитано для $C_{35}H_{41}N_5O_4$: 595.3159, найдено: 596.3221 [(M+H) форма].

10 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(3-морфолинофенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 185)

Используя **Общую методику 6**, исходя из ПРИМЕРА 77 в качестве реагента, получали ПРИМЕР 185. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596.3111, найдено: 597.3187 [(M+H) форма].

15 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(3,4,5-триметоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 186)

Используя **Общую методику 6**, исходя из ПРИМЕРА 78 в качестве реагента, получали ПРИМЕР 186. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}N_5O_6$: 601.29, найдено: 602.296 [(M+H) форма].

20 ▪ 3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,3-диметилбутаноил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 187)

Используя **Общую методику 8**, исходя из ПРИМЕРА 101 и 3,3-диметилбутановой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 187. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{43}N_5O_4$: 609.3315, найдено: 610.3384 [(M+H) форма].

30 ▪ 7-(4-бензилоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 188)

Используя **Общую методику 6**, исходя из ПРИМЕРА 79 в качестве реагента, получали ПРИМЕР 188. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617.3002, найдено: 618.3083 [(M+H) форма].

▪ **7-(3-бензилоксифенил)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 189)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 80** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 189**. МСВР: рассчитано для $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617.3002, найдено: 618.3051 [(M+H) форма].

10 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-[3-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 190)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 81** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 190**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623.3584, найдено: 624.3656 [(M+H) форма].

15 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 191)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 127** в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 191**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_3S$: 528.2195, найдено: 529.2265 [(M+H) форма].

20 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-йод-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 192)**

ПРИМЕР 74 (647 мг, 0.82 ммоль) растворяли в 13 мл ДХМ, затем добавляли **ТФУ** (188 мкл, 2.46 ммоль, 3 экв.) и муравьиную кислоту (356 мкл, 9.43 ммоль, 11.5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 214 часов, затем добавляли карбонат калия (1.99 г, 14.3 ммоль). Раствор экстрагировали с помощью ДХМ (2x70 мл) и органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и упаривали с получением **ПРИМЕРА 192**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{42}IN_5O_4Si$: 691.2051, найдено: 692.2155 [(M+H) форма].

▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(4-оксопиридо[3,2-d]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 193)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из 3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 193**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₇N₅O₅: 547.2795, найдено: 548.2870 [(M+H) форма].

5 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 194)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 193** в качестве реагента, **ПРИМЕР 194** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₉N₅O₃: 447.227, найдено: 448.2365 [(M+H)⁺ форма].

10

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(6-хлор-4-оксо-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил]-4-гидрокси-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 195)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из 6-хлор-3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 195**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₆ClN₅O₅: 581.2405, найдено: 604.2239 [(M+Na) форма].

20 ▪ **6-хлор-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 196)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 195** в качестве реагента, **ПРИМЕР 196** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для C₂₅H₂₈ClN₅O₃: 481.1881, найдено: 482.1949 [(M+H)⁺ форма].

25 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-гидрокси-4-[(6-метокси-4-оксо-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 197)**

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из 6-метокси-3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 197**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₉N₅O₆: 577.29, найдено: 578.2976 [(M+H) форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 198)**

Используя **Общую методику 6**, исходя из **ПРИМЕРА 197** в качестве реагента, **ПРИМЕР 198** получали в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 477.2376, найдено: 478.2458 [(M+H)⁺ форма].

5

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИМЕР А: Оценка ингибирования USP7 посредством считывания данных интенсивностей флуоресценции (FLINT)

10 Активность USP7 измеряли, используя меченый родамином-110 по с-концу убиквитин в качестве субстрата (*Viva Biosciences*). Инкубация с USP7 приводила к высвобождению родамина-110, что в свою очередь приводило к усилению флуоресценции, которую можно использовать для непрерывного измерения активности USP7.

15 USP7 реакции выполняли в 50 мкл объеме, в 384 луночных черных твердых планшетах с низким связыванием (Corning #3575). Реакционный буфер состоял из 100 mM Bicine pH 8.0, 0.01 % TritonX100, 1 mM TCEP и 10 % ДМСО.

0.25 нМ His-His-USP7 (aa208-560, [C315A]) инкубировали с соединением (конечная концентрация ДМСО 10 %) в течение 60 минут при 30 °C. Реакцию затем инициировали путем добавления 500 нМ субстрата убиквитин-родамин-20 110 и планшеты считывали каждые 3 минуты в течение 21 минут для измерения высвобождения родамина-110. Считывание данных интенсивности флуоресценции (FLINT) выполняли, используя планшет-ридер Biomek Neo (Возбужд. 485 нм, Излуч. 535 нм).

