

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190150 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.24(22) Дата подачи заявки
2019.07.04(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) АМИНОПИРИМИДОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

(31) 1856218; 19305398.0; 19305667.8

(32) 2018.07.05; 2019.03.28; 2019.05.27

(33) FR; EP; EP

(86) PCT/EP2019/068050

(87) WO 2020/008013 2020.01.09

(71) Заявитель:

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

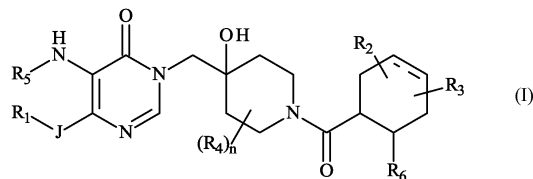
(72) Изобретатель:

Вебер Чаба, Кочи Андраш, Вашаш
Аттила, Кишш Арпад, Мольнар
Балаж (HU), Масьяс Альба, Фиумана
Андреа, Дэвис Николас, Мюррей
Джеймс Брук, Селлье Эмили (GB),
Демарль Дидье, Иваншитц 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 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, J и n являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

A1

202190150

202190150

A1

АМИНОПИРИМИДОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

5

Настоящее изобретение относится к новым аминопиримидонильным 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 20 чрезмерность регуляции субстратов деубиквитиназы.

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.

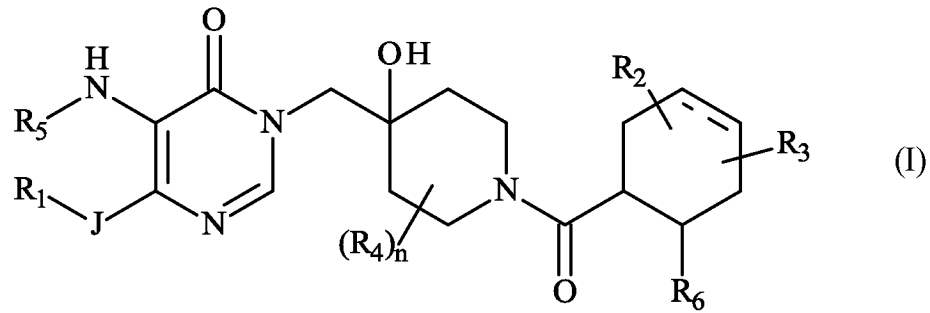
Убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7), также известная как ассоциированная с вирусом герпесом убиквитин-специфическая протеаза (HAUSP), принадлежит к семейству деубиквитинизирующих ферментов. Сообщается, что USP7 стабилизирует многочисленные онкогены, участвующие в выживании и пролиферации посредством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

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; Collieran и др., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 618-623; Wang и др., *EBio Medicine* 2016, 99-112; Wang и др., *PLoS One* 2017, 12, e018977). 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; Gavogy 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) и, в частности, в PCT/GB2017/053175 были раскрыты пиридонильные производные, заявленные в качестве ингибиторов USP7. Однако, в PCT/GB2017/053175 показано, что 5,6-дизамещенные пиридонильные производные обеспечивают соединения с наиболее слабым сродством к USP7. Несмотря на интенсивные исследования в данной области, ингибиторы USP7 в клиническую практику внедрены не были (Kemp и др., *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192; Wu и др., *J. Med. Chem.* 2018, 61, 422-443). Следовательно, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют активность белка USP7.

Помимо того, что соединения настоящего изобретения являются новыми и очень активными в отношении своей цели, 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:

- ◆ J представляет собой атом кислорода или атом серы,
- ◆ R₁ представляет собой циклоалкильную группу,
5 гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ◆ R₂ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу,
- ◆ R₃ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу,
10 циклоалкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арил(C₁-C₆)алкильную группу или гетероарил(C₁-C₆)алкильную группу,
- ◆ R₄ представляет собой атом водорода или атом галогена,
- 15 ◆ R₅ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу или арил(C₁-C₆)алкильную группу,
- ◆ R₆ представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
- 20 ◆ R₇ представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу или -Y₁-OR' группу,
- ◆ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,
- ◆ \equiv означает одинарную связь или двойную связь,
при этом следует понимать, что:
- 25 - "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,

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

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

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, $-Y_2-OR'$, $-Y_2-NR'R''$, $-Y_2-S(O)_m-R'$, оксо (или *N*-оксида, в соответствующих случаях), пентафторсульфида, нитро, $-Y_2-CN$, $-C(O)-R'$, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-Y_2-C(O)-NR'R''$, $-Y_2-NR'-C(O)-R''$, $-Y_2-NR'-C(O)-OR''$, галогена, циклопропила и $-Y_2$ -гетероциклоалкила,

при этом следует понимать, что:

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

$-R'$ 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_2-C_6)алкинильную 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 группу, формильную группу, фенильную группу, бензильную группу, циклопропильную группу, циклопропилметильную группу,

или заместители пары (R' , R'') вместе с атомом азота, несущим их, образуют неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом,

выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

5 - m означает целое число, равное 0, 1 и 2,

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

В предпочтительном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

10 ♦ R₁ представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,

♦ R₂ представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу,

15 ♦ R₃ представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкил-R₇ группу, арильную группу, арил(C₁-C₆)алкильную группу или гетероарил(C₁-C₆)алкильную группу,

♦ R₄ представляет собой атом водорода или атом галогена,

20 ♦ R₅ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу или арил(C₁-C₆)алкильную группу,

♦ R₆ представляет собой арильную группу,

♦ R₇ представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

25 причем арильные и гетероарильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, линейного или разветвленного галоген(C₁-C₆)алкила, -Y₂-OR', -Y₂-NR'R'', пентафторсульфида, -Y₂-CN, -C(O)-R', -C(O)-OR', -Y₂-C(O)-NR'R'', галогена и -Y₂-гетероциклоалкила,

30 при этом следует понимать, что Y₂ является таким, как определено для формулы (I), и R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или

разветвленную гидроксид(C_1-C_6)алкильную группу, формильную группу, фенильную группу, бензильную группу или циклопропильную 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.

10 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.

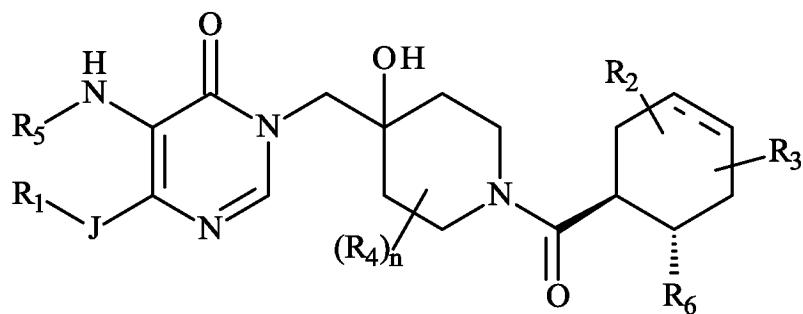
Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

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

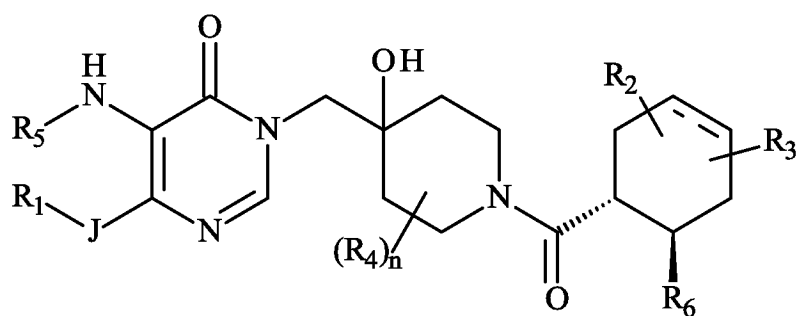
30 Среди циклоалкильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д.

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

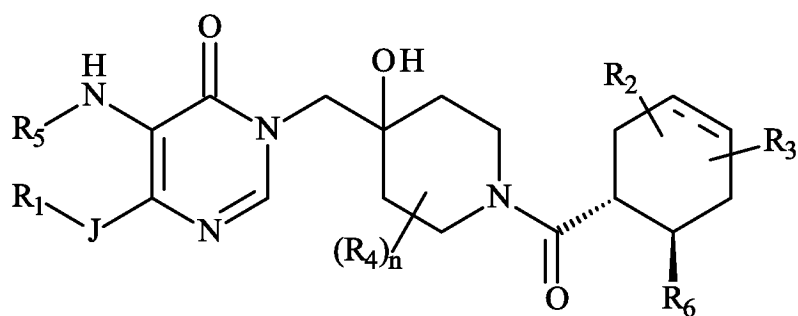
Преимущественно соединения формулы (I) демонстрируют *транс*-конфигурацию, как указано ниже:



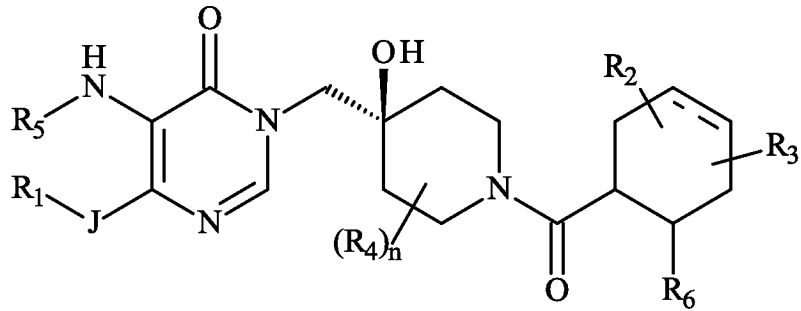
или



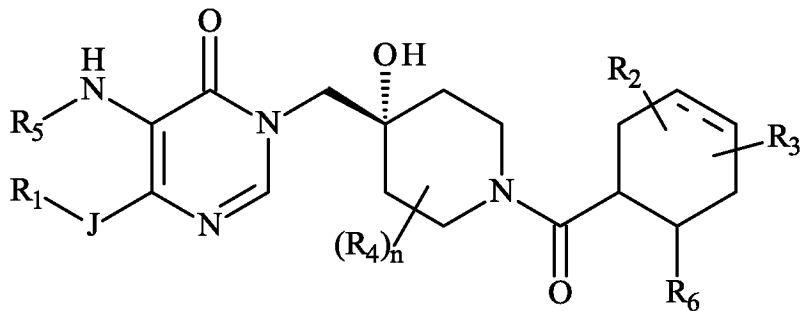
Предпочтительно соединения формулы (I) демонстрируют *транс*-конфигурацию, как указано ниже:



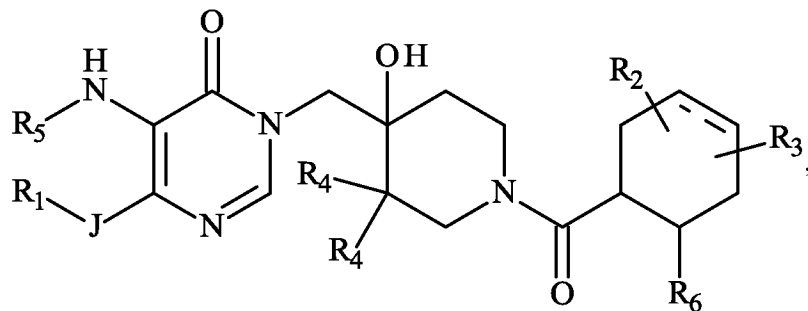
В другом варианте, когда R_4 представляет собой атом галогена и n означает целое число, равное 1 или 2, может быть создан новый асимметрический атом углерода, обеспечивающий два следующих возможных изомера:



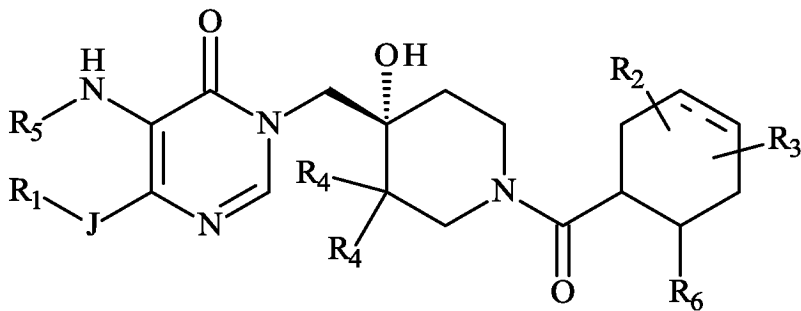
или



Предпочтительно, когда R_4 представляет собой атом галогена и n означает
5 целое число, равное 2, образуя соединение, имеющее следующую формулу:



причем предпочтительный изомер имеет *S*-конфигурацию, как указано
ниже:



10

Предпочтительно, \equiv означает одинарную связь.

