

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091260 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.07(22) Дата подачи заявки
2018.11.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/30 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 7

(31) 1761338

(32) 2017.11.29

(33) FR

(86) PCT/EP2018/082766

(87) WO 2019/105963 2019.06.06

(71) Заявитель:

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

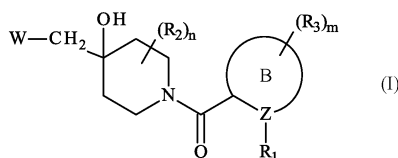
(72) Изобретатель:

Кочи Андраш, Вебер Чаба, Вашаш
Аттила, Кишш Арпад, Мольнар
Балаж, Штрофек Агнеш, Кун
Вилибальд (HU), Мюррей Джеймс
Брук, Масьяс Альба (GB), Левкович
Элоди, Шанрион Майя, Иванштитц
Лиза, Женест Оливье (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 R_1 , R_2 , R_3 , B, W, Z, m и n являются такими, как определено в описании. Соединения настоящего изобретения обладают проапоптотическими 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.

A1

202091260

202091260

A1

НОВЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 7

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.

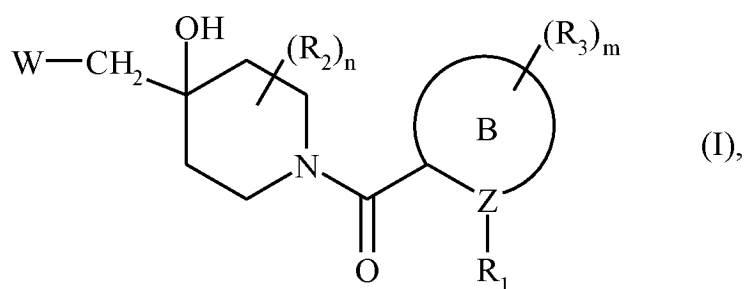
30 Убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7), также известная как ассоциированная с вирусом герпесом убиквитин-специфическая протеаза (HAUSP), принадлежит к семейству деубиквитинизирующих ферментов. Сообщается, что USP7 стабилизирует многочисленные онкогены, участвующие в выживании и пролиферации посредством 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., *Biochem. 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. В литературе недавно были опубликованы сведения о многочисленных ингибиторах USP7 (Turnbull и др., *Nature* 2017, 550, 481-486; Kategaya и др., *Nature* 2017, 550, 534-538; Gavory и др., *Nat. Chem. Biol.* 2018, 14, 118-125; O'Dowd и др., *ACS Med. Chem. Lett.* 2018, 9, 238-243; Pozhidaeva и др., *Cell Chem. Biol.* 2017, 24, 1501-1512; Lamberto и др., *Cell Chem. Biol.* 2017, 24, 1490-1500; US 2016/185785; US 2016/185786). Несмотря на интенсивные исследования в данной области, ингибиторы USP7 в клиническую практику не внедрены (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 проапоптотическими 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:

♦ R_1 представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

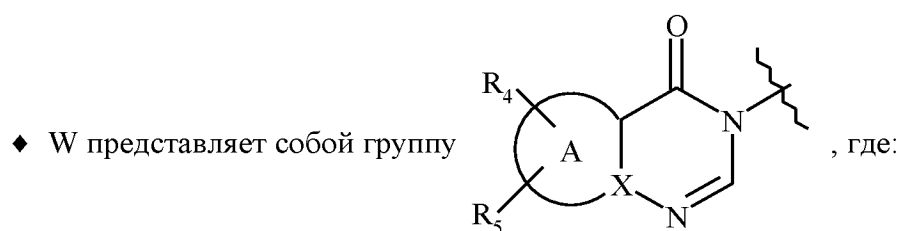
♦ R_2 представляет собой атом водорода или атом галогена,

♦ R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или
5 разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, гидроксигруппу или оксогруппу,

♦ n и m , независимо друг от друга, означают целое число, равное 0, 1 или 2,

♦ B представляет собой циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо,

10 ♦ Z представляет собой атом углерода или атом азота,



▪ A представляет собой гетероарильное кольцо,

▪ X представляет собой атом углерода или атом азота,

15 ♦ R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, 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, $-Y_1-NR_6R_7$ группу, $-Y_1-OR_6$ группу, линейную или разветвленную галоген(C_1 - C_6)алкильную группу, оксогруппу, $-Y_1-Cu_1$ группу, $-Cu_1-R_7$ группу, $-Cu_1-OR_7$ группу или $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$ группу,

20 ♦ R_5 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, цианогруппу или $-$ гидроксигруппу (C_1 - C_6)алкильную группу,

♦ R_6 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

25 ♦ R_7 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, $-Y_2-Cu_2$ группу или $-Y_2-SR_8$ группу,

♦ Y_1 и Y_2 независимо друг от друга представляют собой связь или линейную или разветвленную (C_1 - C_4)алкиленовую группу,

30 ♦ R_8 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

♦ Su_1 и Su_2 независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

при этом следует понимать, что:

- 5 - "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,
- 10 - "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
- 15 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 (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 - 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
- 20 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 (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную
- 25 группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную
- 30 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 (C_1 - C_6)алкильную группу,

и при этом следует понимать, что m означает целое число, равное 0, 1 и 2, их энантиомеры, диастереоизомеры и их соли присоединения с 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, 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.

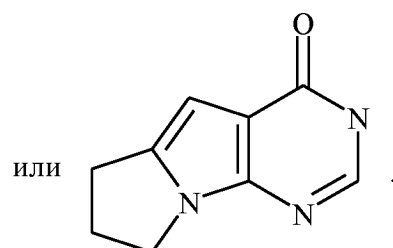
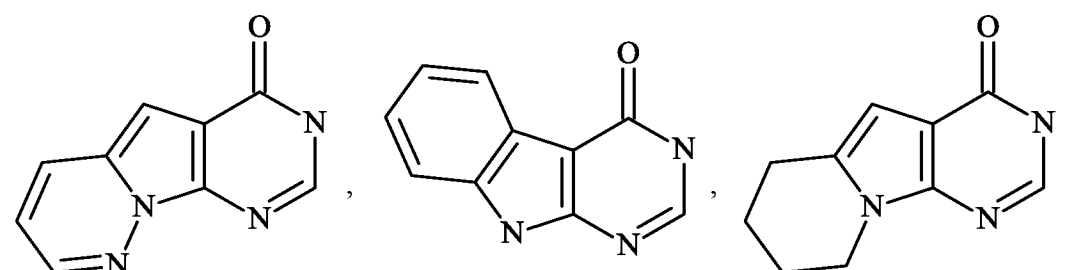
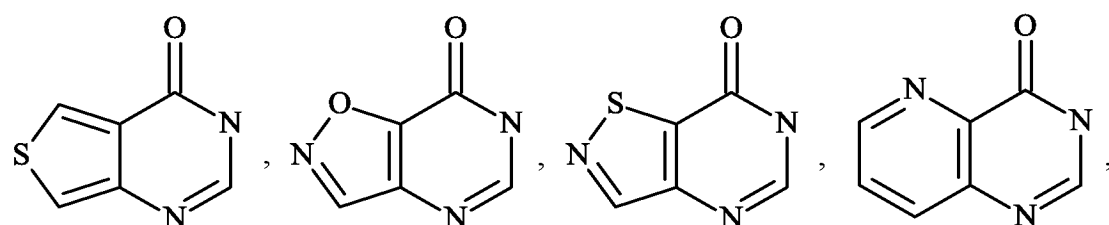
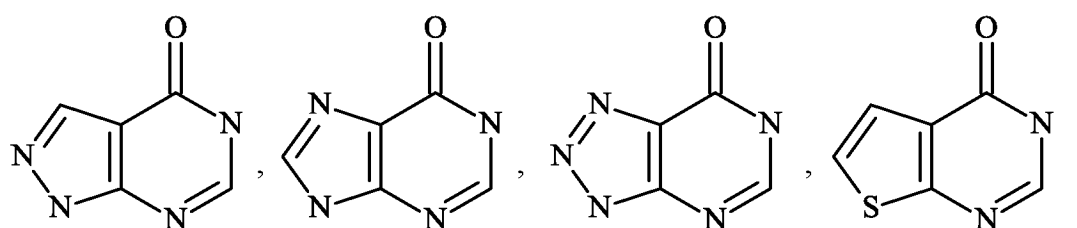
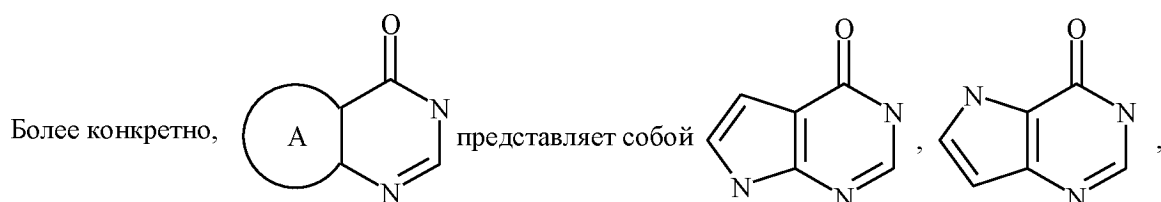
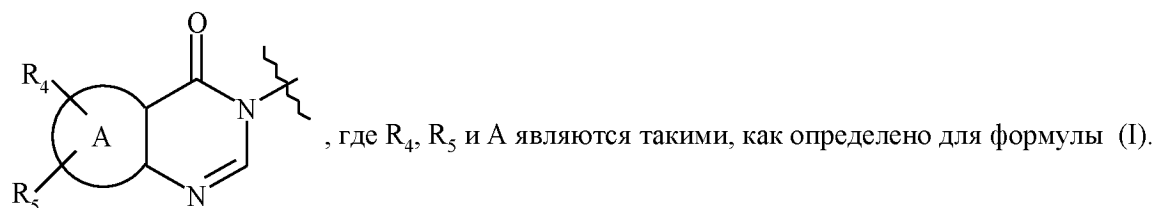
Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

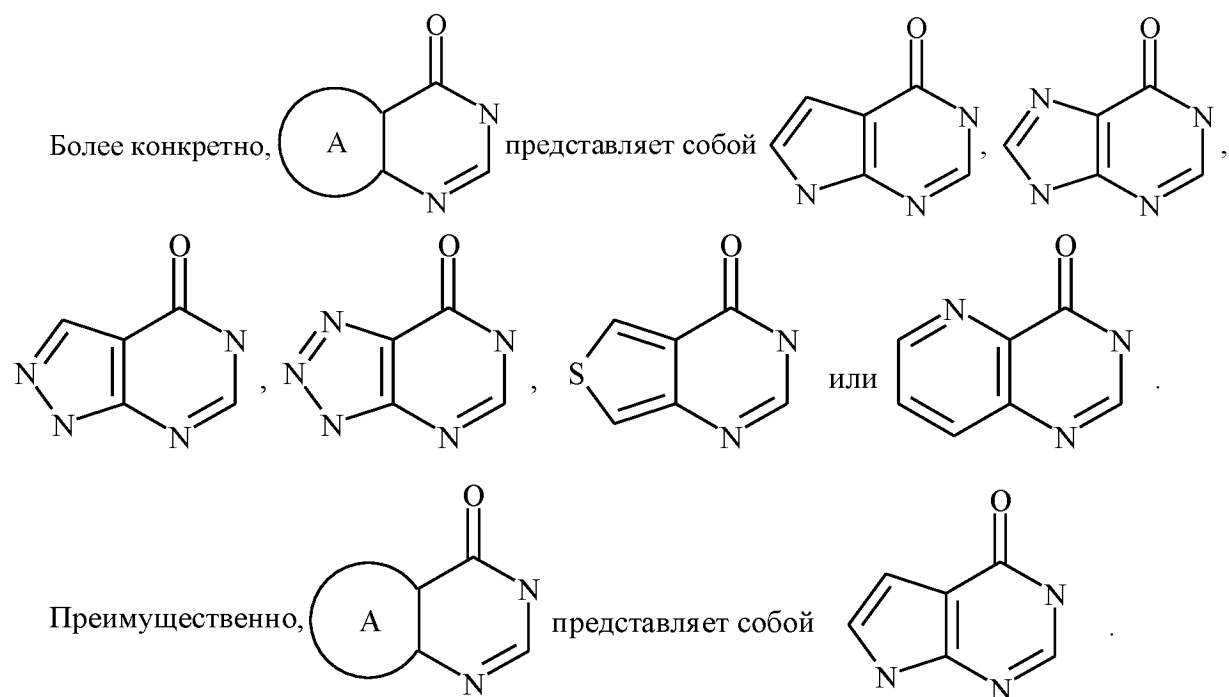
Среди гетероарильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, пирролил, фурил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиридинонил, индолил, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, индазолил, дигидроциклопентатиенил,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

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

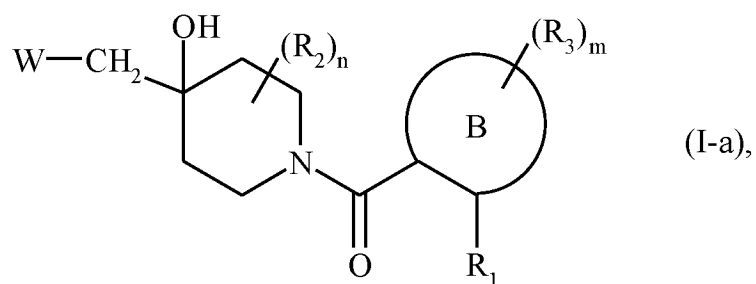
Среди гетероциклоалкильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и т.д.