25 Ингибирование возрастающими дозами соединения выражали в виде снижения в процентном выражении кинетической скорости в сравнении с кинетическими скоростями, установленными между контролями ‘только ДМСО’ и ‘полное ингибирование’ (без USP7). Ингибирующие концентрации, которые приводили к 50 % снижению кинетической скорости (IC₅₀) определяли, исходя из 11-точечных кривых доза-эффект, в XL-Fit, используя 4-параметрическую 30 логистическую модель (сигмоидальная модель доза-ответ).

Результаты, представленные в Таблице 1 ниже, показывают, что соединения изобретения ингибируют взаимодействие между белком USP7 и флуоресцентным пептидом, описанным выше.

ПРИМЕР В: *In vitro* цитотоксичность

Исследования цитотоксичности проводили на опухолевой клеточной линии множественной миеломы MM1S.

Клетки распределяли на микропланшеты и подвергали воздействию тестируемых соединений в течение 96 часов. Жизнеспособность клеток затем количественно оценивали с помощью колориметрического анализа Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результаты выражены в IC₅₀ (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клетки на 50%) и представлены в Таблице 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксичными.

Таблица 1: IC₅₀ ингибирования USP7 и цитотоксичности для MM1S клеток

ПРИМЕР	IC₅₀ (M) USP7 FLINT	IC₅₀ (M) MTT MM1S	ПРИМЕР	IC₅₀ (M) USP7 FLINT	IC₅₀ (M) MTT MM1S
2	1.28E-07	НО	147	4.06E-07	НО
15	2.74E-07	НО	151	5.24E-08	НО
40	4.99E-08	3.15E-08	152	6.48E-08	НО
44	6.15E-08	НО	153	4.86E-08	7.47E-08
57	7.02E-08	НО	157	3.93E-08	НО
64	6.87E-08	НО	163	1.08E-07	НО
101	3.16E-08	2.72E-07	165	1.96E-08	3.00E-07
103	5.29E-08	НО	166	1.02E-07	НО
104	3.94E-07	НО	169	8.60E-07	НО
117	1.20E-06	НО	177	1.03E-07	НО
121	1.40E-07	НО	178	9.61E-08	НО
130	3.77E-08	НО	179	8.84E-08	НО
135	2.87E-08	1.35E-07	180	8.90E-08	НО
136	4.86E-08	НО	181	7.42E-08	НО
141	7.48E-08	НО	184	8.30E-08	НО
142	5.67E-08	НО	187	8.85E-08	НО
143	4.12E-08	НО			

НО: не определено

ПРИМЕР С: Противоопухолевая активность *in vivo*

Противоопухолевую активность соединений изобретения оценивали на ксенотрансплантатной модели с использованием клеток множественной миеломы и/или острого лимфобластного лейкоза.

Иммуносупрессивным мышам подкожно пересаживали опухолевые клетки человека.

Когда объем опухоли (TV) достигал приблизительно 200 мм³, мышам в течение 3 недель один раз в день перорально вводили различные соединения в режиме 5 дней - введение/2 дня - перерыв. Массу опухоли определяли два раза в неделю с самого начала лечения.

Соединения изобретения демонстрировали противоопухолевую активность, как представлено с помощью значения TGI (ингибирование роста опухоли) в конце периода лечения. TGI определяли, как указано ниже:

$$TGI = \left(1 - \frac{\text{Срединное (DTV в Dx в леч. группе)}}{\text{Срединное (DTV в Dx в контр. группе)}} \right) \times 100,$$

где:

DTV (дельта объем опухоли) в Dx = (TV в Dx) – (TV при рандомизации в случае каждого животного).