J преимущественно представляет собой атом кислорода.

R_1 предпочтительно представляет собой арильную группу или гетероарильную группу. Более предпочтительно R_1 представляет собой фенильную группу, инданильную группу, бензодиоксилильную группу, тетрагидроизохинолильную группу, изоиндолинильную группу, индазолильную группу, тиазолильную группу, пиридилильную группу, пирролопиридинильную группу или пиримидинильную группу. Еще более предпочтительно R_1 представляет собой фенильную группу. В предпочтительном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила; линейного или разветвленного галоген(C_1 - C_6)алкила; $-Y_2-OR'$; $-Y_2-NR'R''$; пентафторсульфида; $-Y_2-CN$; $-C(O)-R'$; $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой линейный или разветвленный (C_1 - C_6)алкил; $-Y_2-C(O)-NR'R''$; галогена; и $-Y_2$ -гетероциклоалкила. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R_1 представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, линейного или разветвленного галоген(C_1 - C_6)алкила, $-Y_2-OR'$, $-Y_2-NR'R''$, $-Y_2-CN$, $-C(O)-R'$, галогена и $-Y_2$ -гетероциклоалкила. Более преимущественно R_1 представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из $-Y_2-OR'$, $-Y_2-NR'R''$, галогена, пирролидинила, $-Y_2$ -пиперидинила и $-Y_2$ -морфолинила. Еще более преимущественно R_1 представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из гидрокси, метокси, $-Y_2-NR'R''$, фтора, хлора, пирролидинила и пиперидинила.

R_2 предпочтительно представляет собой атом галогена, гидрокси группу или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкокси группу. Более предпочтительно R_2 представляет собой атом фтора, гидрокси группу или метокси группу. Еще более предпочтительно R_2 представляет собой атом фтора.

R_3 предпочтительно представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинил- R_7 группу, арильную группу, арил(C_1 - C_6)алкильную группу или гетероарил(C_1 - C_6)алкильную группу. Более предпочтительно R_3 представляет собой атом фтора; фенильную группу; бензильную группу; $-C\equiv CH$ группу; $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу; или гетероарил(C_1 - C_6)алкильную группу, где

гетероарильное кольцо выбирают из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, тиазолила или имидазолила. Еще более предпочтительно R_3 представляет собой атом фтора; фенильную группу; бензильную группу; $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу; или гетероарил(C_1-C_6)алкильную группу, где гетероарильное кольцо выбирают из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, тиазолила или имидазолила. В другом предпочтительном варианте осуществления, R_3 представляет собой атом фтора. В другом предпочтительном варианте осуществления, R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой циклопропильную группу, фенильную группу, имидазолильную группу, пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления, R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из имидазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила. В другом предпочтительном варианте осуществления, R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу.

Преимущественно R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы. Более преимущественно R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы, и R_2 и R_3 представляют собой атом фтора (такой фрагмент называют также группой гем-дифтор).

В другом предпочтительном варианте осуществления, R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы, где R_2 представляет собой атом галогена или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, и R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из имидазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила.

Более предпочтительно R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы, где R_2 представляет собой атом галогена, более предпочтительно атом фтора, и R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой пиридинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу.

В другом предпочтительном варианте осуществления, R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы, где R_2 представляет собой линейную или

разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, более предпочтительно метокси группу, и R₃ представляет собой -C≡C-R₇ группу, где R₇ представляет собой пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу.

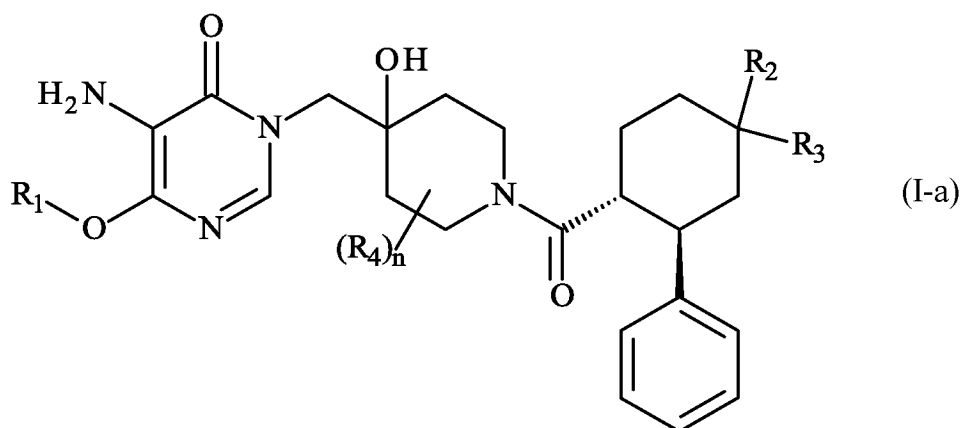
5 Преимущественно R₄ представляет собой атом водорода или атом фтора. Более предпочтительно R₄ представляет собой атом водорода. В другом варианте, когда R₄ представляет собой атом фтора и n равно 2, оба атома фтора предпочтительно представляют собой группу гем-дифтор.

Предпочтительно R₅ представляет собой атом водорода.

10 R₆ предпочтительно представляет собой арильную группу или гетероарильную группу, выбранную из пиридина, тиенила, оксазолила, пиразолила, тиазолила или фурила. Более предпочтительно R₆ представляет собой арильную группу, еще более предпочтительно, фенильную группу.

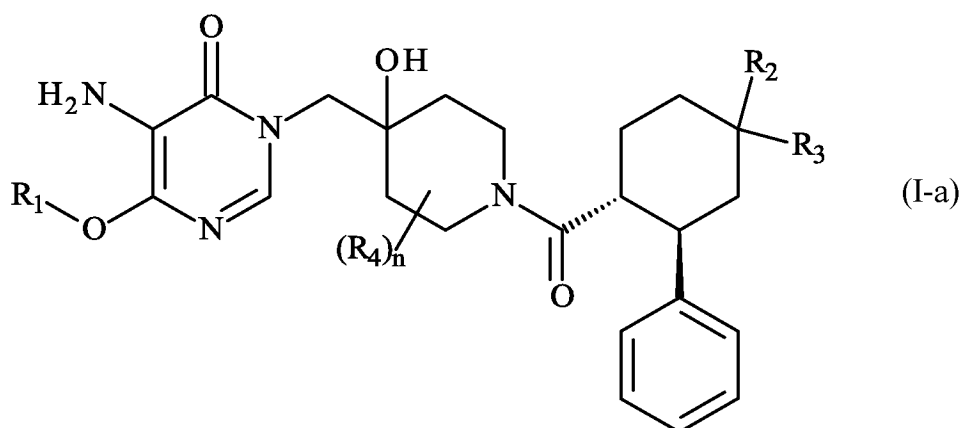
R₇ предпочтительно представляет собой циклоалкильную группу, арильную
15 группу или гетероарильную группу. Более предпочтительно R₇ представляет собой циклопропильную группу, фенильную группу, имидазолильную группу, пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу. Еще более предпочтительно R₇ представляет собой
20 имидазолильную группу, пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу. Более преимущественно R₇ представляет собой пиридинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу или пиридазинильную группу. В другом предпочтительном варианте осуществления, R₇ представляет собой
25 циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из атом галогена, линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкокси группы или amino группы. Более предпочтительно R₇ представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из атома фтора, метильной
30 группы, метокси группы или amino группы.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-a)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-a)

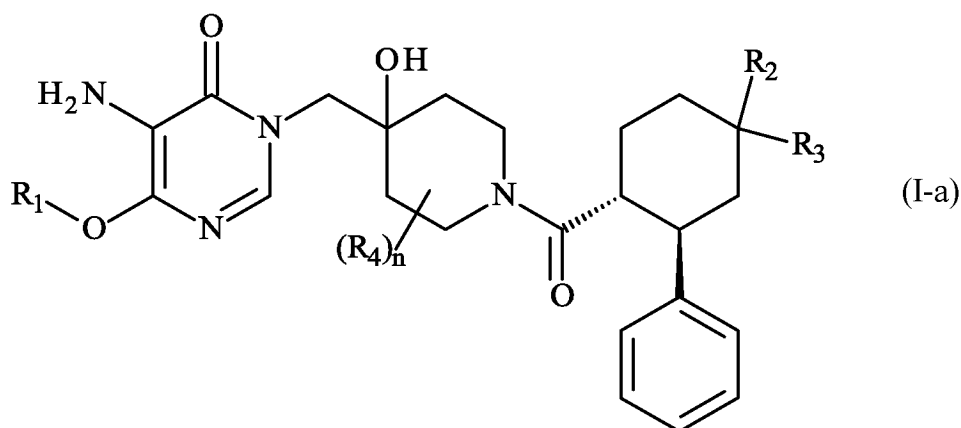


5

где R_1 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена 1 - 2 группами, выбранными линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, линейного или разветвленного галоген(C_1 - C_6)алкила, $-Y_2-OR'$, $-Y_2-NR'R''$, пентафторсульфида, $-Y_2-CN$, $-C(O)-R'$, $-C(O)-OR'$, где R' представляет собой линейный или разветвленный (C_1 - C_6)алкил, $-Y_2-C(O)-NR'R''$, галогена и $-Y_2$ -гетероциклоалкила, и R_2 , R_3 , R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I).

10

В более предпочтительном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-a)



где R_1 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена 1 - 2 группами, выбранными из $-Y_2-OR'$, $-Y_2-NR'R''$, галогена, пирролидинила, $-Y_2$ -пиперидинила и $-Y_2$ -морфолинила, и R_2 , R_3 , R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I).