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



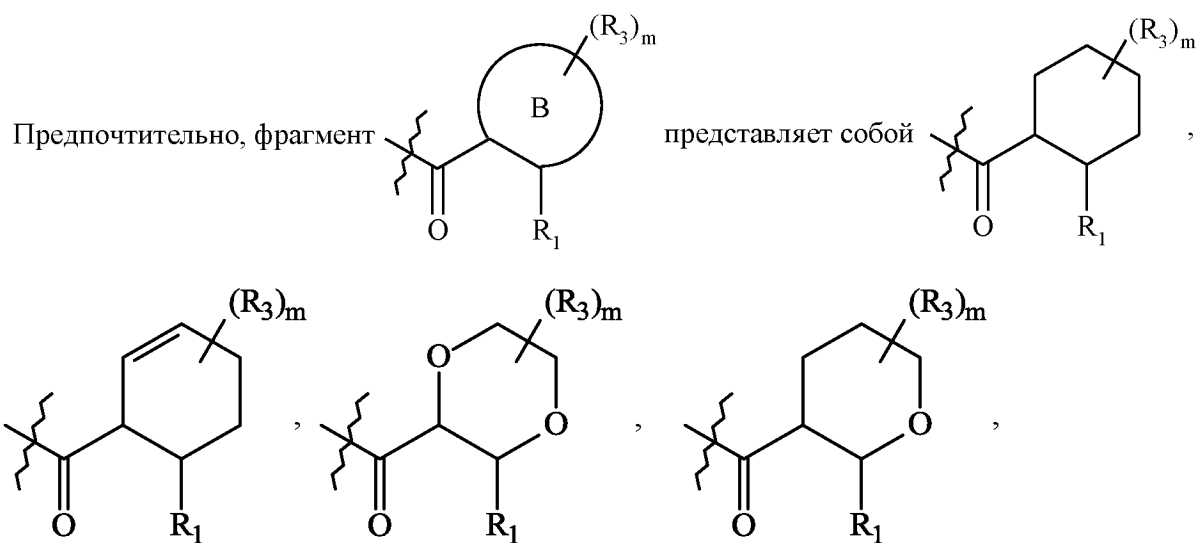


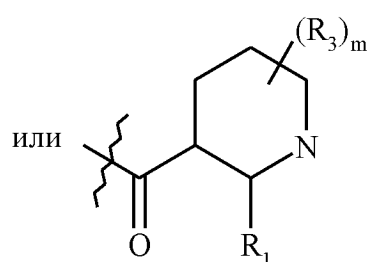
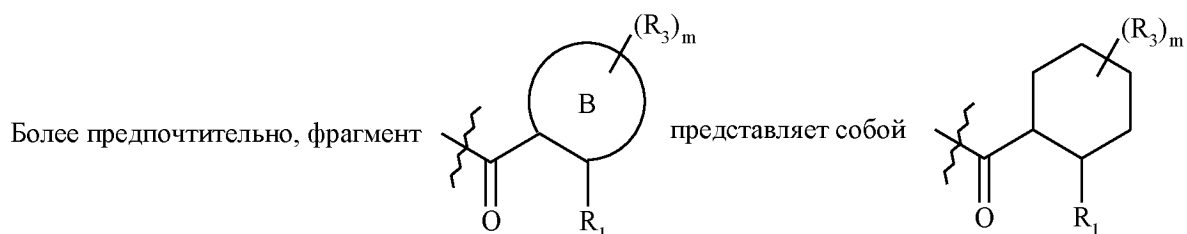
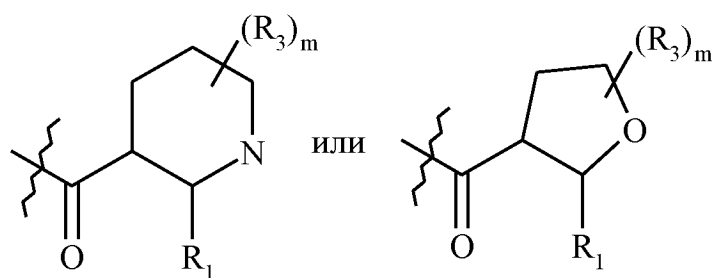
В другом варианте осуществления изобретения, предпочтительна возможность обеспечения соединений формулы (I-a):



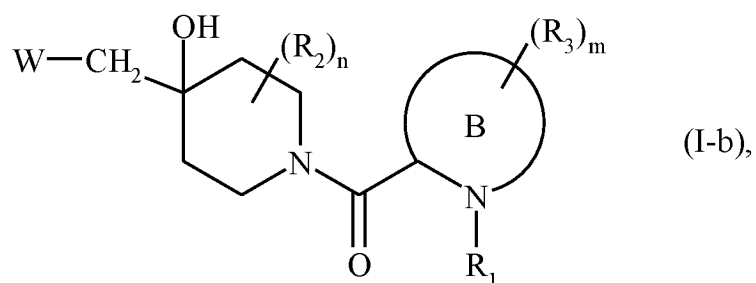
5

где R_1 , R_2 , R_3 , W , m и n являются такими, как определено для формулы (I).

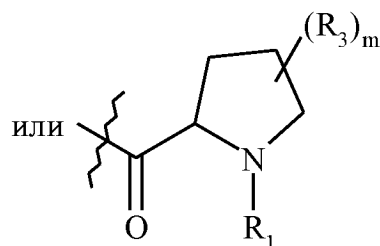
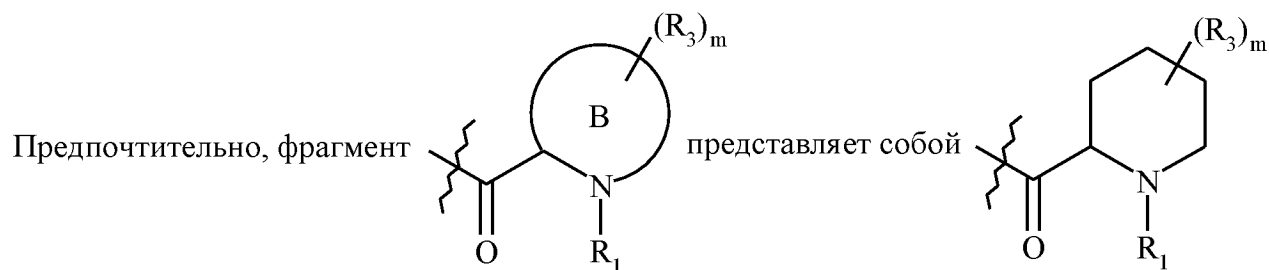




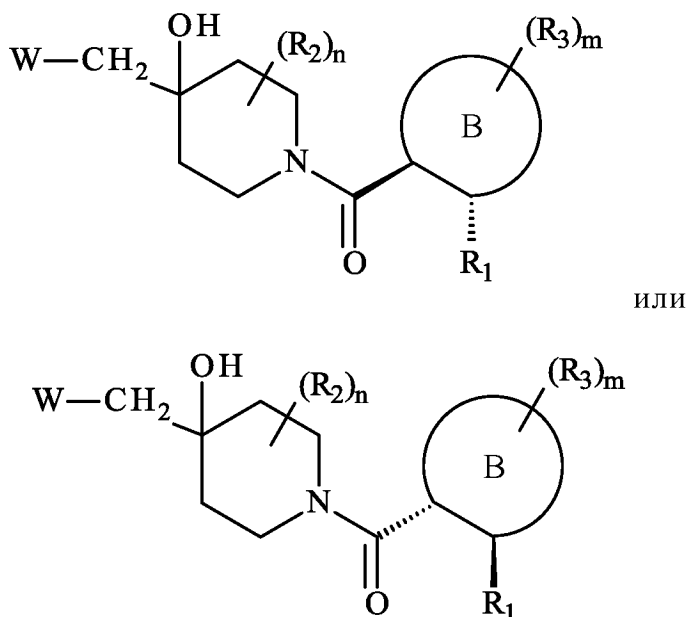
В другом варианте осуществления изобретения, предпочтительна
5 возможность обеспечения соединений формулы (I-b):



где R_1 , R_2 , R_3 , W , m и n являются такими, как определено для формулы (I).



Преимущественно соединения формулы (I-a) демонстрируют *транс*-конфигурацию, как указано ниже:



5 R_1 преимущественно представляет собой фенильную группу, фурильную группу, пиррольную группу, тиенильную группу, имидазольную группу, пиразольную группу, триазольную группу, оксазольную группу, тиазольную группу, пиридиновую группу или пирролидинильную группу. Более предпочтительно, R_1 представляет собой фенильную группу, фурильную группу или пиррольную группу.

R_2 предпочтительно представляет собой атом водорода или атом фтора. Более предпочтительно, R_2 представляет собой атом водорода.

15 R_3 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксильную группу, оксо группу или метильную группу. Более предпочтительно, R_3 представляет собой атом водорода, атом фтора, оксо группу или метильную группу. Преимущественно $-(R_3)_m$ группа представляет собой группу гем-дифтора.

Преимущественно R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, $-Y_1-NR_6R_7$ группу, $-Y_1-Cu_1$ группу или $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$ группу. Более предпочтительно, R_4 представляет собой $-Y_1-Cu_1$ группу. Еще более предпочтительно, R_4 представляет собой фенильную группу.

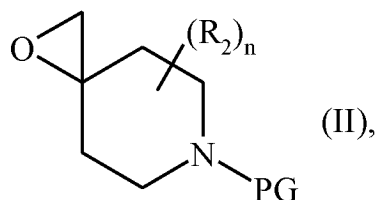
R_5 и R_6 предпочтительно представляют собой атом водорода.

R_7 представляет собой атом водорода, $-Y_2-Cu_2$ группу или $-Y_2-SR_8$ группу.

Среди предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

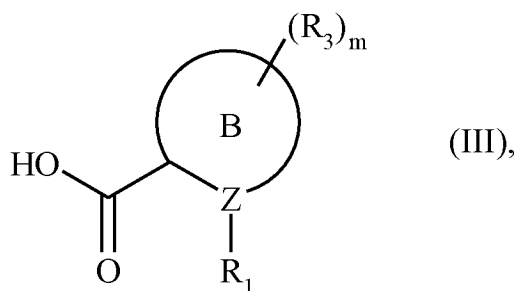
- 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он;
- 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)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):



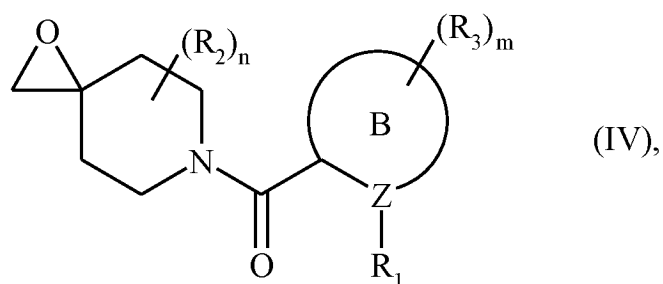
где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу аминной функции,

которое, после удаления защитной группы аминной функции, подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



где R_1 , R_3 , B, Z и m являются такими, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (IV):



где R_1 , R_2 , R_3 , B, Z, m и n являются такими, как определено выше,

соединение формулы (IV) дополнительно подвергая сочетанию с
5 соединением формулы (V):

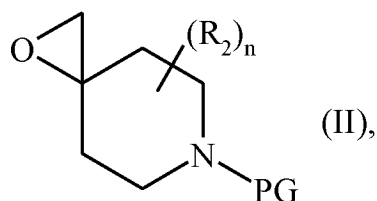


где W является таким, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое затем можно очистить в
соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при
10 необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой
кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его 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
15 реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены,
впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

В другом варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I)
можно получить с применением альтернативного способа, который отличается
20 тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



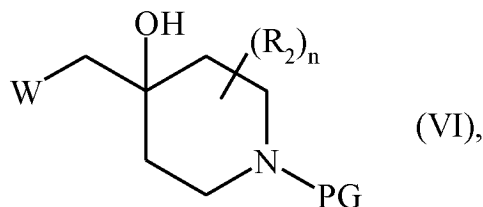
где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), и PG
представляет собой защитную группу аминной функции,

которое подвергают сочетанию с соединением формулы (V):



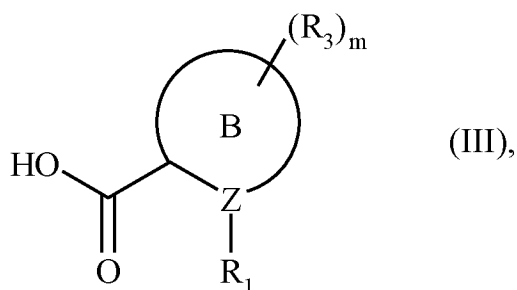
где W является таким, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (VI):



5 где R_2 , W, PG и n являются такими, как определено выше,

которое, после удаления защитной группы аминной функции, дополнительно подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



где R_1 , R_3 , B, Z и m являются такими, как определено для формулы (I),

10 с получением соединения формулы (I), которое затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

15 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.

20 Соединения формул (II), (III) и (V) 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.

25 Способность реактивировать апоптотический процесс в раковых клетках

представляет большой терапевтический интерес для лечения злокачественных заболеваний и иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.

Среди намеченных направлений противоопухолевого лечения могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, лечение 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 конкретно, соединения в соответствии с изобретением будут полезными для лечения 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 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, перлингвального, офтальмологического или респираторного введения, в особенности таблетки или драже, сублингвальные таблетки, саше, пакетики, капсулы, глоссетты, пастилки, суппозитории, кремы, мази, гели для кожи и питьевые или инъекционные ампулы.