ПРИМЕР D: Фармацевтическая композиция: Таблетки

Соединение, выбранное из Примеров 1 – 198,

из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг 5 г

Пшеничный крахмал 20 г

Маисовый крахмал 20 г

Лактоза 30 г

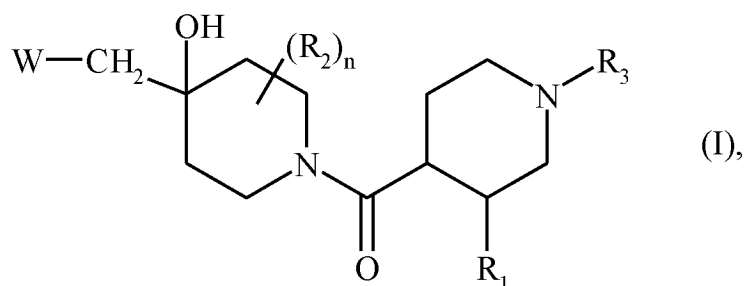
Стеарат магния 2 г

Силикагель 1 г

Гидроксипропилцеллюлоза 2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

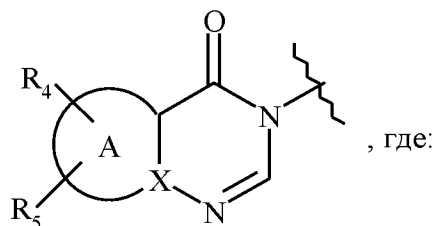


5

где:

- ♦ R_1 представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
 - ♦ R_2 представляет собой атом водорода или атом галогена,
 - ♦ R_3 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную
- 10 (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, -C(O)-R₈ группу, -C(O)-OR₈ группу,
- ♦ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,

- ♦ W представляет собой группу



- A представляет собой гетероарильное кольцо,
 - X представляет собой атом углерода или атом азота,
 - R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Y₁-NR₆R₇ группу, -Y₁-OR₆ группу, линейную или разветвленную
- 15 галоген(C₁-C₆)алкильную группу, оксо группу, -Y₁-Cu₁ группу, -Cu₁-R₇ группу, -Cu₁-OR₇ группу, или -Y₁-NR₆-C(O)-R₇ группу,
- R_5 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, циано группу, или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- 20

▪ R_6 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, или $-Y_2-Si[(C_1-C_4)алкильную]_3$ группу,

▪ R_7 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, или $-Y_2-Cu_2$ группу,

5 ▪ Y_1 и Y_2 независимо друг от друга представляют собой связь или линейную или разветвленную (C_1 - C_4)алкиленовую группу,

♦ R_8 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

10 ♦ Cu_1 и Cu_2 независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу, или гетероарильную группу,

при этом следует понимать, что:

- “арил” означает фенильную, нафтильную или инданильную группу,

15 - “гетероарил” означает любую моно- или конденсированную бициклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

20 - “циклоалкил” означает любую моно- или конденсированную бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 7 кольцевых членов,

- “гетероциклоалкил” означает любую неароматическую моно- или конденсированную бициклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

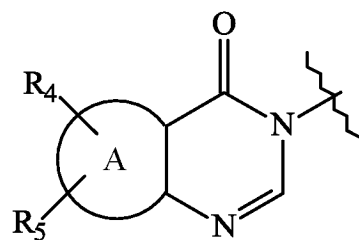
25 причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, линейного или разветвленного (C_2 - C_6)алкенила, линейного или разветвленного (C_2 - C_6)алкинила, линейного или разветвленного галоген(C_1 -
30 C_6)алкила, $-Y_1-OR'$, $-Y_1-NR'R''$, $-Y_1-S(O)_m-R'$, оксо (или N -оксида, в соответствующих случаях), нитро, циано, $-C(O)-R'$, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$, галогена, циклопропила, и пиридинила, который может быть замещен линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группой,

при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную, линейную или разветвленную гидроксид(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу, фенильную группу, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранильную группу,

или заместители пары (R', R'') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

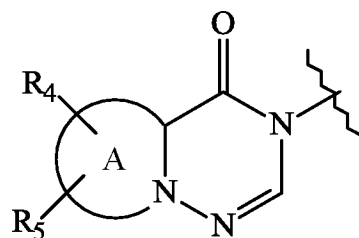
и при этом следует понимать, что m означает целое число, равное 0, 1 и 2, его энантиомеры, диастереоизомеры, и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединения по пункту 1, где W представляет собой группу



где R₄, R₅ и A являются такими, как определено в пункте 1.

3. Соединения по пункту 1, где W представляет собой группу



где R_4 , R_5 и A являются такими, как определено в пункте 1.

4. Соединения по пункту 1, где R_1 представляет собой фенильную группу.

5

5. Соединения по пункту 1, где R_2 представляет собой атом водорода.

6. Соединения по пункту 1, где R_3 представляет собой атом водорода, метильную группу, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ группу, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ группу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ группу, или $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ группу.

10

7. Соединения по пункту 1, где R_4 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкинильную группу, $-\text{Y}_1-\text{NR}_6\text{R}_7$ группу, $-\text{Y}_1-\text{OR}_6$ группу, линейную или разветвленную галоген (C_1-C_6) алкильную группу, $-\text{Y}_1-\text{Cu}_1$ группу, $-\text{Cu}_1-\text{R}_7$ группу, или $-\text{Cu}_1-\text{OR}_7$ группу.