Среди предпочтительных соединений изобретения могут быть упомянуты:

- 5-амино-3-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(3-гидрокси-5-метоксифеноксипиримидин-4-он;

10 - 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(пирролидин-2-ил)феноксипиримидин-4(3*H*)-он;

15 - 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(2-пиперидил)феноксипиримидин-4-он;

20 - 5-амино-6-[4-(1-аминоэтил)феноксипиримидин-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-[4-(аминометил)феноксипиримидин-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он;

25 - 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-{4-[(метиламино)метил]феноксипиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-[3-(аминометил)фенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3H)-он;
- 5 - 5-амино-3-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(3-гидроксифенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-[4-(аминометил)-3-фторфенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3H)-он;
- 10 - 5-амино-6-[4-(аминометил)-3-хлорфенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3H)-он;
- 5-амино-6-{4-[(*трет*-бутиламино)метил]фенокси}-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3H)-он;
- 15 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-({(4S)-1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3H)-он;
- 5-амино-3-({(4S)-1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3H)-он;
- 20 - 5-амино-3-({(4S)-1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3H)-он;
- 5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[4-(пиперидин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он;
- 25 - 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

5 - 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

10 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он;

15 - 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он;

20 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

25 - 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

30 - 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

5 - 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)пиримидин-4-он;

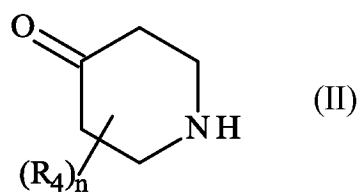
- 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

10 - 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

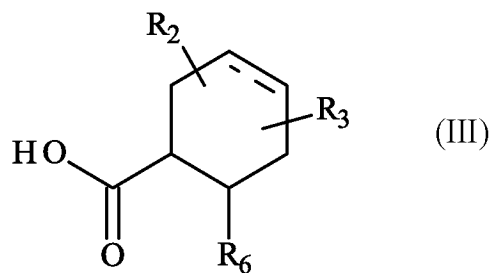
15 - 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он.

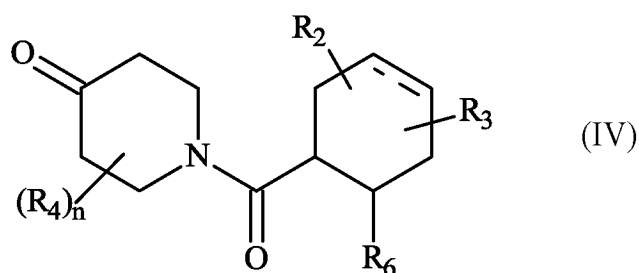
20 Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



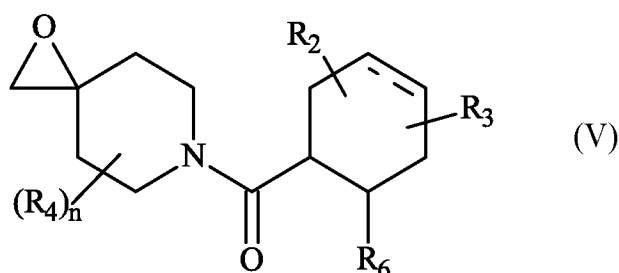
25 где R₄ и n являются такими, как определено для формулы (I), которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R_2 , R_3 и R_6 являются такими, как определено для формулы (I),
с получением соединения формулы (IV)

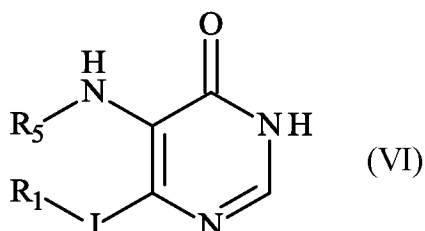


5 где R_2 , R_3 , R_4 , R_6 и n являются такими, как определено выше,
соединение формулы (IV) далее превращают в соединение формулы (V)



где R_2 , R_3 , R_4 , R_6 и n являются такими, как определено выше,
соединение формулы (V) далее подвергают сочетанию с соединением

10 формулы (VI)

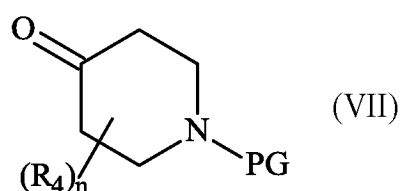


где R_1 , R_5 и J являются такими, как определено для формулы (I),
с получением соединения формулы (I), которое затем можно очистить в
соответствии с обычными методиками разделения, которое превращают, при

необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и которое необязательно разделяют на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

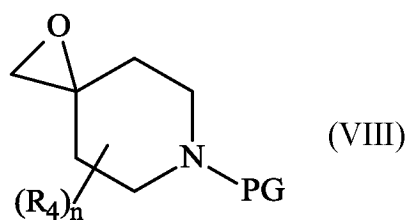
при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидрокси, amino...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

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

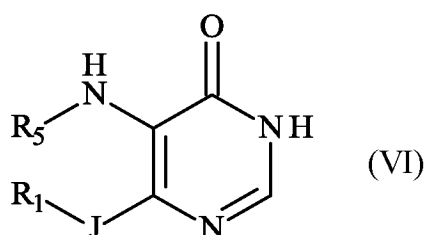


где R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I) и PG представляет собой защитную группу аминной функции,

которое дополнительно превращают в соединение формулы (VIII)

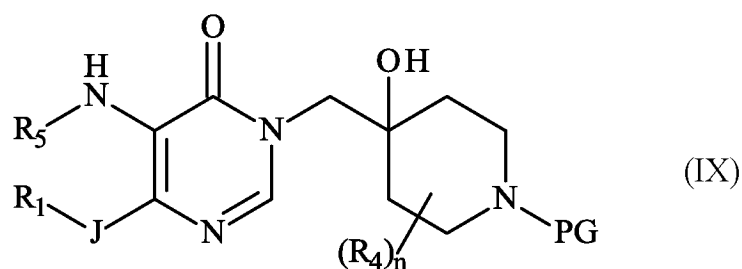


где R_4 , PG и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (VIII) подвергают сочетанию с соединением формулы (VI)

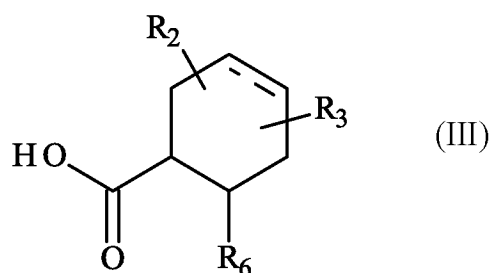


20

где R_1 , R_5 и J являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (IX)



где R_1 , R_4 , R_5 , J , PG и n являются такими, как определено для формулы (I), которое, после удаления защитной группы аминной функции, далее подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



5

где R_2 , R_3 и R_6 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 (гидрокси, amino...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

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

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

Среди намеченных 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. В частности, такие фармацевтические композиции интересны для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств, в частности, для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы. Предпочтительно, такие фармацевтические композиции можно применять 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.

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.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением включают один или несколько наполнителей или носителей, выбранных из разбавителей, смазывающих веществ, связующих, разрыхляющих средств, стабилизаторов,

консервантов, абсорбентов, красителей, подсластителей, ароматизирующих веществ и т.д.

В качестве неограничивающего примера могут быть упомянуты:

- ♦ *как разбавители:* лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,
- ♦ *как смазывающие вещества:* диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее магниевые и кальциевые соли, полиэтиленгликоль,
- ♦ *как связующие:* силикат магния-алюминия, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,
- ♦ *как разрыхлители:* агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

Дозировка варьируется в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы терапевтического показания или каких-либо сопутствующих лечений и находится в диапазоне от 0.01 мг до 1 г в 24 часа за одно или несколько введений.

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

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.

Соединения формулы (I) для лечения злокачественного новообразования можно также применять в комбинации с радиотерапией.

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

Общие методики для Синтезов R2a-R2ce, R3a-R3ce, R4a-R4ce, R5a-R5l и ПРИМЕРОВ 1 - 90 и 104 - 121

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 ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно заполненными силикагелевыми картриджами (RediSep[®] Rf Gold High Performance).

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

Нагревание микроволновым излучением выполняли в приборе Anton Parr MonoWave или SEM Discover[®].

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

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 x 3.00 мм в.д. колонка при 23 °С и при скорости потока 1 мл x 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 x 4.6 мм в.д. колонка при 40 °С и при скорости потока 1 мл x 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 измерения выполняли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, используя ДМСО-d₆ или CDCl₃ в качестве растворителя. Данные ¹Н ЯМР представлены 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), qn (квинтет), sept (септет), m (мультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbrs (очень широкий синглет), br. (широкий синглет или дублет), 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, комбинируемую с масс-спектрометрией низкого разрешения, выполняли на газовом хроматографе Agilent 6850 и масс-спектрометре Agilent 5975С, используя 15 м x 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 x 0.25 мм, и 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.

Названия по номенклатуре IUPAC генерировали, используя ACD/Name 2015 Pack 2 (версия файла N20E41, сборка 75170, 19 дек. 2014) или используя функциональную возможность 'Structure to Name' в рамках Accelrys Draw 4.2.

Перечень сокращений

	Сокращение	Обозначение
15	абс.	абсолютный
	водн.	водный
	Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	конц.	концентрированный
	DAST	трифторид диэтиламиносеры
20	DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДХМ	метиленхлорид
	DEE	диэтиловый эфир
	DIPO	диизопропилоксид
	DMAP	4-диметиламинопиридин
25	DMФА	диметилформаид
	DMCO	диметилсульфоксид
	ЕЕО	этилэтаноат
	экв.	эквивалент
	Et ₃ N.3HF	тригидрофторид триэтиламина
30	EtOAc	этилацетат
	НАТУ	гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния

	НВТУ	гексафторфосфат 3-[бис(диметиламино)метилюмил]- 3 <i>H</i> -бензотриазол-1-оксида
	ЖХ	жидкостная хроматография
	MeCN	ацетонитрил
5	MeOH	метанол
	MSM	метилсульфинилметан
	MTBE	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
	к.т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
10	TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
	TФУ	трифторуксусная кислота
	TCEP	трис(2-карбоксиэтил)фосфин
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TMSCl	триметилсилил хлорид
15	TMSOTf	триметилсилил трифлат
	XtalFluor-E [®]	тетрафторборат (диэтиламино)дифторсульфония
	XtalFluor-M [®]	тетрафторборат дифтор(морфолино)сульфония

Общая методика 1

20 4-Хлор-6-метокси-5-нитропиримидин (соединение **Синтеза R1a**; 1.0 экв.), подходящий фенол (1.2 экв.) и карбонат калия (1.2 экв.) растворяли в ацетонитриле. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С до завершения превращения и затем к смеси добавляли воду. MeCN упаривали. Остаток экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄ и
25 упаривали при пониженном давлении с получением **R2a-R2ce**.

Общая методика 2

30 В автоклав загружали **R2a-R2ce** (1.0 экв.), никелевый катализатор Ренея (10 мас./мас.%) и 1,4-диоксан и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор

NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **R3a-R3ce**.

Общая методика 3

5 **R2a-R2ce** (1.0 экв.) и дигидрат хлорида олова(II) (3.5 экв.) растворяли в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали до завершения превращения при к.т. Затем добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 и EtOAc, суспензию фильтровали через целит, промывали с помощью EtOAc и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Целит промывали смесью ДХМ-МеОН.
10 Органическую фазу упаривали с получением **R3a-R3ce**.