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.

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) и используя 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃ и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Хиральную хроматографию выполняли на колонках Daicel с использованием смеси гептана и спиртов.

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 ацетонитриле, 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.

¹Н-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. ¹Н 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 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 5975С, используя 15 м × 0.25 мм колонку с 0.25 мкм

покрытием HP-5MS и гелием в качестве газа-носителя. Источник ионов: EI^+ , 70 эВ, 230 °С, квадруполь: 150 °С, интерфейс: 300 °С.

Масс-спектрометрию высокого разрешения выполняли на приборе JEOL AccuTOF MS, связанном с газовым хроматографом Agilent 7693A на колонке Rxi-5Sil MS, 15 м × 0.25 мм, причем в качестве газа-носителя использовали гелий. Источник ионов: EI^+ , 70 эВ, 200 °С, интерфейс: 250 °С.

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

Элементарные анализы выполняли на элементном анализаторе Thermo Flash EA 1112.

Перечень сокращений

	Сокращение	Обозначение
	абс.	абсолютный
15	водн.	водный
	Ar	аргон
	AtaPhos	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладий(II)
	Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
20	конц.	концентрированный
	Cs_2CO_3	карбонат цезия
	DAST	трифторид диэтиламиносеры
	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХМ	метиленхлорид
25	DEE	диэтиловый эфир
	DIPO	диизопропилоксид
	дисп.	дисперсия
	DMEDA	<i>N,N'</i> -диметилэтилендиамин
	ДМФА	диметилформамид
30	ДМСО	диметилсульфоксид
	EDC.HCl	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> - этилкарбодиимида
	EEO	этилэтаноат

	экв.	эквивалент
	NBTU	гексафторфосфат 3-[бис(диметиламино)метилиумил]- 3 <i>H</i> -бензотриазол-1-оксида
	ЖХ	жидкостная хроматография
5	MeCN	ацетонитрил
	MSM	метилсульфинилметан
	MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
	PDO	<i>n</i> -диоксан
	к.т.	комнатная температура
10	насыщ.	насыщенный
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	TCEP	трис(2-карбоксиэтил)фосфин
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TMSOTf	триметилсилилтрифлат
15	TMSCl	хлортриметилсилан

Общая методика 1

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 K₃PO₄ (4.24 г, 20 ммоль, 4 экв.) перемешивали в диглиме (15 мл) в течение 6-16 часов при 120 °С в атмосфере N₂.

Выделение продукта реакции, путь 1:

После завершения реакции смесь разбавляли водой (200 мл) (или 25 % водн. раствором NH₃) и охлаждали до к.т. Смесь фильтровали, промывали водой (3 x 30 мл), водн. раствором NH₃ (40 мл, 25 %), водой (3 x 50 мл), гептаном (50, затем 30 мл) и сушили в вакууме.

Выделение продукта реакции, путь 2:

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

Стадия 2:

Соответствующий 4-метокси-7-гетероарил/арилпирроло[2,3-*d*]пиримидин (61.3 ммоль, 1 экв.), полученный на вышеуказанной Стадии 1, конц. водный раствор HCl (10 мл, ~12.2 М, 122.5 ммоль, 2.25 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 2

5 *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 реагент (13.2 ммоль) и перемешивали в течение 1-6 часов при к.т. Смесь выливали в воду (150 мл) и затем экстрагировали с помощью ЕЕО (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над MgSO₄ и упаривали.

Стадия 2:

15 Часть соединения (1.36 ммоль), полученного на вышеуказанной Стадии 1, 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 и полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

20 **Общая Методика 3**

Стадия 1:

Производное пиримидин-4-она (1 ммоль), *трет*-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (213.3 мг, 1 ммоль) и K₂CO₃ (276.4 мг, 2 ммоль, 2 экв.) перемешивали в ДМФА (2-5 мл) при 75 °С в течение 2-8 часов.

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

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

Выделение продукта реакции, путь 2:

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

Стадия 2:

Часть соединения (1 ммоль), полученного на вышеуказанной Стадии 1, 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 и 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).

Стадия 3:

15 Соединение (1 ммоль), полученное на вышеуказанной Стадии 2, EDC.HCl (3 ммоль) и соответствующую карбоновую кислоту (1 ммоль) перемешивали в пиридине (5 мл) при к.т. в течение 16 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

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

20 Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь упаривали. Остаток растирали с водой и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали.

Общая Методика 4*Стадия 1:*

25 Производное пиримидин-4-она (1 ммоль), эпоксидное соединение **Синтеза R1c** (1 ммоль) и K_2CO_3 (276.4 мг, 2 ммоль, 2 экв.) перемешивали в ДМФА (2-5 мл) при 75 °С в течение 2-8 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

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

Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью ДМФА. 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).

Общая Методика 5

Соответствующий галогенированный компонент (0.15 ммоль, 1 экв.), соответствующую бороновую кислоту (0.375 ммоль, 2.5 экв.), $\text{ATAphos}^*\text{PdCl}_2$ (10.6 мг, 0.015 ммоль, 0.1 экв.) и Cs_2CO_3 (171 мг, 0.525 ммоль, 3.5 экв.) разбавляли ТГФ (2.5 мл) и водой (2.5 мл). Смесь продували азотом и перемешивали в микроволновом реакторе при 110 °C в течение 90 минут. Реакционную смесь вводили через шприцевой фильтр в преп. ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент).

Общая методика 6

Подходящий амин (1 ммоль), $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (3 ммоль) и соответствующую карбоновую кислоту (1 ммоль) перемешивали в пиридине (5 мл) при к.т. в течение 16-20 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

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

Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь упаривали. Остаток растирали с водой и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали.

Общая методика 7

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) перемешивали в пиридине (10 мл) при 50-60 °C 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:

Смесь фильтровали и 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:

Соединение (1.36 ммоль), полученное на вышеуказанной Стадии 1, и моногидрат гидроксида лития (571 мг, 13.6 ммоль, 10 экв.) перемешивали в смеси PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) при 110 °C в течение 7-24 часов.

- 5 Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. водн. раствором HCl, полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили.

Общая методика 8*Стадия 1:*

- 10 Производное пиримидин-4-она (1 ммоль), эпоксидное соединение **Синтеза R1d** (1 ммоль) и K₂CO₃ (276.4 мг, 2 ммоль, 2 экв.) перемешивали в ДМФА (2-5 мл) при 75 °C в течение 2-8 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

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

- 15 Выделение продукта реакции, путь 2:

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

- 20 **Общая методика 9**

Стадия 1:

- 25 Соответствующий арил-карбальдегид (1.0 экв.) и 1-(трифенилфосфанилиден)пропан-2-он (1.2 экв.) растворяли в ДХМ. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1-168 часов. Растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением подходящего (E)-4-(арил)бут-3-ен-2-она.

Стадия 2:

- 30 Раствор соответствующего (E)-4-(арил)бут-3-ен-2-она (2.1 экв.), полученного на вышеуказанной Стадии 1, триэтиламина (1.5 экв.) и абс. ДХМ охлаждали до -20 °C и по каплям добавляли TMSOTf (2.0 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. Смесь 3 раза промывали водн. раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3:

Соответствующий (*E*)-((4-(арил)бута-1,3-диен-2-ил)окси)триметилсилан (1 экв.), полученный на вышеуказанной Стадии 2, и этилакрилат (2 экв.) растворяли в абс. толуоле. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 1-2 дней.

5 Растворитель упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/1М водн. HCl 1:1 об./об. и перемешивали в течение 1 часа при 25 °С. Затем эмульсию разбавляли с помощью DEE и промывали 3 раза раствором NaHCO₃ и солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄ и затем растворитель упаривали при

10 пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего этил 2-(арил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат.

Стадия 4:

Высушенную в сушильном шкафу колбу инерттизировали и затем заполняли этил 2-(арил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилатом (1.0 экв.), полученным на

15 вышеуказанной Стадии 3, и абс. ДХМ (с = 0.05M). Раствор охлаждали до 10 °С и по каплям добавляли DAST (5.0 экв.). После этого реакцию смесь перемешивали в течение 3 часов при 25 °С. Реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO₃ (25 мл), и смесь два раза промывали водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄ и затем растворитель упаривали

20 при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего этил 4,4-дифтор-2-(арил)циклогексан-1-карбоксилата.

Стадия 5:

Соответствующий сложный эфир, полученный на вышеуказанной Стадии 4,

25 растворяли в смеси этанола и воды (5:1, об./об.) и добавляли гидрат гидроксида лития (2-3 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 44-435 часов.

Выделение продукта реакции, путь 1:

Реакционную смесь частично упаривали до водного остатка и выделяли в виде соли лития.

30 Выделение продукта реакции, путь 2:

Реакционную смесь упаривали до водного остатка, затем добавляли 1 н. HCl. Полученное твердое соединение отфильтровывали.

Выделение продукта реакции, путь 3:

Реакционную смесь упаривали до водного остатка, добавляли 1 н. HCl, и затем смесь упаривали снова. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, 5
градиент).

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

Соединение **Синтеза R1a** (100 г, 0.65 моль, 1 экв.), NaOH (31.26 г, 0.78 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. 10
Смесь перемешивали в течение 30 минут и фильтровали через стеклянный фильтр. Осадок промывали водой (3 x 100 мл), затем его отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R1b** в виде белого твердого вещества. МСВР рассчитано для C₇H₇N₃O: 149.0589; найдено: 150.0667 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ = 12.02 (vbrs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.02 (s, 3H). 15

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

Синтез R1c: 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил-[транс-2-фенилциклогексил]метанон*Стадия 1: 1-[транс-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-он*

Гидрохлоридгидрат 4-пиперидона (2.0 г, 9.79 ммоль), EDC.HCl (5.6 г, 29.4 ммоль) и *транс*-2-фенилциклогексанкарбоновую кислоту (1.5 г, 9.79 ммоль) растворяли в пиридине (90 мл) и перемешивали при к.т. в течение 23 часов. Реакционную смесь выливали в воду. Образовывалось твердое соединение, 25
которое отфильтровывали с получением указанного в заголовке продукта.

МСВР рассчитано для C₁₈H₂₃NO₂: 285.1729; найдено: 286.1800 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ м.д. 7.3-7.04 (m, 5H), 3.78/3.69/3.52/3.21 (dm+m/dm+m, 4H), 3.09 (td, 1H), 2.8 (td, 1H), 2.11/2.11/1.78/1.53 (dm+m/dm+m, 4H), 1.84-1.31 (m, 8H). 30

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ м.д. 207.5, 173.6, 46.7, 45.1, 43.4/40.3, 41.1/40.7, 33.3/30.5/26.4/25.3.

Стадия 2: Синтез R1c

1-[*Транс*-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-он (1.77 г, 6.2 ммоль, 1 экв.) и йодид триметилсульфоксония (3.41 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (30 мл). NaOH (0.62 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (1.5 мл) и добавляли к смеси и перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После завершения реакции твердое соединение отфильтровывали и промывали с помощью MeCN. Маточный раствор упаривали. Остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO₄ и после фильтрования упаривали с получением соединения **Синтеза R1c**. МСВР рассчитано для C₁₉H₂₅NO₂: 299.1885; найдено: 300.1960 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 7.28-7.1 (m, 5H), 3.82-2.72 (m, 12H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.85-0.85 (m, 6H).

Синтез R1d: (*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексил)-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Стадия 1: 1-(транс-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-он

Гидрохлоридгидрат 4-пиперидона (3.14 г, 20.5 ммоль), HBTU (11.66 г, 30.74 ммоль), *транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновую кислоту (4.92 г, 20.5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (13.26 г, 17.8 мл, 102.5 ммоль) растворяли в MeCN (50 мл) и перемешивали при к.т. в течение 5 часов. После упаривания, остаток растворяли в ДХМ и полученный раствор промывали с помощью 1 н. NaOH и затем 1 н. HCl, и затем водой. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Добавляли DIPO, в результате чего образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением указанного в заголовке продукта.

МСВР рассчитано для C₁₈H₂₁F₂NO₂: 321.154; найдено: 322.1603 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 7.31-7.14 (m, 5H), 3.86-3.16 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.3/2.12 (m+m, 2H), 2.23-1.41 (m, 4H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.88/1.77 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 43.8, 43.1, 39.3, 32.4, 26.7.

Стадия 2: Синтез R1d

1-(Транс-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-он (2.0 г, 6.2 ммоль, 1 экв.) и йодид триметилсульфоксония (3.4 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (10 мл) и MTBE (10 мл). NaOH (0.62 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (1.3 мл) и полученный раствор добавляли к смеси и перемешивали при 60 °C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали с помощью MTBE (3 x 4 мл). К раствору добавляли воду (15 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью MTBE (2 x 4 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и после фильтрования упаривали с получением соединения **Синтеза R1d**. МСВР рассчитано для C₁₉H₂₃F₂NO₂: 335.1697; найдено: 336.1779 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 7.4-7 (m, 5H), 3.85-2.9 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (brm, 1H), 2.59-2.5 (m, 2H), 2.36-2.05 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.83/1.74 (dm+tm, 2H), 1.38-0.79 (m, 4H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 57.4/57, 53.4/53, 43.7, 42.8, 39.4, 32.4, 26.7.

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

Используя **Общую Методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йодбензилового спирта в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2b**. МСВР рассчитано для C₁₃H₁₁N₃O₂: 241.0851; найдено: 242.0925 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.07 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.47 20 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.56 (d, 2H).