15

8. Соединение по пункту 1, где R_5 представляет собой атом водорода, атом йода, атом хлора, метильную группу или $-\text{CH}_2-\text{OH}$ группу.

20

9. Соединения по пункту 1, где R_6 представляет собой атом водорода, метильную группу, или $-(\text{CH}_2)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ группу.

10. Соединения по пункту 1, где R_7 представляет собой атом водорода, метильную группу, или $-\text{CH}_2-\text{Cu}_2$ группу.

25

11. Соединения по пункту 1, которые представляют собой:

30

- *трет*-бутил (3*S*,4*S*)-4-({4-гидрокси-4-[(4-оксотииено[2,3-*d*]пиримидин-3(4*H*)-ил)метил]пиперидин-1-ил}карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;
- *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[4-оксо-7-(пиридин-2-ил)-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;

- *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[7-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил} пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;

5 - *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил} пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;

- *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[7-(4-фтор-3-метоксифенил)-4-оксо-4,7-дигидро-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-3-ил]метил}-4-гидрокси пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;

10 - *трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил}-4-гидрокси пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

15 - 5-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1-фенил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(пиридин-2-ил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

20 - 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

25 - 7-(4-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

30 - 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(3-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-фторфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(3-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

5 - 7-(4-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

10 - 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

15 - 7-(3-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 7-(4-хлорфенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

20 - 7-(4-фтор-3-метоксифенил)-3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

25 - 1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-5-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-1,5-дигидро-4*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он;

30 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил]-7-(4-фторфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- (3*R*,4*R*)-4-[(4-гидрокси-4-{[1-(4-метоксифенил)-4-оксо-1,4-дигидро-5*H*-пирразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]метил} пиперидин-1-ил)карбонил]-1,1-диметил-3-фенилпиперидиний;

- 3-[(4-гидрокси-1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

5 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(3-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

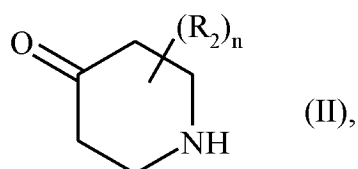
10 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(3-хлорфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

15 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-(4-хлорфенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

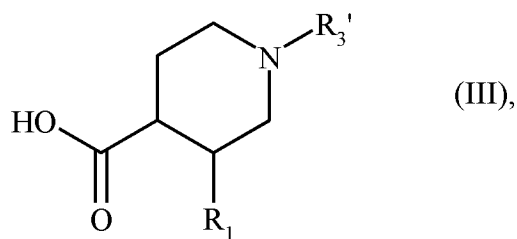
- 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-диметилпропаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;

20 - 3-[(1-{[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-диметилбутаноил)-3-фенилпиперидин-4-ил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

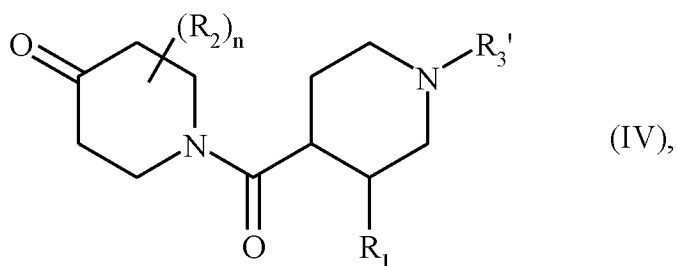
25 **12.** Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



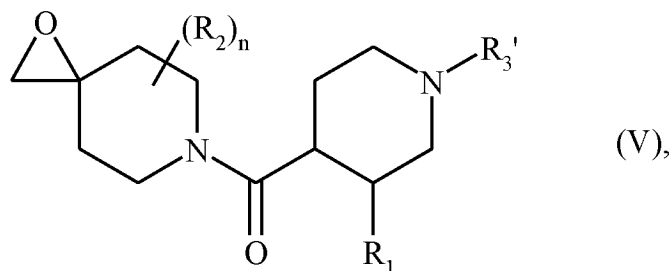
где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



где R_1 является таким, как определено для формулы (I), и R_3' представляет собой $-C(O)-OR_8$ группу, где R_8 является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (IV):