Общая методика 4

R3a-R3ce (1.0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане и затем добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту (3.0-5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали
15 при 95 °С до завершения превращения и затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **R4a-R4ce**.

Общая методика 5

R4a-R4ce (1.0 экв.), **R5a-R5I** (1.0 экв.) и карбонат калия (3.0 экв.)
20 растворяли в N,N-диметилформамиде. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С до завершения превращения. Реакционную смесь непосредственно вводили через шприцевой фильтр в колонку для препаративной ВЭЖХ (C-18 Gemini-NX 5 мкм колонка, 5 мМ NH_4HCO_3 водный раствор – MeCN, градиент 5-90 %). Фракции собирали, концентрировали при пониженном давлении и затем
25 сушили в вакууме при 50 °С в течение ночи.

Общая методика 6: Вос-защита

Подходящий амин (1.0 экв.), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв.) и гидрокарбонат натрия (2.0 экв.) растворяли в ТГФ и воде (1:1).
30 Реакционную смесь перемешивали при к.т. до завершения превращения. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили на MgSO_4 и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением подходящего Вос-защищенного амина.

Общая методика 7: Снятие Вос-защиты

Подходящий Вос-защищенный амин (1.0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане и добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С до завершения превращения и затем растворители упаривали при пониженном давлении с получением подходящего аминного производного.

Общая методика 8*Стадия 1:*

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.

15

Стадия 2:

Раствор соответствующего (*E*)-4-(арил)бут-3-ен-2-она (2.1 экв.), полученного на Стадии 1 выше, триэтиламина (1.5 экв.) и абс. ДХМ охлаждали до -20 °С 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.

20

Стадия 3:

Соответствующий (*E*)-((4-(арил)бута-1,3-диен-2-ил)окси)триметилсилан (1.0 экв.), полученный на Стадии 2 выше, и этилакрилат (2.0 экв.) растворяли в абс. толуоле. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 1-2 дней. 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 соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄ и затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-

30

хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего этил 2-(арил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата.

Стадия 4:

5 Высушенную в сушильном шкафу колбу инертизировали, затем заполняли этил 2-(арил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилатом (1.0 экв.), полученным на Стадии 3 выше, и абс. ДХМ (с = 0.05M). Раствор охлаждали до 10 °С и по каплям добавляли DAST (5.0 экв.). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 25 °С. Реакционную смесь гасили водн.
10 раствором NaHCO₃ (25 мл), и смесь два раза промывали водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄ и затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:ЕЕО) с получением соответствующего этил 4,4-дифтор-2-(арил)циклогексан-1-карбоксилата.

15

Стадия 5:

Соответствующий сложный эфир, полученный на Стадии 4 выше, растворяли в смеси этанола и воды (5:1, об./об) и добавляли гидрат гидроксида лития (2.0-3.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 44-435
20 часов.

Выделение продукта реакции, методика 1:

Реакционную смесь частично упаривали до воды и выделяли в виде литиевой соли.

25

Выделение продукта реакции, методика 2:

Реакционную смесь упаривали до воды, затем добавляли 1 н. HCl. Полученное твердое вещество отфильтровывали.

30

Выделение продукта реакции, методика 3:

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

Стадия 6:

Подходящий гидрат гидрохлорида 4-пиперидона, НВТУ (1.6 экв.), 2-арил-4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (1.0 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (5.0 экв.) растворяли в MeCN (50 мл) и перемешивали до
 5 завершения превращения. После упаривания, остаток растворяли в ДХМ и полученный раствор промывали 1 н. раствором NaOH и затем 1 н. раствором HCl, и затем водой. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали. Добавляли DPO и наблюдали образование соединения в виде твердого вещества, которое
 10 отфильтровывали с получением подходящего 1-(2-арил-4,4-дифторциклогексанкарбонил)пиперидин-4-она.

Стадия 7:

1-(2-Арил-4,4-дифторциклогексанкарбонил)пиперидин-4-он (1.0 экв.) и йодид триметилсульфония (5.0 экв.) загружали в круглодонную колбу и
 15 растворяли/суспендировали в MeCN и МТВЕ (1:1). NaOH (2.5 экв.) растворяли в воде и полученный раствор добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь
 20 фильтровали через целит и промывали с помощью МТВЕ. К раствору добавляли воду, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и после фильтрации упаривали с получением подходящего (2-арил-4,4-дифторциклогексил)-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанона.

Синтез R2a: 6-метокси-5-нитро-4-фенокси-1,6-дигидропиримидин

25 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2a**.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (tm, 1H), 7.27 (dm, 2H), 4.1 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.7, 152, 130.4, 126.8,
 30 122.1, 56.6.

Синтез R2b: 4-(2-фторфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **2-фторфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2b**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8FN_3O_4$: 265.0499; найдено: 265.04976 (M^+ форма).

5 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.6, 160.3, 158.8, 153.9, 138.8, 128.8, 126, 124.5, 117.4, 56.8.

10 **Синтез R2c: 4-метокси-6-(4-метоксифенокси)пиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-метоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2c**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_3$: 247.0957; найдено: 248.10318 ($(M+H)^+$ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.72 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.7, 156.5, 155.4, 147.3, 142.9, 122.8, 116.7, 114.9.

20 **Синтез R2d: 4-метокси-6-(3-метоксифенокси)-5-нитропиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-метоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2d**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_5$: 277.0699; найдено: 278.0773 ($(M+H)^+$ форма).

25 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.9 (dm, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.83 (dm, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.1, 160.9, 158.7, 152.2, 130.7, 114, 112.7, 108.

Синтез R2e: 4-(4-фторфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

30 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-фторфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2e**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8FN_3O_4$: 265.0499; найдено: 265.04956 (M^+ форма).

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.1 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.6, 158.6, 124.1, 117, 56.7.

Синтез R2f: 4-(3-фторфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-фторфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2f**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₈FN₃O₄: 265.0499; найдено: 266.05704 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163, 162.5, 158.7, 152.8, 131.6, 118.4, 113.9, 110.3, 56.7.

Синтез R2g: 4-(3,5-диметоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3,5-диметоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2g**. МСВР: рассчитано для C₁₃H₁₃N₃O₆: 307.0804; найдено: 308.0882 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.74 (s, 6H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.5, 161.1, 158.7, 153.6, 121, 100.6, 98.9, 56.6, 56.1.

Синтез R2h: 4-(3,5-дифторфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3,5-дифторфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2h**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₇F₂N₃O₄: 283.0405; найдено: 284.0477 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 4.12 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163, 162.6, 160.5, 158.7, 153.3, 121, 107, 102.8, 56.8.

Синтез R2j: 4-(4-хлорфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-хлорфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2j**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₈ClN₃O₄: 281.0203; найдено: 281.01978 (M⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.1 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 161, 158.7, 150.7, 131, 130.3, 124.1, 56.7.

5

Синтез R2k: 4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-хлор-3-метоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2k**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$: 311.0309; найдено: 312.038 ((M+H)⁺ форма).

10

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161, 158.7, 155.8, 151.6, 130.7, 119, 114.9, 107.7, 57, 56.7.

15

Синтез R2l: 4-(3-хлорфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-хлорфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2l**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$: 281.0203; найдено: 282.0276 ((M+H)⁺ форма).

20

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.42 (dm, 1H), 7.29 (dm, 1H), 4.11 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 152.6, 134.1, 131.7, 127, 122.6, 121.1, 56.7.

25

Синтез R2n: 4-(1,3-бензодиоксол-5-илокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **1,3-бензодиоксол-5-ола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2n**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$: 291.0491; найдено: 292.057 ((M+H)⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.3, 161.4, 158.6, 148.9, 148.3, 146.1, 120.8, 114.5, 108.6, 104.4, 102.4, 56.6.

Синтез R2o: 3-метокси-5-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **5-метоксибензол-1,3-диола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2o**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_6$: 293.0648; найдено: 294.0718 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9.86 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 6.29/6.28/6.21 (t+t+t, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.3, 161.5, 161, 159.6/153.4, 158.7, 101.8/99.8/99, 56.6, 55.8.

Синтез R2p: 4-(4-фтор-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-фтор-3-метоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2p**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}FN_3O_5$: 295.0605; найдено: 296.0675 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.1, 116.8, 113.8, 108.5, 56.9, 56.9.

Синтез R2r: 4-метокси-5-нитро-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(трифторметокси)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2r**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8F_3N_3O_5$: 331.0416; найдено: 332.0488 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.5, 160.8, 158.7, 152.6, 149.2, 131.8, 121.5, 121.4, 120.1, 119.4, 115.8, 56.7.

Синтез R2s: 4-метокси-6-(3-метилфенокси)-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **m-крезола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2s**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_4$: 261.075; найдено: 262.0825 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.14 (dm, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.05 (dm, 1H), 4.1 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.3, 161.1, 158.7, 140.2, 130, 127.5, 122.4, 121, 119, 56.6, 21.2.

10 **Синтез R2t: 4-(3-бромфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-бромфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2t**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8BrN_3O_4$: 324.9698; найдено: 325.9771 ((M+H)⁺ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (dm, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (dm, 1H), 4.11 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 1600.9, 162.5, 158.7, 132, 129.9, 125.4, 121.4, 120.9, 56.7.

20 **Синтез R2u: 4-метокси-5-нитро-6-[3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси]пиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2u**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8F_5N_3O_4S$: 373.0156; найдено: 374.022 ((M+H)⁺ форма).

25 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.6, 160.9, 158.6, 151.7, 131.3, 126.8, 120.6, 56.7.

^{19}F -ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 86, 64.2.

30 **Синтез R2v: 4-метокси-5-нитро-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(трифторметил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза**

R2v. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8F_3N_3O_4$: 315.0467; найдено: 316.0545 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

5 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 152.2, 131.7, 131, 126.6, 124, 123.7, 119.5, 56.7.

Синтез R2w: [4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]метанол

10 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-(гидроксиметил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2w**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_5$: 277.0699; найдено: 278.0764 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.11 (s, 3H).

15 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.3, 158.6, 150.5, 141.2, 128.4, 121.7, 120.9, 62.7, 56.6.

Синтез R2z: 4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензонитрил

20 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-гидроксибензонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2z**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8N_4O_4$: 272.0546; найдено: 273.0621 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.12 (s, 3H).

25 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.6, 160.6, 158.7, 155.4, 134.9, 123.5, 118.8, 109.9, 56.8.

Синтез R2aa: 3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензонитрил

30 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-гидроксибензонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2aa**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_8N_4O_4$: 272.0546; найдено: 272.05401 (M⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.6, 160.7, 158.7, 152, 131.8, 130.9, 127.7, 126.1, 118.2, 113, 56.8.

5 **Синтез R2ab: трет-бутил 7-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)окси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **трет-бутил 7-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ab**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$: 402.1539; найдено: 425.1421 ((M+Na)⁺ форма).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.51 (brs, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.7, 154.1, 150.2, 135.7, 133.3, 130.6, 120.2, 119.6, 79.5, 56.6, 45.4, 41.5, 28.6, 28.2.

15 **Синтез R2ac: метил 3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензоат**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **метил 3-гидроксибензоата** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ac**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$: 305.0648; найдено: 306.0714 ((M+H)⁺ форма).