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

Используя **Общую Методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 1-хлор-4-йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2c**. МСВР рассчитано для C₁₂H₈ClN₃O: 245.0356; найдено: 246.0427 [(M+H)⁺ форма].

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

Синтез R2d: 7-(4-метоксифенил)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

Используя **Общую Методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и 4-йоданизола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2d**. МСВР рассчитано для $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241.0851; найдено: 242.0929 $[(M+H)^+]$ форма].

5 1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.04 (brs, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.81 (s, 3H).

^{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-фенил-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

10 Используя **Общую Методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1b** и йодбензола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2e**. МСВР рассчитано для $C_{12}H_9N_3O$: 211.0746; найдено: 212.083 $[(M+H)^+]$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.1 (brs, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.69 (d, 1H).

15 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.8, 147.3, 144.6, 137.8, 129.7, 127.4, 124.6, 124.1, 109.8, 103.6.

Синтез R2f: 7-(3-тиенил)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он

20 Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и сложного пинаколового эфира тиюфен-3-бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2f**. МСВР рассчитано для $C_{10}H_7N_3OS$: 217.0310; найдено: 218.0390 $[(M+H)^+]$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 12.14 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.66 (d, 1H).

25 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.6, 147, 144.8, 136.3, 127, 123.8, 123.3, 115.1, 109.5, 103.5.

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

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 2-йодпропана в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2o**. МСВР рассчитано для $C_9H_{11}N_3O$: 177.0902; найдено: 178.0979 $[(M+H)^+]$ форма].

30 1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.83 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.85 (sept., 1H), 1.42 (d, 6H).

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

Синтез R2p: 7-циклопропил-3*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он

Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и циклопропилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2p**. МСВР рассчитано для C₉H₉N₃O: 175.0746; найдено: 176.0819 [(M+H)⁺ форма].

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

Синтез R3a: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]-6-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она

6-Хлор-3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (1.242 г, 6.67 ммоль), *трет*-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (2.34 г, 11 ммоль) и K₂CO₃ (2.76 г, 19.9 ммоль) перемешивали в ДМФА (20 мл) при 70 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали, и полученный в результате фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент) с получением *трет*-бутил 4-[(6-хлор-4-оксохиназолин-3-ил)метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбоксилата.

Часть полученного выше соединения (300 мг, 0.76 ммоль) растворяли в *n*-метоксибензиламин (3 мл) и нагревали и перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент) с получением *трет*-бутил 4-гидрокси-4-[[6-[(4-метоксифенил)метиламино]-4-оксохиназолин-3-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата, который растворяли в 1 н. водн. растворе HCl (4 мл, 4 ммоль) и PDO (8 мл) и нагревали в течение 3 часов при 70 °C. Растворитель упаривали в вакууме с получением соединения **Синтеза R3a**. МСВР рассчитано для C₂₁H₂₅N₅O₃: 395.1957; найдено: 396.2044 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 8.94/8.66 (brd/brq, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (brs, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 146.8, 129.4, 118.5, 114.3, 55.6, 54.1, 44.6, 39.6, 31.5.

Синтез R3b: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R2d** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3b**. МСВР рассчитано для $C_{19}H_{22}N_3O_3$: 354.1692; найдено: 355.1781 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 8.85/8.5 (brd+brq, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14/2.99 (m+m, 4H), 1.78/1.56 (m+m, 4H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 148.2, 126, 124.8, 114.9, 103.4, 55.9, 53.2, 39.7, 31.5.

Синтез R3c: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из 3,7-дигидропирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3c**. МСВР рассчитано для $C_{12}H_{16}N_4O_2$: 248.1273; найдено: 249.1342 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 11.94 (S, 1H), 9.05/8.66 (brd/brq, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 158.6, 147.8, 147.5, 121.3, 107.1, 102.7, 53.0, 39.6, 31.5.

Синтез R3d: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]-7-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из 7-метил-3H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3d**. МСВР рассчитано для $C_{13}H_{18}N_4O_2$: 262.143; найдено: 263.1514 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 9.06/8.67 (dm/qm, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (м.д.) 147.6, 125.5, 102.0, 53.5, 39.6, 31.7, 31.5.

Синтез R3e: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R2e** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3e**. МСВР рассчитано для $C_{18}H_{20}N_4O_2$: 324.1586; найдено: 325.1667 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 8.9/8.54 (brq+brd, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.15/2.99 (m+m, 4H), 2.57/1.79 (m+m, 4H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 158.5, 148.3, 146.6, 137.7, 129.8, 127.5, 124.6, 124.5, 108.8, 103.9, 67.9, 53.2, 39.6, 31.5.

Синтез R3f: гидрохлорид 3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из 3*H*-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-она в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3f**. МСВР рассчитано для $C_{13}H_{16}N_4O_2$: 260.1273; найдено: 261.1347 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 9.1/8.81 (d/q, 2H), 8.82 (dd, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.12 (bm, 2H), 2.98 (bm, 2H), 1.82 (bm, 2H), 1.61 (bm, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 160.0, 150.3, 149.8, 145.1, 138.4, 136.1, 129.4, 61.1, 54.0, 39.5, 31.5.

Синтез R3g: гидрохлорид 7-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R2b** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3g**. МСВР рассчитано для $C_{19}H_{22}N_4O_3$: 354.1692; найдено: 355.1769 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 8.76 (brs, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 5.33 (t, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.13/2.98 (m+m, 4H), 1.79/1.57 (m+m, 4H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 148.3, 127.6, 124.6, 124.2, 103.6, 62.7, 53.1, 39.6, 31.4.

Синтез R3h: гидрохлорид 7-хлор-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-она

Используя Стадии 1 и 2 **Общей Методики 3** и исходя из 7-хлор-3*H*-тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-она в качестве реагента, получали соединение **Синтеза**

R3h. МСВР рассчитано для $C_{12}H_{14}ClN_3O_2S$: 299.0495; найдено: 300.0573 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 9.11/8.8 (d, mH), 8.43 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.14 (brs, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.1/2.96 (m, 4H), 1.77/1.57 (m, 4H).

5 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 149.3, 126.1, 53.1, 39.5, 31.4.

Синтез R4d: (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 1

и

10 **Синтез R4e:** (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 1

и

Синтез R4f: (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 2

и

15 **Синтез R4g:** (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 2

В 250 мл круглодонную колбу последовательно добавляли Pd(OAc)₂ (0.25 ммоль), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил (0.55 ммоль), 1,3-циклогександион (25.2 ммоль) и порошкообразный K₃PO₄ (50.5 ммоль). Полученную в результате смесь дегазировали (три раза) путем вакуумирования/обратного заполнения сосуда N₂. В сосуд затем загружали PDO (100 мл) и хлорбензол (32.8 ммоль). Сосуд дегазировали (три раза) путем вакуумирования/обратного заполнения сосуда N₂. Полученную в результате взвесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч и охлаждали до к.т., и добавляли воду (75 мл). К гомогенному раствору добавляли концентрированную HCl, доводя значение pH до 1, и взвесь перемешивали в течение 2.5 ч. Взвесь затем фильтровали и маточный раствор экстрагировали с помощью ЕЕО (3 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH) с получением 3-гидрокси-2-фенилциклогекс-2-ен-1-она.

3-Гидрокси-2-фенилциклогекс-2-ен-1-он растворяли в 1,2-дихлорэтаноле и добавляли бромид фосфора(III)(1.5 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 90 °C в течение 40 минут и охлаждали до 20 °C, и выливали на дроблёный лёд. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до достижения pH = 7, и

раствор экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-бром-2-фенилциклогекс-2-ен-1-она.

Раствор 3-бром-2-фенилциклогекс-2-ен-1-она (1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.03 экв.) и *n*-трибутиламина (2 экв.) в EtOH ($c = 0.3\text{M}$) нагревали при 70°C в атмосфере CO под давлением 8 бар в автоклаве в течение 20 часов. Смесь охлаждали до к.т. и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент) с получением ненасыщенного эфира карбоновой кислоты.

Ненасыщенный эфир карбоновой кислоты растворяли в EtOH и добавляли палладий на угле (10 %, 0.01 экв.) и формиат аммония (28 экв.). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70°C в течение 3 часов, и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент) с получением *транс*-этил 3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением **этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 1**, и **этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 2**.

Этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 1, растворяли в EtOH и охлаждали до 0°C , и затем добавляли борогидрид натрия (1 экв.) и смеси давали нагреться до к.т. Спустя 30 минут добавляли воду, и затем диастереомеры разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, ISO46) с получением **этил (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 1**, и **этил (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 1**.

Этил (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 1, растворяли в смеси EtOH и воды (1:1 об./об.) и добавляли моногидрат гидроксида лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80°C . Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4d**. МСВР рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 220.1099; найдено: 238.1441 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+ \text{ форма}]$.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 11.74 (brs, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 4.31 (d, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.93/1.29 (m+m, 2H), 1.84/1.37 (m+m, 2H), 1.76/1.46 (m+m, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 72.4, 54.1, 49.4, 36.3, 30.2, 24.

5 Этил (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 1, растворяли в смеси EtOH и воды (1:1 об./об.) и добавляли моногидрат гидроксида лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80 °С. Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4e**. МСВР
10 рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 220.1099; найдено: 238.1447 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+ \text{ форма}]$.

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 11.72 (brs, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 4.43/1.93 (m+m, 2H), 4.33 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.76/1.49 (m+m, 2H), 1.74/1.59 (m+m, 2H).

15 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 68.9, 50.2, 42.3, 34, 30.5, 19.2

Этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 2, растворяли в EtOH и охлаждали до 0 °С, и затем добавляли борогидрид натрия (1 экв.) и смеси давали нагреться до к.т. Спустя 30 минут добавляли воду, и затем диастереомеры разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке
20 C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, ISO42) с получением этил (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 2, и этил (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилата, энантиомер 2.

Этил (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 2, растворяли в смеси EtOH и воды (1:1 об./об.) и добавляли моногидрат гидроксида лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80 °С. Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4f**. МСВР
25 рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 220.1099; найдено: 238.1441 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+ \text{ форма}]$.
30

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 11.74 (brs, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 4.31 (d, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.93/1.29 (m+m, 2H), 1.84/1.37 (m+m, 2H), 1.76/1.46 (m+m, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ : м.д. 72.4, 54.1, 49.4, 36.3, 30.2, 24.

Этил (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 2, растворяли в смеси EtOH и воды (1:1 об./об.) и добавляли моногидрат гидроксид лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80 °С. Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4g**. МСВР рассчитано для C₁₃H₁₆O₆: 220.1099; найдено: 238.1439 [(M+NH₄)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 11.72 (brs, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 4.43/1.93 (m+m, 2H), 4.33 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.76/1.49 (m+m, 2H), 1.74/1.59 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ: м.д. 68.9, 50.2, 42.3, 34, 30.5, 19.2

Синтез R4h: 5-фтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота

Смесь коричной кислоты и 1,4-гидрохинона (каталитическое количество) суспендировали в 1,4-бутадиене (20 мас.% в толуоле), и полученную в результате смесь нагревали вместе в запаянной трубке или сосуде для микроволновой обработки при 200 °С в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., запаянную трубку охлаждали на бане со льдом и водой. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали и промывали три раза холодным толуолом, и сушили на воздухе и затем в вакууме с получением *транс*-6-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты.

Часть этого продукта растворяли в хлороформе и охлаждали до 0 °С. К охлажденному раствору по каплям добавляли бромтриметилсилан (1 экв.) в хлороформе и MSM. Затем к смеси по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0 °С, нагревали до к.т. и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ЕЕО и промывали водой, 10 % раствором HCl, водой и, в заключение, солевым раствором. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Выделенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выделенный продукт растворяли в метаноле (с = 0.2М) и добавляли свежеприготовленный метоксид натрия (1 экв.), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Смесь затем обрабатывали 0.5М раствором HCl, и метанол упаривали. Остаток растворяли в ЕЕО и промывали водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным ЕЕО, и объединенные

органические слои промывали водой, 5 % раствором Na_2CO_3 и соевым раствором, и сушили (Na_2SO_4) с получением метил *транс*-5-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата в виде сырого продукта.

Метил *транс*-5-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат растворяли в метаноле и небольшими порциями добавляли борогидрид натрия (2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем давали нагреться до к.т. Затем добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали с помощью ЕЕО. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и упаривали.

Полученное сырое вещество растворяли в ДХМ, затем добавляли DAST (5 экв.). Спустя 1 ч добавляли воду и ДХМ, затем слои разделяли. Органический слой сушили над MgSO_4 и растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО). Затем очищенный продукт растворяли в изопропиловом спирте и добавляли конц. HCl (5 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 90 °С в течение 4 дней, затем твердое соединение отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 0.02 % водный раствор HCOOH-MeCN , градиент) с получением соединения **Синтеза R4h**. МСВР рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2$: 222.1056; найдено: 222.2 (GCMS).