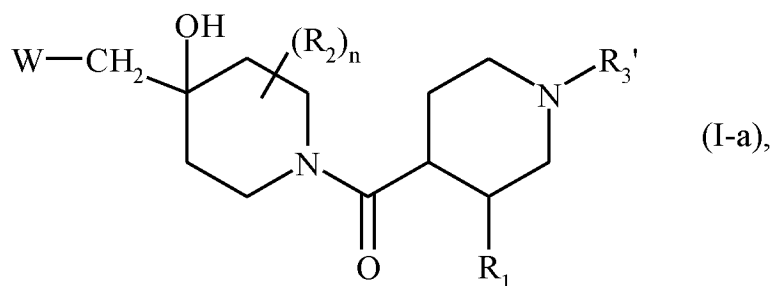
5 где R_1 , R_2 , R_3' и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) затем превращают в эпоксидное соединение формулы (V):



10 где R_1 , R_2 , R_3' и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (V) затем подвергают сочетанию с соединением формулы (VI):

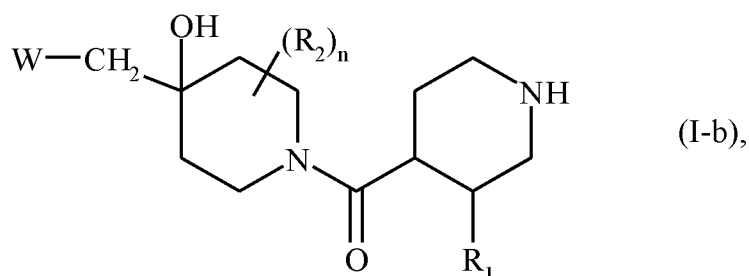


15 где W является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I-a), частного случая соединений формулы (I):



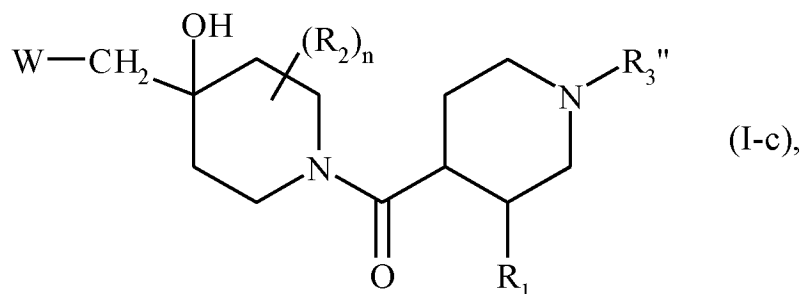
где R_1 , R_2 , R_3' , n и W являются такими, как определено выше,
 причем соединение формулы (I/a), при необходимости, затем можно
 подвергнуть реакции удаления R_3' группы,

5 с получением соединения формулы (I-b), частного случая соединений
 формулы (I):



где R_1 , R_2 , n и W являются такими, как определено выше,
 причем соединение формулы (I/b), при необходимости, затем можно
 10 подвергнуть реакции сочетания с соединением формулы $R_3''\text{-Cl}$, где R_3''
 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
 линейную или разветвленную галоген(C_1 - C_6)алкильную группу, или $\text{-C(O)-}R_8$
 группу, где R_8 является таким, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I-c), частного случая соединений
 15 формулы (I):



где R_1 , R_2 , R_3'' , n и W являются такими, как определено выше,
 причем соединения формул (I/a) - (I/c), которые составляют полную
 совокупность соединений формулы (I), и которые затем можно очистить в
 20 соответствии с обычными методиками разделения, превращают, при

необходимости, в их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и необязательно разделяют на их изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидроксигруппы, аминогруппы...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 11 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

14. Фармацевтическая композиция по пункту 13 для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

15. Фармацевтическая композиция по пункту 14 для применения для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

16. Фармацевтическая композиция по пункту 15 для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

17. Применение фармацевтической композиции по пункту 13 для изготовления лекарственных средств для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

18. Применение фармацевтической композиции по пункту 13 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

5

19. Применение фармацевтической композиции по пункту 13 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

10

20. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 11, или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

15

20

21. Применение соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 11 или его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для изготовления лекарственных средств для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

25

30

22. Комбинация соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 11 с противоопухолевыми средствами, выбранными из генотоксичных средств, митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов киназ, ингибиторов белок-белкового взаимодействия, иммуномодуляторов, ингибиторов Е3 лигазы, терапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами и антител.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по пункту 22 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

24. Комбинация по пункту 22 для применения для лечения злокачественных заболеваний.

25. Применение комбинации по пункту 22 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественных заболеваний.

26. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 11 для применения для лечения злокачественных заболеваний, требующих проведения радиотерапии.