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 165.7, 162.5, 161, 158.6, 152, 131.9, 131, 127.6, 127.2, 122.8, 121, 56.7, 52.9.

25 **Синтез R2ad: [3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]метанол**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(гидроксиметил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ad**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$: 277.0699; найдено: 278.077 ((M+H)⁺ форма).

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.33 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.11 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.2, 158.7, 152, 145.5, 130, 124.6, 121, 120.3, 119.7, 62.7, 56.6.

Синтез R2ae: **3-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропан-1-ол**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-(3-гидроксипропил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ae**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{15}N_3O_5$: 305.1012; найдено: 306.1082 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.29 (dm, 2H), 7.17 (dm, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.74 (quin, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.3, 161.2, 158.6, 149.9, 140.8, 130.1, 121.8, 60.4, 56.6, 34.7, 31.5.

Синтез R2af: 4-метокси-5-нитро-6-фенилсульфанилпиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **тиофенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2af**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9N_3O_3S$: 263.0365; найдено: 264.0434 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 7.63-7.44 (m, 5H), 4.07 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 165.4, 161.9, 158.3, 127.5, 56.4.

Синтез R2ag: трет-бутил 6-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)окси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **трет-бутил 6-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ag**. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{22}N_4O_6$: 402.1539; найдено: 347.0988 ((M+H-tBu)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.52 (brs, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.6, 128.2, 121.8, 119.9, 56.6, 45.3, 41, 28.6, 28.6.

Синтез R2ah: *трет*-бутил 5-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксиизоиндолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 5-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ah**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₂₀N₄O₆: 388.1383; найдено: 333.0826 ((M+H-tBu)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.41/7.4 (d, 1H), 7.26/7.24 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.63-4.55 (brs, 4H), 4.1 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 124.6, 121.3, 116.7, 56.6, 28.6.

10

Синтез R2ai: 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенокси]этанол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 4-(2-гидроксиэтокси)фенола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ai**. МСВР: рассчитано для C₁₃H₁₃N₃O₆: 307.0804; найдено: 308.088 ((M+H)⁺ форма).

15

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.57 (s, 1H), 7.17 (dm, 2H), 7 (dm, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.09 (s, 3H), 4 (t, 2H), 3.72 (q, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.3, 161.4, 158.6, 145.2, 145.2, 123, 115.7, 70.4, 60, 56.6.

20

Синтез R2aj: *трет*-бутил 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пирролидин-1-карбоксилат

Гидробромид 4-пирролидин-2-илфенола (1:1) (1 г, 4.0962 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 6.1443 ммоль) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв., 16.385 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). После сушки соевым раствором и MgSO₄ органический слой упаривали. Остаток промывали диизопропиловым эфиром и соединение в виде твердого вещества отфильтровывали с получением *трет*-бутил 2-(4-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде сырого продукта.

25

30

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 2-(4-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата в качестве

реагентов, получали соединение **Синтеза R2aj**. МСВР: рассчитано для $C_{20}H_{24}N_4O_6$: 416.1696; найдено: 439.1581 ((M+Na)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.56 (s, 1H), 7.226 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 4.8 (brm, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.32/1.75 (m+m, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.26 (brs, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.5, 127.3, 121.5, 60.6, 56.5, 47.4, 35.7, 28.5, 23.4.

Синтез R2al: 6-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)окси-1H-индазол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **1H-индазол-6-ола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2al**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_9N_5O_4$: 287.0655; найдено: 288.0729 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.21 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.4, 158.7, 150.4, 140.3, 134.2, 122.2, 121.6, 115.7, 103.1, 56.6.

Синтез R2am: 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этанол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-(2-гидроксиэтил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2am**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{13}N_3O_5$: 291.0855; найдено: 292.093 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.3 (dm, 2H), 7.15 (dm, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.74 (t, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.3, 161.2, 158.6, 150.2, 138.3, 130.7, 121.6, 62.4, 56.6, 38.7.

Синтез R2an: 4-метокси-5-нитро-6-[4-(2,2,2-трифторэтил)фенокси]пиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-(2,2,2-трифторэтил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2an**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}F_3N_3O_4$: 329.0623; найдено: 330.0707 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.71 (q, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.7, 132.3, 126.8, 122.2, 38.2.

5 **Синтез R2ао:** **4-[4-(2,2-дифторэтил)фенокси]-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1а** и **4-(2,2-дифторэтил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ао**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 311.0717; найдено: 312.0786 ((M+H)⁺форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.4 (dm, 2H), 7.25 (dm, 2H), 6.28 (tt, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.22 (td, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.6, 151.1, 131.8, 131.4, 122.1, 117.4, 58.6, 39.4.

15 **Синтез R2ар:** **4-[4-(2-фторэтил)фенокси]-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1а** и **4-(2-фторэтил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ар**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_4$: 293.0812; найдено: 294.0883 ((M+H)⁺форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.37 (dm, 2H), 7.21 (dm, 2H), 4.66 (dt, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.01 (dt, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.2, 158.6, 150.6, 136.1, 130.8, 121.9, 120.9, 84.3, 56.6, 35.9

25 **Синтез R2ақ:** **4-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси]-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1а** и **4-фтор-3-(трифторметокси)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ақ**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$: 349.0322; найдено: 350.0392 ((M+H)⁺форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.75 (dm, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.46 (dm, 1H), 4.11 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 152.2, 147.7, 135.7, 123.5, 118.9, 118.7, 56.7.

Синтез R2as: 4-(4-хлор-3-этилфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

5 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-хлор-3-этилфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2as**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 309.0516; найдено: 310.0589 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 10 7.2 (dd, 1H), 4.1 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 1.17 (t, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 161.7, 161, 158.7, 150.8, 143.4, 130.8, 130.6, 123.3, 121.5, 56.7, 26.6, 14.1.

Синтез R2at: 4-(3-бензилоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

15 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-бензилоксифенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2at**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$: 353.1012; найдено: 354.1084 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.48-7.3 (m, 5H), 7.37 (t, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.98 (dm, 1H), 6.85 (dm, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (s, 3H).

20 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.7, 130.8, 114.2, 113.5, 108.8, 70, 56.6.

Синтез R2au: 4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензальдегид

25 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-гидроксибензальдегида** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2au**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$: 275.0542; найдено: 276.0612 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 10.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (dm, 2H), 7.53 (dm, 2H), 4.12 (s, 3H).

30 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 192.4, 162.6, 160.7, 158.7, 156.4, 134.7, 131.9, 122.9, 121.2, 56.7.

Синтез R2av: *трет*-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]карбамат

Гидрохлорид 4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]фенола (850 мг, 3.7345 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 5.6017 ммоль) и гидрокарбонат натрия (2.0 экв., 7.4689 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Органический слой упаривали после сушки соевым раствором и MgSO₄ с получением *трет*-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2av**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₁₉F₃N₄O₆: 444.1257; найдено: 462.1587 ((M+NH₄)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.91/8.6 (s, 1H), 8.42/8.4 (d, 1H), 7.7/7.62 (dm, 2H), 7.35/7.24 (dm, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.12/4.11 (s, 3H), 1.41/1.4 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.5, 161, 159.1/158.6, 152.2, 132.1, 130.6/130.3, 122.2/122.1, 79.9, 57.1/56.7, 55, 28.5.

Синтез R2aw: *трет*-бутил N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]карбамат

Гидрохлорид 4-[(1S)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]фенола (960 мг, 4.2177 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 6.3266 ммоль) и гидрокарбонат натрия (2.0 экв., 8.4355 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Органический слой упаривали после сушки соевым раствором и MgSO₄ с получением *трет*-бутил N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2aw**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₁₉F₃N₄O₆: 444.1257; найдено: 389.0703 ((M+H-C₄H₈)⁺ форма).

Синтез R2az: трет-бутил 2-[3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат

3-(2-Пиперидил)фенол, трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (1.5 экв.) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл).
 5 Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). После сушки соевым раствором и MgSO₄ органический слой упаривали с получением трет-бутил 2-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и
 10 **трет-бутил 2-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2az**. МСВР: рассчитано для C₂₁H₂₆N₄O₆: 430.1852; найдено: 453.1741 ((M+Na)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.16 (dm, 1H), 7.13 (dm, 1H), 7.05 (brs, 1H), 5.28 (br., 1H), 4.1 (s, 3H), 3.92/2.7 (d+td, 2H),
 15 2.28/1.76 (d+tm, 2H), 1.54/1.38 (d+m, 2H), 1.54/1.24 (d+m, 2H), 1.37 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.6, 155.1, 152.4, 143.3, 130.5, 124.6, 120.1, 119.9, 79.5, 56.6, 53.2, 40.3, 28.5, 28.3, 25.2, 19.4.

Синтез R2bc: 5-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксииндан-2-ол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и
 20 **индан-2,5-диола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bc**. МСВР: рассчитано для C₁₄H₁₃N₃O₅: 303.0855; найдено: 304.0927 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.57 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.06/2.74 (dt+dt, 2H),
 25 3.06/2.74 (dt+dt, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.3, 161.4, 158.6, 150.7, 144.1, 140.3, 126, 120.9, 119.7, 118.4, 72, 56.6, 42.7, 42.

Синтез R2bf: 2-[3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропан-2-ол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bf**. МСВР: рассчитано для C₁₄H₁₅N₃O₅: 305.1012; найдено: 306.1083 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.42-7.07 (m, 4H), 5.13 (br., 1H), 4.1 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.2, 158.7, 153.6, 151.7, 129.6/123.1/119.6/118, 71, 56.6, 32.3.

5

Синтез R2bg: 2-фтор-4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **2-фтор-4-гидроксибензонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bg**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_4$: 290.0451; найдено: 291.0522 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.44 (dm, 1H), 4.13 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163.5, 162.7, 160.2, 158.8, 156.8, 135.6, 119.8, 114, 111.6, 98.7, 56.9.

15

Синтез R2bh: 2-хлор-4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **2-хлор-4-гидроксибензонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bh**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_4$: 306.0156; найдено: 307.0226 ((M+H)⁺ форма).

20

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.7, 160.3, 158.8, 155.8, 137.1, 136.6, 124.3, 122.3, 116, 110.5, 56.8.

25

Синтез R2bi: 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]ацетонитрил

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **2-(4-гидроксифенил)ацетонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bi**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$: 286.0702; найдено: 287.077 ((M+H)⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.6, 151.3, 130.2, 130.1, 122.7, 119.6, 56.6, 22.3.

5

Синтез R2bj: 3-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропаннитрил

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-(4-гидроксифенил)пропаннитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bj**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$: 300.0858; найдено: 300.08627 (M^+ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.84 (m, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.6, 130.3, 122, 120.7, 56.6, 30.3, 18.6.

15

Синтез R2bk: 3-хлор-4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензонитрил

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-хлор-4-гидроксибензонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bk**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_4$: 306.0156; найдено: 307.0227 ($(\text{M}+\text{H})^+$ форма).

20

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.13 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.7, 159.8, 158.8, 151.3, 135, 133.7, 127.6, 126, 117.5, 111.6, 57.

25

Синтез R2bm: трет-бутил N-[1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]карбамат

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **трет-бутил N-[1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bm**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$: 390.1539; найдено: 408.1877 ($(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ форма).

30

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (d, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.6, 127.6, 121.7, 56.6, 49.5, 28.7, 23.3.