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d_6) δ : м.д. 11.97 (brs, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 5 (dm, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.2/1.78 (m+m, 2H), 2/1.73 (m+m, 2H), 1.69/1.6 (m+m, 2H)

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d_6) δ : м.д. 88.1, 45.1, 44, 34.2, 30.3, 28.5

Синтез R4l: транс-2-(1-этилпиразол-4-ил)-4,4-

дифторциклогексанкарбоновая кислота

Используя Стадию 1 **Общей Методики 9** и исходя из 1-этил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида, получали (*E*)-4-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)бут-3-ен-2-он. Его растворяли в ДХМ и добавляли DBU (1.3 экв.). Затем по каплям добавляли TMSCl (1.2 экв.) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 2 часов при 40 °С, затем охлаждали и 3 раза промывали раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над MgSO_4 и затем растворитель упаривали при пониженном давлении. (*E*)-1-этил-4-(3-((триметилсилил)окси)бута-1,3-диен-1-ил)-1*H*-пиразол использовали без дополнительной очистки согласно Стадий 3 - 5 **Общей**

Методики 9 с получением соединения **Синтеза R4l**. МСВР рассчитано для $C_{12}H_{16}F_2N_2O_2$: 258.118; найдено: 259.1249 $[(M+H)^+]$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.18 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.04 (q, 2H), 2.92 (td, 1H), 2.43 (td, 1H), 2.2-1.96 (m, 2H), 2.15-1.84 (m, 2H), 1.99/1.62 (d+qd, 2H), 1.31 (t, 3H)

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 175.9, 137.2, 127.3, 122.3, 48.9, 46.5, 40, 33.4, 32.3, 26.3, 15.9

Синтез R4s: *транс-2-метил-6-(2-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбоновая кислота*

Смесь метилацетоацетата (1 экв.), тиофен-2-карбальдегида (2 экв.) и пиперидина (1 экв., 50 % раствор в MeOH) растворяли в смеси MeOH и воды (1:1) и оставляли стоять при к.т. в течение 48 часов, затем нагревали и перемешивали в микроволновой системе Anton Paar в течение 30 минут при 85 °С. Затем смесь охлаждали до к.т. и медленно добавляли 6М раствор HCl, и затем экстрагировали с помощью DEE. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и растворитель упаривали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего ненасыщенного кетонного производного.

Соответствующее ненасыщенное кетонное производное растворяли в ДХМ и добавляли триэтилсилан (6 экв.) и комплекс диэтилового эфира и трифторида бора (6 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 часов, затем упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего ненасыщенного сложноэфирного производного.

Соответствующее ненасыщенное сложноэфирное производное растворяли в смеси MeOH и воды (5:1) и добавляли гидрат гидроксида лития (5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 95 часов, и затем MeOH упаривали. Добавляли 1 н. раствор HCl, в результате чего образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4s**. МСВР рассчитано для $C_{12}H_{14}O_2S$: 222.0715; найдено: 222.2 (GCMS).

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.35 (brs, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.58 (brs, 1H), 3.38 (td, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.13/2.03 (brm+brd, 2H), 1.91/1.66 (m+brm, 2H), 1.66 (brs, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 174.9, 148.3, 130.2, 127.1, 124.4, 124.1, 124, 54.6, 38.6, 29.7, 24.7, 22.1.

Синтез R4t: *транс*-2-метил-6-(3-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбоновая кислота

Смесь метилацетоацетата (1 экв.), тиофен-3-карбальдегида (2 экв.) и пиперидина (1 экв., 50 % раствор в MeOH) растворяли в смеси MeOH и воды (1:1) и оставляли стоять при к.т. в течение 48 часов, затем нагревали и перемешивали в микроволновой системе Anton Paar в течение 30 минут при 85 °С. Затем смесь охлаждали до к.т. и медленно добавляли 6М раствор HCl, и затем экстрагировали с помощью DEE. Органический слой сушили над MgSO₄ и растворитель упаривали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего ненасыщенного кетонного производного.

Соответствующее ненасыщенное кетонное производное растворяли в ДХМ и добавляли триэтилсилан (6 экв.) и комплекс диэтилового эфира и трифторида бора (6 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 24 часов, затем растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего ненасыщенного сложноэфирного производного.

Соответствующее ненасыщенное сложноэфирное производное растворяли в смеси MeOH и воды (5:1) и добавляли гидрат гидроксида лития (5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 95 часов, и затем MeOH упаривали. Добавляли 1 н. раствор HCl, и затем смесь упаривали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 0.02 % водный раствор HCOOH-MeCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R4t**. МСВР рассчитано для C₁₂H₁₄O₂S: 222.0715; найдено: 222.1 (GCMS).

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.21 (brs, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.17/7.04 (dm+dd, 2H), 5.56 (brm, 1H), 3.17 (ddd, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.1/1.97 (m+dm, 2H), 1.8/1.63 (dm+m, 2H), 1.66 (brs, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 175.4, 145.9, 130.6, 127.7/120.6, 126.2, 124.2, 53.4, 38.9, 28.6, 24.8, 22.1.

Синтез R4x: *транс*-3,3-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 1

Этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 1 (промежуточное соединение, полученное для **Синтезов R4d-g**) растворяли в ДХМ и добавляли DAST (5 экв.). Раствор перемешивали при к.т. в течение 20

часов, затем добавляли воду. Слои разделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и растворитель упаривали. Затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN градиент).

Полученное соединение растворяли в смеси EtOH и воды (1:1) и добавляли моногидрат гидроксида лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80 °C. Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. водн. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4x**. MSBP рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂: 240.0962; найдено: 239.0875 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.23 (brs, 1H), 7.4-7.12 (m, 5H), 3.25 (ddd, 1H), 2.94 (td, 1H), 2.11/1.97 (m+m, 2H), 2.01/1.58 (m+m, 2H), 1.88/1.63 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 174.6, 124, 51.2, 46.5, 34.1, 29, 22.2.

Синтез R4y: транс-3,3-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота, энантиомер 2

Этил *транс*-3-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат, энантиомер 2 (промежуточное соединение, полученное для **Синтезов R4d-g**) растворяли в ДХМ и добавляли DAST (5 экв.). Раствор перемешивали при к.т. в течение 20 часов, затем добавляли воду. Слои разделяли и водный слой промывали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и упаривали. Затем остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN градиент).

Полученное соединение растворяли в смеси EtOH и воды (1:1) и добавляли моногидрат гидроксида лития (4 экв.). Смесь подвергали реакции в микроволновой системе Anton Paar в течение 6 часов при 80 °C. Затем EtOH упаривали и добавляли 1 н. раствор HCl. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали с получением соединения **Синтеза R4y**. MSBP рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂: 240.0962; найдено: 239.0890 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.23 (brs, 1H), 7.4-7.12 (m, 5H), 3.25 (ddd, 1H), 2.94 (td, 1H), 2.11/1.97 (m+m, 2H), 2.01/1.58 (m+m, 2H), 1.88/1.63 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 174.6, 124, 51.2, 46.5, 34.1, 29, 22.2.

Синтез R4z: *транс-4,4-дифтор-2-(2-фурил)циклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из фуран-2-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4z**. МСВР рассчитано для $C_{11}H_{12}F_2O_3$: 230.0755; найдено: 231.0832 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.34 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.16 (brd, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.6 (td, 1H), 2.24/2.06 (m+m, 2H), 2.1-1.98 (m, 2H), 2.03/1.65 (m+m, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 142.3, 123.7, 110.8, 105.8, 46, 37.7, 36.6, 32.1, 26.2 .

Синтез R4aa: *транс-4,4-дифтор-2-(3-фурил)циклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из фуран-3-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4aa**. МСВР рассчитано для $C_{11}H_{12}F_2O_3$: 230.0755; найдено: 231.0816 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.26 (brs, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 2.09/1.95 (m+m, 2H), 2/1.63 (m+m, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 143.6, 139.5, 110.2, 47.9, 39.4, 33.7, 32.3, 26.4.

Синтез R4ab: *транс-4,4-дифтор-2-(3-тиенил)циклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из 3-тиофенкарбоксальдегида, получали соединение **Синтеза R4ab**. МСВР рассчитано для $C_{11}H_{12}F_2O_2S$: 246.0526; найдено: 264.0865 $[(M+NH_4)$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.15 (brs, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 3.12 (td, 1H), 2.62 (td, 1H), 2.2-2.06 (m, 2H), 2.16-1.88 (m, 2H), 2.02/1.65 (d+q, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 175.6, 127.6, 126.4, 121.7, 48, 39.9, 38.5, 32.3, 26.5.

Синтез R4ac: *транс-4,4-дифтор-2-(4-пиридил)циклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из изоникотинальдегида, получали соединение **Синтеза R4ac**. МСВР рассчитано для $C_{12}H_{13}F_2NO_2$: 241.0914; найдено: 242.0994 $[(M+H)^+$ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 8.44 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 2.96 (td, 1H), 2.63 (td, 1H), 2.14-1.82 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 2H), 2.03/1.62 (d+qd, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 175.8, 149.9, 123.6, 47.9, 42.8, 39.5, 32.7, 26.9.

Синтез R4ad: *транс*-4,4-дифтор-2-(5-метил-3-

5 тиенил)циклогексанкарбоновая кислота

Используя **Общую Методику 9** и исходя из 5-метилтиофен-3-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4ad**. МСВР рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$: 260.0683; найдено: 261.0756 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.15 (brs, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16-1.95 (m, 2H), 2.09/1.95 (m+m, 2H), 2/1.63 (m+m, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 125.9, 119.3, 47.9, 39.9, 38.7, 32.3, 26.5, 15.5.

Синтез R4ae: *транс*-4,4-дифтор-2-[5-(трифторметил)-3-

15 тиенил]циклогексанкарбоновая кислота

Используя **Общую Методику 9** и исходя из 5-(трифторметил)тиофен-3-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4ae**. МСВР рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}_2\text{S}$: 314.04; найдено: 314.03944 (EI).

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.31 (brs, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.67 (td, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.11/2.04-1.37 (m+m, 2H), 2.04/1.64 (dm+qd, 2H)

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 144.2, 130.5, 127.2, 47.7, 39.4, 38.5, 32.3, 26.4.

Синтез R4af: *транс*-4,4-дифтор-2-оксазол-4-илциклогексанкарбоновая кислота

Используя **Общую Методику 9** и исходя из оксазол-4-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4af**. МСВР рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$: 231.0707; найдено: 232.0786 [(M+H)⁺ форма].

^1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.36 (brs, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.19-1.86 (m, 2H), 2.16/2.06 (m+m, 2H), 2.03/1.64 (m+m, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 152.4, 135.5, 46.1, 38.1, 34.5, 32.3, 26.2.

Синтез R4ag: *транс*-4,4-дифтор-2-оксазол-5-илциклогексанкарбоновая кислота

Используя **Общую Методику 9** и исходя из оксазол-5-карбальдегида, получали соединение **Синтеза R4ag**. МСВР рассчитано для $C_{10}H_{11}F_2NO_3$:
 231.0707; найдено: 232.0790 $[(M+H)^+$ форма].

1H -ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.56 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.25/2.11 (m+m, 2H), 2.15-1.93 (m, 2H), 2.05/1.64 (m+m, 2H).

^{13}C (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 151.7, 122.4, 45.7, 37.1, 34.5, 32, 26.1.

Синтез R4ah: *транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота

2-Триметилсилилокси-4-фенил-1,3-бутадиен (синтезированный в соответствии с *Tetrahedron* 2001, 57, 6311-6327; 1 экв.) и метилпропионат (1 экв.) помещали в запаянную трубку в безводный толуол. Реакционную смесь нагревали до 150 °С и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Затем толуол упаривали под пониженным давлением и остаток растворяли в смеси ТГФ, воды и конц. серной кислоты (3 экв.); смесь перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и продукт выделяли путем экстрагирования с помощью DEE. Органический слой сушили и концентрировали. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Ненасыщенное циклогексеноновое производное помещали в колбу и растворяли в циклогексене. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в присутствии 0.05 экв. 10 % Pd/C. Спустя 16 ч Pd/C отфильтровывали на набивке целита. Насыщенный сырой продукт нагревали с обратным холодильником в метаноле в присутствии метоксида натрия с получением метил *транс*-4-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата.

Метил *транс*-4-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат растворяли в ДХМ, затем добавляли DAST (5 экв.). Спустя 1 ч добавляли воду и ДХМ, затем слои разделяли. Органический слой сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО).

Затем продукт, полученный на предыдущей стадии, растворяли в изопропиловом спирте и добавляли конц. HCl (5 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 90 °С в течение 4 дней. Затем твердое соединение отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18

Gemini-NX 5 мкм, 0.02 % водный раствор HCOOH-MeCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R4ah**. МСВР рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂: 240.0962; найдено: 239.0910 [(M-H) форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.06 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.24-2 (m, 2H), 2.2-1.93 (m, 2H), 2.05/1.68 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 124, 47.5, 43.4, 40.2, 32.3, 26.6.

Синтез R4ai: *транс-4,4-дифтор-2-тиазол-4-илциклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из тиазол-4-карбоксальдегида, получали соединение **Синтеза R4ai**. МСВР рассчитано для C₁₀H₁₁F₂NO₂S: 247.0479; найдено: 248.0562 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.18 (brs, 1H), 9.03 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.28-2.04 (m, 2H), 2.21-1.87 (m, 2H), 2.06/1.68 (m+m, 2H).

¹³C (400 МГц, MSM-d6) δ м.д. 154.4, 115.2, 46.7, 39.1, 39, 32.4, 26.3

Синтез R4aj: *транс-4,4-дифтор-2-(2-тиенил)циклогексанкарбоновая кислота*

Используя **Общую Методику 9** и исходя из 2-тиофенкарбоксальдегида, соединение **Синтеза R4ab** получали в виде соли лития. МСВР рассчитано для C₁₁H₁₂F₂O₂S: 246.0526; найдено: 245.0482 [(M-H) форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 7.3-6.9 (m, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.16/1.9 (m+m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.01/1.82 (m+m, 2H), 1.9/1.62 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 53, 41.7, 38.7, 33.1, 27.4.