5

Синтез R2bn: трет-бутил N-[1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропил]карбамат

Гидрохлорид 4-(1-аминопропил)фенола (1:1) (1 г, 5.3286 ммоль) *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 7.9929 ммоль) и гидрокарбонат натрия (3.0 экв., 15.9858 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). После сушки солевым раствором и MgSO₄ органический слой упаривали с получением *трет*-бутил N-[1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропил]карбамата.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил N-[1-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пропил]карбамата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bn**. МСВР: рассчитано для C₁₉H₂₄N₄O₆: 404.1696; найдено: 422.2022 ((M+NH₄)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 1.66/1.61 (m+m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.83 (t, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 128.2, 121.7, 56.6, 55.8, 29.9, 28.7, 11.6.

25

Синтез R2bq: 4-метокси-5-нитро-6-(3-пиридилокси)пиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **пиридин-3-ола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bq**. МСВР: рассчитано для C₁₀H₈N₄O₄: 248.0546; найдено: 249.0615 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 148.8, 147.9, 143.8, 130.2, 125.1, 120.9, 56.7

30

Синтез R2bs: 6-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)окси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bs**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_9N_5O_4$: 287.0655; найдено: 288.0733 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11.49 (br., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.4, 161.7, 158.6, 145/143.6/128.3, 136.9, 131.2, 120.9, 112.4, 102.2, 56.6.

Синтез R2bt: 4-(3-бензилокси-4-хлорфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-бензилокси-4-хлорфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bt**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{14}ClN_3O_5$: 387.0622; найдено: 388.0696 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.11 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 130.8, 115.2, 108.9, 70.8, 56.7.

Синтез R2bu: 4-(3-бензилокси-4-метилфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **3-бензилокси-4-метилфенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bu**. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{17}N_3O_5$: 367.1168; найдено: 368.1237 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.57 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.22 (dm, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.1 (s, 3H), 2.2 (brs, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.6, 131.1, 113.5, 106.3, 69.9, 56.6, 16.2.

Синтез R2bv: трет-бутил 4-[2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

4-[2-(4-Пиперидил)этил]фенол (1 г, 4.871 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 7.306 ммоль) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв., 19.48 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Затем добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). После сушки с помощью MgSO₄ органический слой упаривали. Остаток промывали диизопропиловым эфиром и соединение в виде твердого вещества отфильтровывали с получением *трет*-бутил 4-[2-(4-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 4-[2-(4-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bv**. МСВР: рассчитано для C₂₃H₃₀N₄O₆: 458.2165; найдено: 403.1608 ((M+H-C₄H₈)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.92/2.67 (m+m, 4H), 2.62 (m, 2H), 1.69/1.01 (m+m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 130, 121.8, 56.6, 44, 38.6, 38.3, 35.3, 32.1, 32.

Синтез R2bw: 4-[4-[(6-метокси-5-нитро-1,4-дигидропиримидин-4-ил)окси]фенил]метил]морфолин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и 4-(морфолинометил)фенола в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bw**. МСВР: рассчитано для C₁₆H₁₈N₄O₅: 346.1277; найдено: 347.1351 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.39 (dm, 2H), 7.21 (dm, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.58 (t, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.36 (br., 4H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.7, 150.9, 136.5, 130.6, 121.7, 66.7, 61.2, 56.6, 53.6.

Синтез R2bx: трет-бутил 2-[2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

4-[2-(2-Пиперидил)этил]фенол (1 г, 4.871 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 7.306 ммоль) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв., 19.48 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Затем добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). После сушки с помощью MgSO₄ органический слой упаривали. Остаток кристаллизовали из смеси диизопропилового эфира и пентана, и соединение в виде твердого вещества отфильтровывали с получением *трет*-бутил 2-[2-(4-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 2-[2-(4-гидроксифенил)этил]пиперидин-1-карбоксилата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bx**. МСВР: рассчитано для C₂₃H₃₀N₄O₆: 458.2165; найдено: 481.20517 ((M+Na)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.57 (s, 1H), 7.3 (dm, 2H), 7.16 (dm, 2H), 4.16 (br., 1H), 4.1 (s, 3H), 3.85/2.81 (br.+br., 2H), 2.57/2.46 (m+m, 2H), 1.95/1.73 (m+m, 2H), 1.58/1.48 (m+m, 2H), 1.57/1.26 (m+m, 2H), 1.56/1.51 (m+m, 2H), 1.37 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.4, 161.2, 158.6, 156, 140.5, 130, 121.8, 78.8, 56.6, 50.2, 38.9, 31.9, 31.4, 28.6, 28.4, 25.6, 19.

Синтез R2by: трет-бутил 2-[3-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]морфолин-4-карбоксилат

3-Морфолин-2-илфенол (1 г, 5.579 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 8.369 ммоль) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв., 22.319 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Затем добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). После сушки с помощью MgSO₄ органический слой упаривали с получением *трет*-бутил 2-(3-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксилата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 2-(3-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксилата в качестве

реагентов, получали соединение **Синтеза R2by**. МСВР: рассчитано для $C_{20}H_{24}N_4O_7$: 432.1645; найдено: 455.153 ((M+Na)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.34 (dm, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.23 (dm, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.94/3.55 (m+m, 2H),
5 3.91/2.78 (brm, 2H), 3.78/2.97 (brm, 2H), 1.41 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 130.3, 124.7, 121.6, 119.8, 76.5, 66.4, 56.6, 49.7, 43.2, 28.5.

**Синтез R2bz: трет-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-[4-(6-метокси-5-
10 нитропиримидин-4-ил)оксифенил]этил]карбамат**

4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]фенол (850 мг, 3.734 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 5.601 ммоль) и гидрокарбонат натрия (2.0 экв., 7.468 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Смесь
15 экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). После сушки с помощью MgSO₄ органический слой упаривали с получением *трет*-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил]карбамата в
20 качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2bz**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{19}F_3N_4O_6$: 444.1257; найдено: 462.1587 ((M+NH₄)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.91/8.6 (s, 1H), 8.42/8.4 (d, 1H), 7.7/7.62 (dm, 2H), 7.35/7.24 (dm, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.12/4.11 (s, 3H), 1.41/1.4 (s, 9H).

25 ¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 162.5, 161, 159.1/158.6, 152.2, 132.1, 130.6/130.3, 122.2/122.1, 79.9, 57.1/56.7, 55, 28.5.

**Синтез R2ca: 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-
ил)оксифенил]ацетонитрил**

30 Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **2-(4-гидроксифенил)ацетонитрила** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ca**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{10}N_4O_4$: 286.0702; найдено: 287.0770 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.1, 158.6, 151.3, 130.2, 130.1, 122.7, 119.6, 56.6, 22.3.

5

Синтез R2cb: [2-фтор-5-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]метанол

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-фтор-3-(гидроксиметил)фенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cb**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_5$: 295.0605; найдено: 296.06726 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.59 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 (ddd, 1H), 5.4 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.1 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.4, 161.2, 158.6, 157.5, 147.9, 131.5, 122.1, 122, 120.9, 116.5, 56.9, 56.6.

15

Синтез R2cc: 4-(4-фтор-3-нитрофенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-фтор-3-нитрофенола** в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2cc**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_6$: 310.035; найдено: 311.0429 ((M+H)⁺ форма).

20

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.6, 160.8, 158.6, 153.1, 147.3, 137.5, 130.6, 120.9, 120.4, 120.2, 56.8.

25

Синтез R2cd: 4-(4-изопропенил-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и **4-бром-3-метоксифенола** в качестве реагентов, получали **4-(4-бром-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**.

30

4-(4-Бром-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин (500 мг, 1.4 ммоль), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2.8 ммоль, 2.0 экв.), карбонат калия (4.3 ммоль, 3.07 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0.14 ммоль, 0.1 экв.) растворяли в сухом

толуоле. Полученную в результате смесь нагревали и перемешивали при 100 °С до завершения превращения. Затем добавляли этилацетат и солевой раствор. Слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: гептан:этилацетат = 3:2) с получением соединения **Синтеза R2cd**.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.13/5.05 (m+m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.05 (dd, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.7, 129.9, 116.2, 113.6, 105.9, 56.6, 56.3, 23.5.

Синтез R2ce: трет-бутил 2-[4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат

Гидрохлорид 4-(2-пиперидил)фенола (1.2 г, 5.615 ммоль), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (1.5 экв., 8.423 ммоль) и гидрокарбонат натрия (4.0 экв., 22.461 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 часов. Затем добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Органический слой упаривали после сушки с помощью MgSO₄. Остаток промывали смесью диизопропилового эфира и этанола, и соединение в виде твердого вещества отфильтровывали с получением *трет*-бутил 2-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в виде сырого продукта.

Используя **Общую методику 1**, исходя из соединения **Синтеза R1a** и *трет*-бутил 2-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R2ce**. МСВР: рассчитано для C₂₁H₂₆N₄O₆: 430.1852; найдено: 375.1292 ((M+H-C₄H₈)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8.6 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 5.29 (d, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.94/2.72 (m+m, 2H), 2.38-1.18 (m, 6H), 1.4 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158.8, 128.1, 122.2, 56.6, 53, 40.3, 28.6.

Синтез R3a: 6-метокси-4-фенокси-1,6-дигидропиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2a** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3a**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₁₁N₃O₂: 217.0851; найдено: 218.092 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.85 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 154.7, 154.1, 142.9, 129.9, 124.9, 121.4, 117.3, 54.4.

5

Синтез R3b: 4-(2-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2b** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3b**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$: 235.0757; найдено: 235.07507 (M^+ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.71 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.9, 154.5, 142.7, 140.9, 127, 125.5, 124.7, 117.1, 54.5.

15

Синтез R3c: 4-метокси-6-(4-метоксифенокси)пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2c** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3c**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 247.0957; найдено: 248.10318 ($(\text{M}+\text{H})^+$ форма).

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.72 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.7, 156.5, 155.4, 147.3, 142.9, 122.8, 116.7, 114.9.

Синтез R3d: 4-метокси-6-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-амин

25 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2d** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3d**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 247.0957; найдено: 248.10317 ($(\text{M}+\text{H})^+$ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

30 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 160.7, 158.1, 155.2, 142.9, 130.3, 113.5, 110.6, 107.4, 55.8, 54.4.

Синтез R3e: 4-(4-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2e** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3e**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{10}FN_3O_2$: 235.0757; найдено: 235.07503 (M^+ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 159.2, 157.9, 154.9, 150.1, 142.9, 123.4, 116.4, 54.4.

10 **Синтез R3f: 4-(3-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2f** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3f**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{10}FN_3O_2$: 235.0757; найдено: 236.0824 ($(M+H)^+$ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.78 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.92 (br., 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 162.8, 158.2, 155.3, 154, 142.8, 131.2, 117.7, 116.8, 111.7, 108.5, 54.5.

20 **Синтез R3g: 4-(3,5-диметоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2g** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3g**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_4$: 277.1063; найдено: 278.1141 ($(M+H)^+$ форма).

25 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.3 (d, 2H), 4.83 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 161.3, 158.1, 155.9, 154.4, 142.9, 117.5, 99.9, 97, 55.9, 54.4.

30 **Синтез R3h: 4-(3,5-дифторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2h** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3h**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9F_2N_3O_2$: 253.0663; найдено: 254.0738 ($(M+H)^+$ форма).