Синтез R4ak: *транс-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота*

Смесь коричной кислоты и 1,4-гидрохинона (каталитическое количество) суспендировали в 1,4-бутадиене (20 мас.% в толуоле), и полученную в результате смесь нагревали вместе в запаянной трубке или сосуде для микроволновой обработки при 200 °C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., запаянную трубку охлаждали на бане со льдом и водой. Образовывалось твердое соединение, которое отфильтровывали и промывали три раза холодным толуолом, и сушили на воздухе и затем в вакууме с получением *транс-6-фенилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты*.

Часть этого продукта растворяли в хлороформе и охлаждали до 0 °С. К охлажденному раствору по каплям добавляли бромтриметилсилан (1 экв.) в хлороформе и MSM. Затем к смеси по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0 °С, нагревали до к.т., и затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью ЕЕО и промывали водой, 10 % раствором HCl, водой и, в заключение, соевым раствором. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Выделенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выделенный продукт растворяли в метаноле и добавляли свежеприготовленный метоксид натрия (1 экв.), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Смесь затем обрабатывали 0.5M раствором HCl, и метанол упаривали. Остаток растворяли в ЕЕО и промывали водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным ЕЕО, и объединенные органические слои промывали водой, 5 % раствором Na₂CO₃ и соевым раствором, и сушили (Na₂SO₄) с получением метил *транс*-5-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата в виде сырого продукта.

Метил *транс*-5-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат растворяли в ДХМ, затем добавляли DAST (5 экв.). Спустя 1 ч добавляли воду и ДХМ, затем слои разделяли. Органический слой сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО).

Затем продукт, полученный на предыдущей стадии, растворяли в изопропиловом спирте и добавляли конц. HCl (5 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 90 °С в течение 4 дней, затем твердое соединение отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 0.02 % водный раствор HCOOH – MeCN, градиент) с получением соединения **Синтеза R4ak**. МСВР рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂: 240.0962; найдено: 239.0902 [(M-H) форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ м.д. 12.24 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.32/2.06 (m+m, 2H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.83/1.69 (m+m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ м.д. 123.8, 46.5, 44.6, 36.7, 33.4, 30.7.

ПРИМЕРЫ

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

▪ 3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-(3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 1)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3f** и 2-(3-тиенил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 1. МСВР рассчитано для $C_{24}H_{28}N_4O_3S$: 452.1882; найдено: 453.1974 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-(3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 2)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3d** и 2-(3-тиенил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 2. МСВР рассчитано для $C_{24}H_{30}N_4O_3S$: 454.2039; найдено: 455.2123 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-*транс*-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 3)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3d** и 2-(3-фурил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 3. МСВР рассчитано для $C_{24}H_{30}N_4O_4$: 438.2267; найдено: 439.2348 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-*транс*-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 4)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3f** и 2-(3-фурил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 4. МСВР рассчитано для $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 436.2111; найдено: 437.2185 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-*цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 5)

и

3-[[4-гидрокси-1-*цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 6)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3e** и *цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 5** и **ПРИМЕР 6** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

5 **ПРИМЕР 5:** МСВР рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_5$: 514.2216; найдено: 515.2289 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 6: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_5$: 514.2216; найдено: 515.2302 [(M+H)⁺ форма].

10 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 7**)

и

15 3-[[4-гидрокси-1-[*цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (**ПРИМЕР 8**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3b** и *цис*-3-фенил-1,4-диоксан-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 7** и **ПРИМЕР 8** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

20 **ПРИМЕР 7:** МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6$: 544.2322; найдено: 545.2403 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 8: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6$: 544.2322; найдено: 545.239 [(M+H)⁺ форма].

25 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 9**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 9**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_3$: 510.2631; найдено: 511.2718 [(M+H)⁺ форма].

30 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-(1-фенилпиперидин-2-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 10**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3b** и 1-фенилпиперидин-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали

ПРИМЕР 10. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541.2689; найдено: 542.2757 [(M+H)⁺ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-(1-фенилпирролидин-2-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он**
(ПРИМЕР 11)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3b** и 1-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 11**. МСВР рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_4$: 527.2532; найдено: 528.2598 [(M+H)⁺ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, рацемический**
(ПРИМЕР 12)

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1
(ПРИМЕР 13)

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2
(ПРИМЕР 14)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3e** и 2-пиррол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 12**. **ПРИМЕР 13** и **ПРИМЕР 14** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 12: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499.2583; найдено: 522.2478 [(M+Na)⁺ форма].

ПРИМЕР 13: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499.2583; найдено: 500.2667 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 14: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499.2583; найдено: 500.2665 [(M+H)⁺ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, рацемический** (ПРИМЕР 15)

и

3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 16)

и

5 **3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 17)**

10 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3** и исходя из соединения **Синтеза R3b** и 2-пиррол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 15**. **ПРИМЕР 16** и **ПРИМЕР 17** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 15: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{35}N_5O_4$: 529.2689; найдено: 530.2758 [(M+H)⁺ форма].

15 **ПРИМЕР 16:** МСВР рассчитано для $C_{30}H_{35}N_5O_4$: 529.2689; найдено: 530.2766 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 17: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{35}N_5O_4$: 529.2689; найдено: 530.277 [(M+H)⁺ форма].

▪ 6-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-3-фенилтриазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-он (ПРИМЕР 18)

20 Используя **Общую Методику 4**, исходя из 3-фенил-6*H*-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 18**. МСВР рассчитано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512.2536; найдено: 513.2606 [(M+H)⁺ форма].

25 **▪ 5-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-1-фенилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 19)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из 1-фенил-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 19**. МСВР рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511.2583; найдено: 512.2652 [(M+H)⁺ форма].

30 **▪ 1-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-9-фенилпурин-6-он (ПРИМЕР 20)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из 9-фенил-1*H*-пурин-6-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 20**. МСВР рассчитано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511.2583; найдено: 512.2651 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 21)

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R2d** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 21**. МСВР рассчитано для $C_{32}H_{36}N_4O_4$: 540.2737; найдено: 541.2806 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 7-(4-хлорфенил)-3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 22)

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R2c** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 22**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_4O_3Cl$: 544.2241; найдено: 545.2307 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(3-тиенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 23)

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R2f** и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 23**. МСВР рассчитано для $C_{29}H_{32}N_4O_3S$: 516.2195; найдено: 517.2267 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-2-фенилтетрагидропиран-3-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 24)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и 2-фенилтетрагидропиран-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 24**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_5$: 542.2529; найдено: 543.26 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-2-фенилтетрагидропиран-3-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 25)

и

3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-2-фенилтетрагидропиран-3-карбонил)-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 26)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и 2-фенилтетрагидропиран-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов,

ПРИМЕР 25 и **ПРИМЕР 26** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 25: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_4$: 512.2424; найдено: 513.2498 [(M+H)⁺ форма]

5 **ПРИМЕР 26:** МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_4$: 512.2424; найдено: 513.2501 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 27**)

10 и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (**ПРИМЕР 28**)

15 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 27** и **ПРИМЕР 28** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 27: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_5O_4$: 539.2532; найдено: 540.2606 [(M+H)⁺ форма].

20 **ПРИМЕР 28:** МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_5O_4$: 539.2532; найдено: 540.2607 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 29**)

25 и

3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (**ПРИМЕР 30**)

30 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4ak** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 29** и **ПРИМЕР 30** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 29: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{34}N_4O_4F_2$: 576.2548; найдено: 577.2624 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 30: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{34}N_4O_4F_2$: 576.2548; найдено: 577.2619 $[(M+H)^+]$ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 31)

и

3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 32)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4ak** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 31** и **ПРИМЕР 32** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 31: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2516 $[(M+H)^+]$ форма].

ПРИМЕР 32: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2519 $[(M+H)^+]$ форма].

▪ 3-[[1-(*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 33)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 34)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4ah** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 33** и **ПРИМЕР 34** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 33: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{34}N_4O_4F_2$: 576.2548; найдено: 577.2619 $[(M+H)^+]$ форма].

ПРИМЕР 34: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{34}N_4O_4F_2$: 576.2548; найдено: 577.2623 $[(M+H)^+]$ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 35)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 36)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4ah** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 35** и **ПРИМЕР 36** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 35: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2519 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 36: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2518 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[1-[5-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 37)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4h** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 37**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_4O_3F$: 528.2537; найдено: 529.2602 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 38)

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 39)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3d** и *транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 38** и **ПРИМЕР 39** получали по отдельности с помощью хирального разделения.

ПРИМЕР 38: МСВР рассчитано для $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 477.2376; найдено: 478.2456 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 39: МСВР рассчитано для $C_{26}H_{31}N_5O_4$: 477.2376; найдено: 478.2447 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-2-(4-фторфенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 40)

и

3-[[1-[(*транс*-2-(4-фторфенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 41)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и 2-(4-фторфенил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 40** и **ПРИМЕР 41** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 40: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{35}N_4O_4F$: 558.2642; найдено: 559.2722 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 41: МСВР рассчитано для $C_{32}H_{35}N_4O_4F$: 558.2642; найдено: 559.2722 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[1-[(*транс*-2-(4-фторфенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 42)

и

3-[[1-[(*транс*-2-(4-фторфенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 43)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и 2-(4-фторфенил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 42** и **ПРИМЕР 43** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 42: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_4O_3F$: 528.2537; найдено: 529.2625 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 43: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_4O_3F$: 528.2537; найдено: 529.2615 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-2-фенилтетрагидропиран-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 44)

и

3-[[4-гидрокси-1-[(*транс*-2-фенилтетрагидропиран-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 45)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и 2-фенилтетрагидропиран-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 44** и **ПРИМЕР 45** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

5 **ПРИМЕР 44:** МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_5$: 542.2529; найдено: 543.2614 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 45: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_5$: 542.2529; найдено: 543.2588 [(M+H)⁺ форма].

10 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-фенилтетрагидрофуран-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 46)**

 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-2-фенилтетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 46**. МСВР рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_4$: 498.2267; найдено: 499.2336 [(M+H)⁺ форма].

15 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 47)**

и

20 **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 48)**

25 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и *транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 47** и **ПРИМЕР 48** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 47: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{34}N_6O_4$: 530.2642; найдено: 531.2708 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 48: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{34}N_6O_4$: 530.2642; найдено: 531.2718 [(M+H)⁺ форма].

30 ▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 49)**

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 50)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-2-имидазол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 49** и **ПРИМЕР 50** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 49: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{32}N_6O_3$: 500.2536; найдено: 501.2612 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 50: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{32}N_6O_3$: 500.2536; найдено: 501.262 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-3,3-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 51)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4x** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 51**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2507 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-3,3-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 52)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4y** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 52**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{32}N_4O_3F_2$: 546.2443; найдено: 547.2505 [(M+H)⁺ форма].

▪ (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-[[4-гидрокси-1-[3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 53)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4d** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 53**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_4$: 526.258; найдено: 527.2657 [(M+H)⁺ форма].

▪ (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-[[4-гидрокси-1-[3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 54)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4e** в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 54. МСВР рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₄: 526.258; найдено: 527.2672 [(M+H)⁺ форма].

▪ (1*S*,2*S*,3*R* или 1*R*,2*R*,3*S*)-3-[[4-гидрокси-1-[3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 55)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4f** в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 55. МСВР рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₄: 526.258; найдено: 527.2668 [(M+H)⁺ форма].

▪ (1*S*,2*S*,3*S* или 1*R*,2*R*,3*R*)-3-[[4-гидрокси-1-[3-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 56)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4g** в качестве реагентов, получали ПРИМЕР 56. МСВР рассчитано для C₃₁H₃₄N₄O₄: 526.258; найдено: 527.2659 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 57)

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 58)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, ПРИМЕР 57 и ПРИМЕР 58 получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 57: МСВР рассчитано для C₂₉H₃₄N₆O₃: 514,2692; найдено: 515,2768 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 58: МСВР рассчитано для C₂₉H₃₄N₆O₃: 514.2692; найдено: 515.2771 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-метил-6-(2-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 59)

и

5 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-метил-6-(2-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 60)

10 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4s** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 59** и **ПРИМЕР 60** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 59: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_4S$: 558.2301; найдено: 559.2384 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 60: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_4S$: 558.2301; найдено: 559.2378 $[(M+H)^+$ форма].

15 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-метил-6-(3-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 61)

и

20 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-метил-6-(3-тиенил)циклогекс-2-ен-1-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 62)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4t** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 61** и **ПРИМЕР 62** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

25 **ПРИМЕР 61:** МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_4S$: 558.2301; найдено: 559.2379 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 62: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{34}N_4O_4S$: 558.2301; найдено: 559.2371 $[(M+H)^+$ форма].

30 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 63)

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 64)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и *транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 63** и **ПРИМЕР 64** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 63: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{37}N_5O_5$: 547.2795; найдено: 548.2867 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 64: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{37}N_5O_5$: 547.2795; найдено: 548.287 [(M+H)⁺ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 65)**

и

3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 66)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и *транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 65** и **ПРИМЕР 66** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 65: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{35}N_5O_4$: 517.2689; найдено: 518.2767 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 66: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{35}N_5O_4$: 517.2689; найдено: 518.2755 [(M+H)⁺ форма].

▪ **7-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 67)**

и

7-[4-(гидроксиметил)фенил]-3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 68)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3g** и *транс*-2-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 67** и **ПРИМЕР 68** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

5 **ПРИМЕР 67:** МСВР рассчитано для $C_{30}H_{37}N_5O_5$: 547.2795; найдено: 548.2872 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 68: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{37}N_5O_5$: 547.2795; найдено: 548.2864 [(M+H)⁺ форма].

10 ▪ 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 69**)

и

15 3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (**ПРИМЕР 70**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и *транс*-2-(1-метилимидазол-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 69** и **ПРИМЕР 70** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

20 **ПРИМЕР 69:** МСВР рассчитано для $C_{30}H_{36}N_6O_4$: 544.2798; найдено: 545.2878 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 70: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{36}N_6O_4$: 544.2798; найдено: 545.2874 [(M+H)⁺ форма].

25 ▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(2-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 71**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** и соединения **Синтеза R4aj** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 71**. МСВР рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_3F_2S$: 552.2007; найдено: 553.2077 [(M+H)⁺ форма].

30 ▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(2-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 72**)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(2-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 73)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4aj** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 72** и **ПРИМЕР 73** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 72: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_4O_4S$: 582.2112; найдено: 583.2204 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 73: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_4F_2S$: 582.2112; найдено: 583.2184 [(M+H)⁺ форма].

▪ **3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 74)**

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 75)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и соединения **Синтеза R4aa** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 74** и **ПРИМЕР 75** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 74: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_4O_5$: 566.2341; найдено: 567.2415 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 75: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_4O_5$: 566.2341; найдено: 567.2429 [(M+H)⁺ форма].

▪ **7-хлор-3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-оксазол-5-илциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 76)**

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ag** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 76**. МСВР рассчитано для $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_4S$: 512.1097; найдено: 513.1172 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-оксазол-4-ил]циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-[4-(гидроксиметил)фенил]тиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 77)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4af** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с 4-(гидроксиметил)фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 77**. МСВР рассчитано для $C_{29}H_{30}F_2N_4O_5S$: 584.1905; найдено: 585.1992 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 78)

и

3-[[1-[*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 79)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ak** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 78** и **ПРИМЕРА 79** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 78: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{31}F_2N_3O_3S$: 563.2054; найдено: 564.212 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 79: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{31}F_2N_3O_3S$: 563.2054; найдено: 564.2118 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-2-(1-этилпиразол-4-ил)-4,4-дифторциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 80)

и

3-[[1-[*транс*-2-(1-этилпиразол-4-ил)-4,4-дифторциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 81)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4l** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 80** и

5 **ПРИМЕРА 81** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 80: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{33}F_2N_5O_3S$: 581.2272; найдено: 582.2336 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 81: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{33}F_2N_5O_3S$: 581.2272; найдено: 582.2346 $[(M+H)^+$ форма].

10 ▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-тиазол-4-илциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (**ПРИМЕР 82**)

и

15 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-тиазол-4-илциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (**ПРИМЕР 83**)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ai** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую**

20 **Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 82** и **ПРИМЕРА 83** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 82: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{28}F_2N_4O_3S_2$: 570.1571; найдено: 571.1638 $[(M+H)^+$ форма].

25 **ПРИМЕР 83:** МСВР рассчитано для $C_{28}H_{28}F_2N_4O_3S_2$: 570.1571; найдено: 571.163 $[(M+H)^+$ форма].

 ▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(4-пиридил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 84**)

30 Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ac** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением

ПРИМЕРА 84. МСВР рассчитано для $C_{30}H_{30}F_2N_4O_3S$: 564.2007; найдено: 565.2084 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(2-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 85)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(2-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 86)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4z** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 85** и **ПРИМЕРА 86** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 85: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{29}F_2N_3O_4S$: 553.1847; найдено: 554.1923 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 86: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{29}F_2N_3O_4S$: 553.1847; найдено: 554.1921 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 87)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 88)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ab** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 87** и **ПРИМЕРА 88** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 87: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{29}F_2N_3O_3S_2$: 569.1619; найдено: 570.1693 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 88: МСВР рассчитано для $C_{29}H_{29}F_2N_3O_3S_2$: 569.1619; найдено: 570.1695 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(5-метил-3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 89)

и

3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(5-метил-3-тиенил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 90)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ad** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 89** и **ПРИМЕРА 90** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 89: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{31}F_2N_3O_3S_2$: 583.1775; найдено: 584.1847 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 90: МСВР рассчитано для $C_{30}H_{31}F_2N_3O_3S_2$: 583.1775; найдено: 584.185 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 91)

Используя **Общую Методику 4**, исходя из 3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 91**. МСВР рассчитано для $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 451.193; найдено: 452.1996 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 92)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3c** и *транс*-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 92**. МСВР рассчитано для $C_{25}H_{30}N_4O_3$: 434.2318; найдено: 435.2403 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 93)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3f** и *транс*-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов,

получали **ПРИМЕР 93**. МСВР рассчитано для $C_{26}H_{30}N_4O_3$: 446.2318; найдено: 447.2397 $[(M+H)^+$ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-6-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 94)**

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3a** и *транс*-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 94**. МСВР рассчитано для $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581.3002; найдено: 582.3049 $[(M+H)^+$ форма].

▪ **3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-[5-(трифторметил)-3-тиенил]циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 95)**

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и соединения **Синтеза R4ae** в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 95**. МСВР рассчитано для $C_{30}H_{28}F_5N_3O_3S_2$: 637.1492; найдено: 638.1559 $[(M+H)^+$ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*транс*-2-(1,2,4-триазол-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 96)**

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и *транс*-2-(1,2,4-триазол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 96**. МСВР рассчитано для $C_{27}H_{30}N_6O_3S$: 518.21; найдено: 519.2173 $[(M+H)^+$ форма].

▪ **3-[[4-гидрокси-1-[*цис*-2-(1,2,4-триазол-1-ил)циклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-d]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 97)**

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и *цис*-2-(1,2,4-триазол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 97**. МСВР рассчитано для $C_{27}H_{30}N_6O_3S$: 518.21; найдено: 519.2170 $[(M+H)^+$ форма].

▪ 3-[[1-(*транс*-4,4-диметил-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 98)

и

5 3-[[1-(*транс*-4,4-диметил-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилтиено[3,4-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 99)

Используя Стадию 3 **Общей Методики 3**, исходя из соединения **Синтеза R3h** и *транс*-4,4-диметил-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соответствующее галогенированное соединение, которое, используя **Общую Методику 5**, подвергали реакции с фенилбороновой кислотой с получением **ПРИМЕРА 98** и **ПРИМЕРА 99** по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

15 **ПРИМЕР 98:** МСВР рассчитано для $C_{33}H_{37}N_3O_3S$: 555.2556; найдено: 556.2628 [(M+H)⁺ форма].

ПРИМЕР 99: МСВР рассчитано для $C_{33}H_{37}N_3O_3S$: 555.2556; найдено: 556.26149 [(M+H)⁺ форма].

▪ 6-амино-3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 100)

20 Соединение **ПРИМЕРА 94** растворяли в ТФУ и нагревали и перемешивали при 70 °С в течение 2 часов, затем реакционную смесь упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH_4HCO_3 -MeCN, градиент) с получением **ПРИМЕРА 100**. МСВР рассчитано для $C_{26}H_{31}N_5O_3$: 461.2427; найдено: 462.2513 [(M+H)⁺ форма].

25 ▪ N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]тетрагидрофуран-3-карбоксамид (ПРИМЕР 101)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 101**. МСВР рассчитано для $C_{31}H_{37}N_5O_5$: 559.2795; найдено: 560.2874 [(M+H)⁺ форма].

▪ N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-2-(2-оксоиндолин-6-ил)ацетамид (ПРИМЕР 102)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 2-
5 (2-оксоиндолин-6-ил)уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 102**. МСВР рассчитано для $C_{36}H_{38}N_6O_5$: 634.2903; найдено: 635.299 [(M+H)⁺ форма].

▪ 2-гидрокси-N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-
10 *d*]пиримидин-6-ил]циклопентанкарбоксамида (ПРИМЕР 103)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 2-гидроксициклопентан-1-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 103** получали в виде смеси диастереомеров. МСВР рассчитано для $C_{32}H_{39}N_5O_5$: 573.2951; найдено: 574.3039 и 574.3043 [(M+H)⁺ форма].

▪ 2-(3-гидроксифенил)-N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-
15 *d*]пиримидин-6-ил]ацетамид (ПРИМЕР 104)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 3-гидроксифенилуксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 104**.
20 МСВР рассчитано для $C_{34}H_{37}N_5O_5$: 595.2795; найдено: 596.2873 [(M+H)⁺ форма].

▪ 2-(5-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-
d]пиримидин-6-ил]ацетамид (ПРИМЕР 105)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 5-гидроксииндол-3-уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 105**.
25 МСВР рассчитано для $C_{36}H_{38}N_6O_5$: 634.2903; найдено: 635.2982 [(M+H)⁺ форма].

▪ N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-2-тетрагидрофуран-2-илацетамид (ПРИМЕР 106)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 2-(оксолан-2-ил)уксусной кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 106**.
30 МСВР рассчитано для $C_{32}H_{39}N_5O_5$: 573.2951; найдено: 574.3021 [(M+H)⁺ форма].

▪ N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]-4-метоксибензамид (ПРИМЕР 107)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и *n*-анисовой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 107**. МСВР рассчитано для C₃₄H₃₇N₅O₅: 595.2795; найдено: 596.2875 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-(2-амино-2-оксоэтил)сульфанил-N-[3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-4-оксопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]пропанамид (ПРИМЕР 108)

Используя **Общую Методику 6** и исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и 3-[(2-амино-2-оксоэтил)тио]пропановой кислоты в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 108**. МСВР рассчитано для C₃₁H₃₈N₆O₅S: 606.2625; найдено: 607.2704 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(3-пиридилметил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 109)

Соединение **ПРИМЕРА 92** растворяли в абс. ДМФА и добавляли 3-(бромметил)пиридин (1.5 экв.) и Cs₂CO₃ (3 экв.). Раствор нагревали и перемешивали в течение 116 часов, затем продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 0.2 % водный раствор HCOOH-MeCN, градиент) с получением **ПРИМЕРА 109**. МСВР рассчитано для C₃₁H₃₅N₅O₃: 525.274; найдено: 526.2819 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[4-гидрокси-1-(*транс*-2-фенилциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]метил]-7-(3-тиенилметил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 110)

Соединение **ПРИМЕРА 92** растворяли в абс. ДМФА и добавляли 3-(бромметил)тиофен (1.5 экв.) и Cs₂CO₃ (3 экв.). Раствор нагревали и перемешивали в течение 116 часов, затем продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный NH₄HCO₃-MeCN, градиент) с получением **ПРИМЕРА 110**. МСВР рассчитано для C₃₀H₃₄N₄O₃S: 530.2352; найдено: 531.2433 [(M+H)⁺ форма].

▪ 3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 111)

и

5 3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 112)

Используя **Общую Методику 8** и исходя из 7-метил-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R1d** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 111** и **ПРИМЕР 112** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 111: МСВР рассчитано для $C_{26}H_{30}F_2N_4O_3$: 484.2286; найдено: 485.2352 $[(M+H)^+]$ форма].

ПРИМЕР 112: МСВР рассчитано для $C_{26}H_{30}F_2N_4O_3$: 484.2286; найдено: 15 485.2354 $[(M+H)^+]$ форма].

▪ 3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-изопропилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 113)

и

20 3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-изопропилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 114)

Используя **Общую Методику 8** и исходя из соединения **Синтеза R2o** и соединения **Синтеза R1d** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 113** и **ПРИМЕР 114** 25 получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 113: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{34}F_2N_4O_3$: 512.2599; найдено: 513.2683 $[(M+H)^+]$ форма].

ПРИМЕР 114: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{34}F_2N_4O_3$: 512.2599; найдено: 513.2658 $[(M+H)^+]$ форма].

30 ▪ 7-циклопропил-3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 115)

и

7-циклопропил-3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 116)

Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **Синтеза R2p** и соединения **Синтеза R1d** в качестве реагентов, **ПРИМЕР 115** и **ПРИМЕР 116** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 115: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{32}F_2N_4O_3$: 510.2442; найдено: 511.2514 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 116: МСВР рассчитано для $C_{28}H_{32}F_2N_4O_3$: 510.2442; найдено: 511.2509 $[(M+H)^+$ форма].

▪ **3-{[4-гидрокси-1-(*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 1 (ПРИМЕР 117)**

и

3-{[4-гидрокси-1-(*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-7-(4-метоксифенил)-3,7-дигидро-4*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он, энантиомер 2 (ПРИМЕР 118)

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **Синтеза R3b** и *транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, **ПРИМЕР 117** и **ПРИМЕР 118** получали по отдельности с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 117: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_5O_4$: 569.2638; найдено: 570.2717 $[(M+H)^+$ форма].

ПРИМЕР 118: МСВР рассчитано для $C_{31}H_{33}N_5O_4$: 569.2638; найдено: 570.2721 $[(M+H)^+$ форма].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПРИМЕР А: Оценка ингибирования USP7 посредством считывания интенсивностей флуоресценции (FLINT)

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.

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-110 и планшеты считывали каждые 3 минуты в течение 21 минут для измерения высвобождения родамина-110. Считывание интенсивностей флуоресценции (FLINT) выполняли, используя планшет-ридер Biomek Neo (Возбужд. 485 нм, Излуч. 535 нм).