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.81 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.98 (br., 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163, 158.5, 156.2, 153.2, 142.8, 118.1, 105.2, 100.4, 54.5.

Синтез R3i: 4-метокси-N-метил-6-феноксипиримидин-5-амин

5 К раствору (в ТГФ) 4,6-дихлор-N-метилпиримидин-5-амина добавляли свежеприготовленный раствор фенолята натрия (1.1 экв.) в ТГФ, и смесь перемешивали при к.т. в течение 40 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon (C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$), используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель 10 упаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-N-метил-6-феноксипиримидин-5-амина в виде сырого продукта. Его растворяли в метаноле и добавляли метилат натрия (2.2 экв.). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и 15 фильтрочистили с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon (C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$), используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R3i**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 231.1008; найдено: 232.108 (($\text{M}+\text{H}$)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.81 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (tm, 1H), 20 7.1 (dm, 2H), 4.8 (q, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (d, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.8, 155.7, 154.5, 144.3, 130, 124.7, 121, 120, 54.6, 33.1.

Синтез R3j: 4-(4-хлорфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

25 Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2j** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3j**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 251.0462; найдено: 252.0523 (($\text{M}+\text{H}$)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

30 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.3, 153, 142.8, 129.8, 128.8, 123.3, 117.4, 54.4.

Синтез R3k: 4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2k** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3k**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$: 281.0567; найдено: 282.0637 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 155.6, 154.3, 154, 142.8, 130.3, 117.4, 117, 114.1, 106.9.

10 **Синтез R3l: 4-(3-хлорфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2l** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3l**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$: 251.0462; найдено: 252.0533 ((M+H)⁺ форма).

15 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.78 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (dm, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (dm, 1H), 4.93 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.3, 155.1, 153.9, 142.8, 131.4, 124.9, 121.5, 120.2, 54.6, 7.26.

20 **Синтез R3n: 4-(1,3-бензодиоксол-5-илокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2n** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3n**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_4$: 261.075; найдено: 262.0819 ((M+H)⁺ форма).

25 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.79 (br., 2H), 3.94 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.8, 155.3, 148.3, 148.1, 144.5, 142.9, 116.8, 114.1, 108.4, 104.3, 102, 54.4.

30 **Синтез R3o: 3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-5-метоксифенол**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2o** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3o**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_4$: 263.0906; найдено: 263.09017 (M⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.78 (s, 1H), 6.16 (t, 1H), 6.14 (t, 1H), 6.08 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 161.3, 159.4, 158.1, 155.9, 154.4, 143, 117.6, 100.9, 98.2, 97.9, 55.6, 54.4.

5

Синтез R3p: 4-(4-фтор-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2p** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3p**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$: 265.0863; найдено: 266.0931 ((M+H) $^+$ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7 (dd, 1H), 6.69 (dm, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.8 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 142.9, 116.2, 113.3, 108.1.

15

Синтез R3q: 4-метокси-6-фенокси-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-5-амин

Соединение **Синтеза R3a** и триэтиламин (1.5 экв.) растворяли в абс. ТГФ и добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (1.2 экв.). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 70 °С в течение 214 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Hanbon (C18 Silica, Gemini NX 20 5 мкм, 5 мМ NH_4HCO_3 -MeCN), используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R3q**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 299.0882; найдено: 300.0946 ((M+H) $^+$ форма).

25 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.91 (s, 1H), 7.42 (tm, 2H), 7.23 (tm, 1H), 7.11 (dm, 2H), 5.5 (t, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 160, 157.1, 153.6, 146.1, 130.1, 126.2, 125.3, 121.6, 115.6, 54.8, 45.6.

30

Синтез R3r: 4-метокси-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2r** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3r**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 301.0674; найдено: 302.0742 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.96 (br., 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.3, 153.8, 152.2, 149.2, 142.8, 131.3, 120.5, 120.4/117.2/114.4, 117.8, 54.5.

5

Синтез R3s: 4-метокси-6-(3-метилфенокси)пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2s** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3s**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 231.1008; найдено: 232.1083 ((M+H)⁺ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.01 (brd, 1H), 6.93 (br., 1H), 6.91 (dm, 1H), 4.82 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 154.8, 154.2, 143, 139.6, 129.6, 125.5, 121.8, 118.4, 117.3, 54.4, 21.3.

15 **Синтез R3t: 4-(3-бромфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2t** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3t**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 294.9956; найдено: 296.00304 ((M+H)⁺ форма).

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.78 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.2, 154, 142.8, 131.7, 127.7, 124.2, 120.5, 117.7.

25 **Синтез R3u: 4-метокси-6-[3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси]пиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2u** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3u**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 343.0414; найдено: 344.0484 ((M+H)⁺ форма).

30 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 7.75 (dm, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.5 (dm, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.3, 154, 153.7, 153.6, 142.7, 130.8, 125.6, 122.2, 119, 117.8, 54.5.

Синтез R3v: 4-метокси-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2v** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3v**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$: 285.0725; найдено: 286.0796 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 7.64 (brt, 1H), 7.57 (dm, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48 (dm, 1H), 4.97 (br., 2H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.3, 154.5, 153.9, 142.8, 131.3, 130.7, 125.5, 124.3, 121.5, 118.1, 54.5.

10 **Синтез R3w: [4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]метанол**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2w** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3w**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_3$: 247.0957; найдено: 247.09514 (M⁺ (ГХ-ТОF) форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.33 (dm, 2H), 7.07 (dm, 2H), 5.19 (t, 1H), 4.83 (brs, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.9, 155, 152.8, 142.9, 142.9, 128, 121.2, 117.1, 62.9, 54.4.

20 **Синтез R3z: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2z** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3z**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242.0804; найдено: 243.088 ((M+H)⁺ форма).

1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.88 (dm, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (dm, 2H), 5.04 (br., 2H), 3.97 (s, 3H).

25 ^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.6, 158.1, 152.9, 142.8, 134.5, 121.6, 119.1, 118.5, 107, 54.6.

30 **Синтез R3aa: 3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил**

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2aa** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3aa**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242.0804; найдено: 243.0874 ((M+H)⁺ форма).

1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.78 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.68 (dm, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (dm, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.7, 131.4, 128.8, 126.7, 124.9, 118.6, 54.5.

5 **Синтез R3ab: трет-бутил 7-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ab** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ab**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: 372.1797; найдено: 373.1876 ((M+H)⁺ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 130, 119.8, 119.1, 54.4, 45.5, 41.7, 28.6, 28.1.

15 **Синтез R3ac: метил 3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензоат**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ac** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ac**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: 275.0906; найдено: 276.0977 ((M+H)⁺ форма).

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (dm, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (dm, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.8, 130.5, 126.3, 125.5, 121.6, 54.5, 52.8.

25 **Синтез R3ad: [3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]метанол**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ad** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ad**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 247.0957; найдено: 248.1034 ((M+H)⁺ форма).

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.13 (dm, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (dm, 1H), 5.26 (brt, 1H), 4.84 (brs, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 143, 129.5, 122.7, 119.6, 119, 62.9, 54.4.

Синтез R3ae: 3-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пропан-1-ол

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ae** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ae**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{17}N_3O_3$: 275.127; найдено: 276.1348 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.21 (dm, 2H), 7.03 (tm, 2H), 4.83 (brs, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.73 (quin, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.9, 155, 152, 142.9, 138.7, 129.7, 121.3, 117.1, 60.5, 54.4, 34.8, 31.5.

Синтез R3af: 4-метокси-6-фенилсульфанилпиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2af** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3af**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}N_3OS$: 233.0623; найдено: 234.0703 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.94 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 5.13 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 156.8, 145.1, 142.9, 132.6/129.7, 131.5, 129.5, 128.3, 54.4.

Синтез R3ag: трет-бутил 6-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ag** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ag**. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{24}N_4O_4$: 372.1797; найдено: 373.1868 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.49 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 127.7, 121.3, 119.6, 54.4, 45.2, 41.2, 28.7, 28.6.

Синтез R3ah: трет-бутил 5-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксиизоиндолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ah** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ah**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{22}N_4O_4$: 358.1641; найдено: 359.1713 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.74/7.73 (s/s, 1H), 7.33/7.32 (d/d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04/7.02 (dd/dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.59/4.56 (brs+brs, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.46/1.45 (s/s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 158, 154.9, 142.9, 139/138.1, 133.6/133.1, 124.1, 120.9, 116.2/116.1, 54.4, 52.3/52.2/51.9/51.8, 28.6.

Синтез R3ai: R3ai: 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенокси]этанол

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ai** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ai**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_4$: 277.1063; найдено: 278.1134 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.8 (brs, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 157.7, 156, 155.4, 147.2, 142.9, 122.7, 115.5, 70.4, 60.1, 54.4.

Синтез R3aj: трет-бутил 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пирролидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2aj** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3aj**. МСВР: рассчитано для $C_{20}H_{26}N_4O_4$: 386.1954; найдено: 387.2031 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.6 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52/3.48 (m+m, 2H), 2.3/1.76 (m+m, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.27 (brs, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 143.2, 126.9, 120.9, 60.7, 54.3, 47.4, 35.6, 28.6, 23.4.

Синтез R3a1: 4-(1H-индазол-6-илокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2a1** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3a1**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_5O_2$: 257.0913; найдено: 258.0985 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.99 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.9 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.8, 152.9, 142.9, 140.7, 134, 121.6, 120.5, 117.5, 116, 101.5, 54.4.

10 **Синтез R3am: 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]этанол**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2am** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3am**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_3$: 261.1113; найдено: 262.1186 ((M+H)⁺ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.66 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 2.72 (t, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 130.2, 121.2, 62.7, 54.4, 38.8.

20 **Синтез R3ap: 4-метокси-6-[4-(2,2,2-трифторэтил)фенокси]пиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ap** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ap**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{12}F_3N_3O_2$: 299.0882; найдено: 299.08761 ((M⁺) форма).

25 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (q, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.5, 153.9, 142.9, 131.9, 126.8, 126.8, 121.4, 117.5, 54.4, 38.2.

30 **Синтез R3ao: 4-[4-(2,2-дифторэтил)фенокси]-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ao** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ao**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{13}F_2N_3O_2$: 281.0976; найдено: 282.1045 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.32 (dm, 2H), 7.1 (dm, 2H), 6.25 (tt, 1H), 4.85 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (td, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 131.4, 121.4, 117.5, 66.8, 54.4.

5 **Синтез R3ap: 4-[4-(2-фторэтил)фенокси]-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ap** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ap**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$: 263.107; найдено: 264.1140 ((M+H)⁺ форма).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.66 (dt, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (dt, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 154.9, 152.7, 142.9, 134, 130.4, 121.4, 117.2, 84.4, 54.4, 35.9.

15 **Синтез R3aq: 4-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси]-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2aq** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3aq**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: 319.058; найдено: 319.05479 (M⁺ форма).

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.49 (dm, 1H), 7.29 (dm, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.2, 154, 151, 150.2, 142.7, 135.5, 122.5, 120.4, 118.2, 117.7, 117.5, 54.5.

25 **Синтез R3as: 4-(4-хлор-3-этилфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2as** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3as**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 279.0775; найдено: 280.0842 ((M+H)⁺ форма).