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 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

Цитотоксичность оценивали с помощью МТТ-анализа, проводя исследования на линиях опухолевых клеток множественной миеломы MM1S или мантийноклеточной лимфомы Z138. 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 (Carmichael и др., *Cancer Res.* 1987, 47, 936-942). Результаты выражены в IC₅₀ (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50 %) и представлены в Таблице 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксичными.

**Таблица 1: IC_{50} ингибирования USP7 и цитотоксичности для MM1S
клеток**

Примечание: IC_{50} цитотоксичности для линии опухолевых клеток Z138 подчеркнуты.

ПРИМЕР	IC_{50} (М) USP7 FLINT	IC_{50} (М) МТТ	ПРИМЕР	IC_{50} (М) USP7 FLINT	IC_{50} (М) МТТ
1	9.16E-07	НТ	20	2.93E-08	2.10E-07
2	4.39E-07	НТ	21	2.69E-08	3.40E-09
3	5.30E-07	НТ	22	3.16E-08	9.88E-09
4	4.58E-06	НТ	23	1.72E-08	7.01E-08
5	1.94E-05	НТ	24	2.17E-07	1.46E-07
6	2.80E-05	НТ	26	6.70E-08	НТ
7	6.50E-06	НТ	27	3.15E-08	4.65E-08
8	1.33E-05	НТ	29	6.12E-07	НТ
9	3.59E-08	1.39E-08	30	1.59E-08	1.08E-08
10	4.25E-07	НТ	31	2.76E-06	НТ
11	2.57E-06	НТ	32	3.53E-08	1.58E-08
12	7.11E-08	3.45E-08	33	4.67E-06	НТ
13	1.11E-05	НТ	34	2.31E-08	2.45E-
14	2.71E-08	6.42E-	35	1.35E-05	НТ
15	2.61E-08	8.76E-09	36	7.53E-08	1.26E-07
16	2.97E-06	НТ	37	4.63E-08	8.41E-08
17	3.35E-08	<u>4.21E-09</u>	38	3.99E-07	НТ
18	5.06E-08	6.36E-07	40	8.83E-07	НТ
19	1.43E-08	1.95E-07	41	1.30E-08	7.22E-09
42	1.59E-06	НТ	82	1.01E-05	НТ
43	9.81E-09	3.23E-08	83	6.32E-07	НТ
44	2.75E-06	НТ	84	6.11E-07	НТ
45	8.60E-08	НТ	86	1.25E-07	НТ
46	6.85E-07	НТ	88	3.10E-07	НТ
48	4.13E-07	НТ	90	2.92E-06	НТ
50	5.70E-07	НТ	91	1.37E-07	НТ
51	1.01E-05	НТ	92	1.24E-07	5.23E-07
52	7.18E-08	<u>1.00E-07</u>	93	1.71E-07	НТ

ПРИМЕР	IC ₅₀ (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT	ПРИМЕР	IC ₅₀ (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT
55	1.13E-07	НТ	94	3.51E-07	НТ
56	2.55E-06	НТ	99	2.68E-07	НТ
57	2.84E-05	НТ	100	2.26E-07	НТ
58	2.03E-05	НТ	101	9.96E-08	НТ
59	6.52E-08	НТ	102	1.58E-08	5.39E-06
60	7.25E-07	НТ	103	1.25E-07	НТ
61	7.23E-08	НТ	104	2.17E-08	НТ
62	6.82E-07	НТ	105	1.53E-08	НТ
69	1.05E-05	НТ	106	1.00E-07	НТ
70	9.23E-06	НТ	107	1.02E-07	НТ
71	1.62E-07	НТ	108	7.65E-08	НТ
73	8.38E-08	НТ	109	1.01E-06	НТ
74	2.90E-06	НТ	110	4.50E-07	НТ
75	5.91E-08	<u>3.29E-09</u>	112	4.71E-07	НТ
76	6.64E-06	НТ	113	4.56E-07	НТ
77	5.91E-07	НТ	116	2.05E-07	НТ
78	1.03E-05	НТ	117	3.09E-08	2.64E-08
79	6.01E-08	НТ	118	4.64E-06	НТ
81	7.63E-05	НТ			

НТ: не тестировалось

ПРИМЕР С: Противоопухолевая активность *in vivo*

5 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.

10 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:

$$TGI = \left(1 - \frac{\text{Срединное (DTV в Dx в леч. группе)}}{\text{Срединное (DTV в Dx в контр. группе)}} \right) \times 100 ,$$

5 где:

DTV (дельта объем опухоли) в Dx = (TV в Dx) – (TV при рандомизации в случае каждого животного).

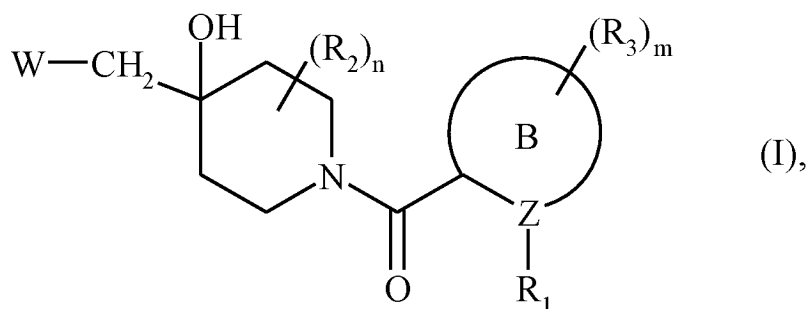
ПРИМЕР D: Фармацевтическая композиция: Таблетки

Соединение, выбранное из Примеров 1 – 118,

10	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
15	Силикагель	1 г
	Гидроксипропилцеллюлоза	2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5 где:

♦ R_1 представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

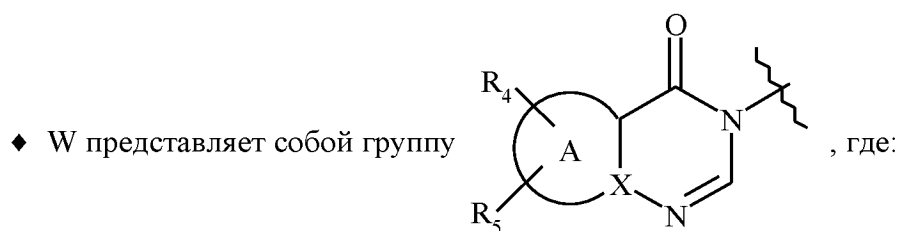
♦ R_2 представляет собой атом водорода или атом галогена,

10 ♦ R_3 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, гидроксильную группу или оксо группу,

♦ n и m , независимо друг от друга, означают целое число, равное 0, 1 или 2,

♦ B представляет собой циклоалкильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо,

15 ♦ Z представляет собой атом углерода или атом азота,



▪ A представляет собой гетероарильное кольцо,

▪ X представляет собой атом углерода или атом азота,

20 ♦ R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, 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, $-Y_1-NR_6R_7$ группу, $-Y_1-OR_6$ группу, линейную или разветвленную галоген(C_1 - C_6)алкильную группу, оксо группу, $-Y_1-Cu_1$ группу, $-Cu_1-R_7$ группу, $-Cu_1-OR_7$ группу или $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$ группу,

▪ R_5 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, циано группу или -гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу,

5 ▪ R_6 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

▪ R_7 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, $-Y_2-Cu_2$ группу или $-Y_2-SR_8$ группу,

▪ Y_1 и Y_2 независимо друг от друга представляют собой связь или линейную или разветвленную (C_1 - C_4)алкиленовую группу,

10 ♦ R_8 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

♦ Cu_1 и Cu_2 независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

15 при этом следует понимать, что:

- "арил" означает фенильную, нафтильную или инданильную группу,

20 - "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,

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

25 - "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,

30 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 - 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, $-C(O)-R'$, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$,

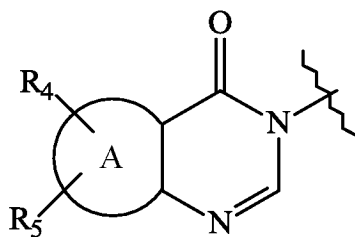
$-C(O)-NR'R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$, галогена, циклопропила и пиридинила, который может быть замещен линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группой,

при этом следует понимать, что R' и R'' , независимо друг от друга, представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксид(C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)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 (C_1-C_6)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 R_4 , R_5 и A являются такими, как определено в пункте 1.

3. Соединения по пункту 1, где R_1 представляет собой фенильную группу, фурильную группу, пиррольную группу, тиенильную группу, имидазольную группу, пиразольную группу, триазольную группу,

оксазолильную группу, тиазолильную группу, пиридиновую группу или пирролидинильную группу.

4. Соединения по пункту 1, где R_2 представляет собой атом водорода или атом фтора.

5. Соединения по пункту 1, где R_3 представляет собой атом водорода, атом фтора, гидроксильную группу, оксо группу или метильную группу.

6. Соединения по пункту 1, где R_4 представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, $-Y_1-NR_6R_7$ группу, $-Y_1-Cu_1$ группу или $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$ группу.

7. Соединения по пункту 1, где R_5 и R_6 представляет собой атом водорода.

8. Соединения по пункту 1, где R_7 представляет собой атом водорода, $-Y_2-Cu_2$ группу или $-Y_2-SR_8$ группу.

9. Соединения по пункту 1, которые представляют собой:

- 3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

- 3-[[4-гидрокси-1-*транс*-2-пиррол-1-илциклогексанкарбонил]-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

- 3-[[4-гидрокси-1-*транс*-1-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбонил]-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

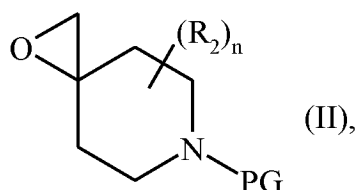
- 3-[[1-*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

- 3-[[1-*транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-фенилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

- 3-[[1-*транс*-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он;

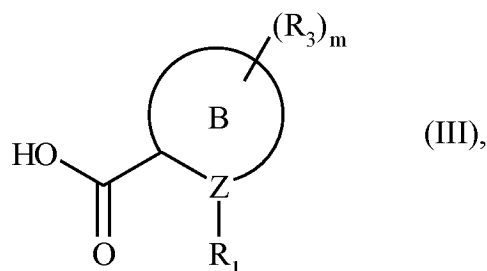
- 3-[[1-[*транс*-4,4-дифтор-2-(3-фурил)циклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-7-(4-метоксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

- 5 **10.** Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):

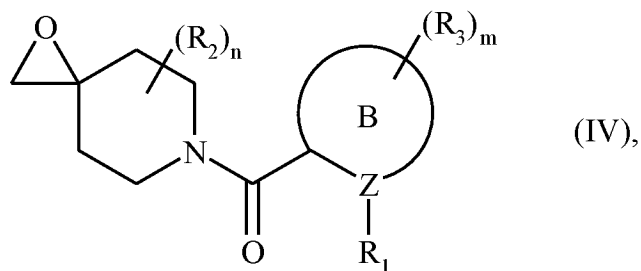


10 где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу аминной функции,

которое, после удаления защитной группы аминной функции, подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



15 где R_1 , R_3 , B, Z и m являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (IV):



где R_1 , R_2 , R_3 , B, Z, m и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) дополнительно подвергают сочетанию с соединением формулы (V):

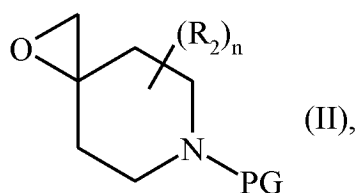


20 где W является таким, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

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

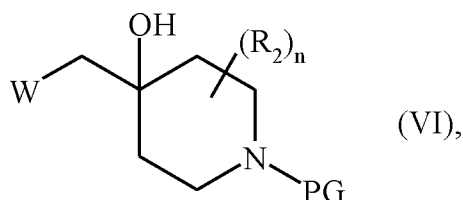
11. Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



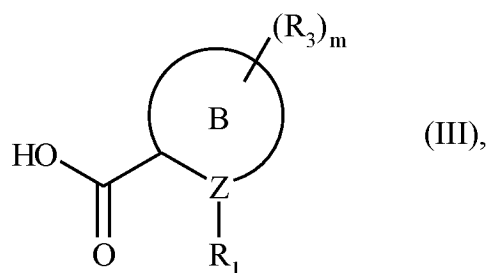
где R_2 и n являются такими, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу аминной функции, которое подвергают сочетанию с соединением формулы (V):



где W является таким, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (VI):



где R_2 , W, PG и n являются такими, как определено выше, которое, после удаления защитной группы аминной функции, дополнительно подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



где R_1 , R_3 , B , Z и m являются такими, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

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

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 9 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

13. Фармацевтическая композиция по пункту 12 для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

14. Фармацевтическая композиция по пункту 13 для применения для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

15. Фармацевтическая композиция по пункту 14 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.

5 **16.** Применение фармацевтической композиции по пункту 12 для изготовления лекарственных средств для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

10 **17.** Применение фармацевтической композиции по пункту 12 для изготовления лекарственных средств для применения для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

15 **18.** Применение фармацевтической композиции по пункту 12 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
20 предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

25 **19.** Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 9 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
30 поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

20. Применение соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 9 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
5 рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

21. Комбинация соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 9 с
10 противоопухолевым средством, выбранным 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.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по пункту 21
15 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

23. Комбинация по пункту 21 для применения для лечения
20 злокачественных заболеваний.

24. Применение комбинации по пункту 21 для изготовления
25 лекарственных средств для применения для лечения злокачественных заболеваний.

25. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 9 для применения
для лечения злокачественных заболеваний, требующих проведения радиотерапии.