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 1.17 (t, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.4, 153.1, 142.8, 142.7, 130.3, 128.4, 122.6, 120.7, 117.4, 54.4, 26.6, 14.4.

Синтез R3at: 4-(3-бензилоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2at** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3at**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{17}N_3O_3$: 323.127; найдено: 324.1347 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.48-7.3 (m, 5H), 7.29 (t, 1H), 6.85 (dm, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.7 (dm, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 130.4, 113.7, 111.4, 108.2, 69.9, 54.4.

10 **Синтез R3au: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензальдегид**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2au** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3au**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_3$: 245.08; найдено: 246.0873 ((M+H)⁺ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 9.97 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 192.3, 159.4, 158.6, 153.1, 142.8, 132.8, 131.8, 121, 118.5, 54.6.

20 **Синтез R3av: трет-бутил N-[(1R)-1-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]-2,2,2-трифторэтил]карбамат**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2av** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3av**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{21}F_3N_4O_4$: 414.1515; найдено: 415.1578 ((M+H)⁺ форма).

25 **Синтез R3aw: трет-бутил N-[(1S)-1-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]-2,2,2-трифторэтил]карбамат**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2aw** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3aw**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{21}F_3N_4O_4$: 414.1515; найдено: 415.1586 ((M+H)⁺ форма).

30 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.39 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.88 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 130.2, 121.3, 55.3, 54.5, 28.5.

Синтез R3az: трет-бутил 2-[3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2az** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3az**. МСВР: рассчитано для $C_{21}H_{28}N_4O_4$: 400.2111; найдено: 401.2183 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7 (d, 1H), 6.88 (brs, 1H), 5.28 (br., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91/2.68 (d+t, 2H), 2.28/1.75 (d+tm, 2H), 1.54/1.4 (d+m, 2H), 1.54/1.25 (d+q, 2H), 1.36 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 155, 154.7, 154.5, 142.9, 142.5, 130.1, 122.6, 119.3, 119.1, 79.4, 54.4, 53, 40.3, 28.5, 28.3, 25.3, 19.4

Синтез R3bc: 5-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксииндан-2-ол

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bc** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bc**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{15}N_3O_3$: 273.1113; найдено: 274.1188 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.78 (br., 2H), 4.52 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.00+2.77-2.68 (m, 2H), 3.09-3.00+2.77-2.68 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.8, 155.3, 152.7, 143.5, 143, 138.2, 125.5, 119.5, 118, 117, 72.1, 54.4, 42.7, 41.9

Синтез R3bf: 2-[3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пропан-2-ол

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bf** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bf**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{17}N_3O_3$: 275.127; найдено: 276.1342 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.26 (dm, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.93 (dm, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 154.9, 153.9, 153, 143, 129.1, 121.1, 118.9, 117.6, 71, 54.4, 32.3.

Синтез R3bg: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-2-фторбензонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2bg** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bg**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_9FN_4O_2$: 260.071; найдено: 261.0779 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.95 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.18 (dm, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163.8, 160, 158.9, 152.1, 142.7, 135.3, 117.6, 114.5, 109, 95.8, 54.7.

10

Синтез R3bh: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-2-хлорбензонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2bh** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bh**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_9ClN_4O_2$: 276.0414; найдено: 277.0486 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.00 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.9, 158.8, 152.2, 142.7, 137, 136.2, 122, 120.1, 116.4, 107.5, 54.7.

20

Синтез R3bi: 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]ацетонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2bi** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bi**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{12}N_4O_2$: 256.096; найдено: 257.1034 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.6, 153.5, 142.8, 129.7, 127.8, 122, 119.8, 54.4, 22.2.

30

Синтез R3bj: 3-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пропаннитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2bj** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bj**. МСВР: рассчитано для $C_{14}H_{14}N_4O_2$: 270.1117; найдено: 271.1192 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.31 (dm, 2H), 7.08 (dm, 2H), 4.83 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 154.8, 152.9, 142.9, 135.4, 129.9, 121.5, 120.8, 54.4, 30.4, 18.8.

10

Синтез R3bk: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-3-хлорбензонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2bk** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bk**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_9ClN_4O_2$: 276.0414; найдено: 277.0484 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.4, 154, 153.2, 142.6, 134.7, 133.3, 127.3, 124.9, 117.9, 117.5, 109.3, 54.6.

20

Синтез R3bm: *трет*-бутил N-[1-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]этил]карбамат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bm** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bm**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{24}N_4O_4$: 360.1797; найдено: 361.1862 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.06 (brs, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.59 (brs, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (d, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 143.2, 127.3, 120.9, 54.3, 49.9, 28.8, 23.1.

30

Синтез R3bn: трет-бутил N-[1-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пропил]карбамат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bn** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bn**. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{26}N_4O_4$: 374.1954; найдено: 375.2024 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.77 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.01 (brs, 1H), 4.6 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.7/1.65 (m+m, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 127.8, 121.1, 56.2, 54.4, 30, 28.8, 11.

Синтез R3bq: 4-метокси-6-(3-пиридилокси)пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bq** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bq**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_{10}N_4O_2$: 218.0804; найдено: 219.0878 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.46 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (dm, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.97 (br., 2H), 3.96 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.2, 154.1, 150.7, 146, 143.4, 142.7, 129.1, 124.8, 117.4, 54.5.

Синтез R3bs: 4-метокси-6-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-илокси)пиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bs** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bs**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_5O_2$: 257.0913; найдено: 258.0990 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 11.3 (brs, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.8, 137.5, 130.1, 111.8, 102.1.

Синтез R3bt: 4-(3-бензилокси-4-хлорфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bt** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bt**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{16}ClN_3O_3$: 357.088; найдено: 358.0962 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 142.8, 130.4, 114.5, 108.3, 70.6, 54.5.

5 **Синтез R3bu: 4-(3-бензилокси-4-метилфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bu** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bu**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: 337.1426; найдено: 338.1509 ((M+H) $^+$ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.49-7.28 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 142.9, 130.9, 113.2, 106.1, 69.7, 54.4, 16.1.

15 **Синтез R3bv: трет-бутил 4-[2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bv** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bv**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 316.1535; найдено: 317.1615 ((M+H) $^+$ форма).

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.31 (dm, 2H), 7.07 (dm, 2H), 4.83 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (t, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.35 (br., 4H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 158, 154.7, 153.1, 142.9, 134.3, 130.4, 121.1, 117.3, 66.7, 62.3, 54.4, 53.6.

25 **Синтез R3bw: 4-метокси-6-[4-(морфолинометил)фенокси]пиримидин-5-амин**

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bw** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bw**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 316.1535; найдено: 317.1615 ((M+H) $^+$ форма).

30 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.31 (dm, 2H), 7.07 (dm, 2H), 4.83 (br., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (t, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.35 (br., 4H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 158, 154.7, 153.1, 142.9, 134.3, 130.4, 121.1, 117.3, 66.7, 62.3, 54.4, 53.6.

Синтез R3bx: трет-бутил 2-[2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bx** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bx**. МСВР: рассчитано для $C_{23}H_{32}N_4O_4$: 428.2424; найдено: 429.2486 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.73 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86/2.8 (m+m, 2H), 2.54/2.44 (m+m, 2H), 1.93/1.72 (m+m, 2H), 1.64-1.19 (m, 6H), 1.38 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 129.6, 121.4, 54.4, 50.2, 38.7, 31.9, 31.8, 28.6.

Синтез R3by: трет-бутил 2-[3-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]морфолин-4-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2by** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3by**. МСВР: рассчитано для $C_{20}H_{26}N_4O_5$: 402.1903; найдено: 403.197 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.76 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.2 (dm, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08 (dm, 1H), 4.86 (brs, 2H), 4.43 (dd, 1H), 4.00-2.62 (brm, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.94/3.54 (m+m, 2H), 1.41 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 142.9, 129.9, 122.9, 120.8, 119.1, 76.7, 66.3, 54.5.

Синтез R3bz: трет-бутил N-[(1R)-1-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]-2,2,2-трифторэтил]карбамат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2bz** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3bz**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{21}F_3N_4O_4$: 414.1515; найдено: 415.1578 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.39 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.88 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 130.2, 121.3, 55.3, 54.5, 28.5

Синтез R3ca: 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]ацетонитрил

Используя **Общую методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R2ca** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ca**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{12}N_4O_2$: 256.096; найдено: 257.1034 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.74 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.6, 153.5, 142.8, 129.7, 127.8, 122, 119.8, 54.4, 22.2.

10

Синтез R3cb: [5-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)окси-2-фторфенил]метанол

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2cb** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3cb**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{12}FN_3O_3$: 265.0863; найдено: 266.0935 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.18 (dt, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.07 (ddd, 1H), 5.35 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.95 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158, 156.5, 154.9, 150, 142.8, 130.9, 121.4, 121.4, 117.3, 116, 57.1, 54.4

20

Синтез R3cc: 4-(3-амино-4-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2cc** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3cc**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}FN_4O_2$: 250.0866; найдено: 251.0938 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.23 (ddd, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.9, 155, 150.5, 148, 143, 137.6, 117.1, 115.4, 108.9, 108.1, 54.4.

Синтез R3cd: 4-(4-изопропил-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2cd** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3cd**. МСВР: рассчитано для $C_{15}H_{19}N_3O_3$: 289.1426; найдено: 289.14174 (M⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 1.16 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 157.9, 157.4, 155, 153, 143, 132.5, 126.4, 117.1, 113, 104.9, 56, 55.4, 26.4, 23.1.

5

Синтез R3ce: трет-бутил 2-[4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2ce** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3ce**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: 400.2111; найдено: 345.1564 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.75 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.28 (brd, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94/2.71 (m+m, 2H), 1.4 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.9, 127.7, 121.5, 54.4, 52.9, 40.3, 28.5.

15

Синтез R4a: 5-амино-4-фенокси-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3a** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4a**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: 203.0695; найдено: 204.077 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.45 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.6 (s, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 147.3, 135.7, 129.8, 123.8, 121.7, 119.7.

Синтез R4b: гидрохлорид 5-амино-4-(2-фторфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3b** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4b**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$: 221.0601; найдено: 222.0673 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.12 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 155.3, 154.4, 143.8, 140.4, 127.2, 125.6, 124.1, 117.2.

30

Синтез R4c: гидрохлорид 5-амино-4-(4-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3c** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4c**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}N_3O_3$: 233.08; найдено: 234.08709 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13.04 (brs, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4, 156.8, 156.8, 146.8, 144.5, 122.5, 114.9, 55.9.

10

Синтез R4d: гидрохлорид 5-амино-4-(3-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3d** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4d**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}N_3O_3$: 233.08; найдено: 234.6871 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13.05 (br., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.16 (br., 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 160.7, 159.5, 155.4, 154.8, 143.8, 130.4, 113.1, 110.8, 107.2, 55.8.

20

Синтез R4e: гидрохлорид 5-амино-4-(4-фторфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3e** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4e**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8FN_3O_2$: 221.0601; найдено: 222.0669 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.87 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 160.7, 159.5, 158.2, 149.8, 143.4, 122.9, 116.6.

Синтез R4f: гидрохлорид 5-амино-4-(3-фторфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3f** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4f**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8FN_3O_2$: 221.0601; найдено: 222.0672 ((M+H)⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.01 (br., 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.43 (br., 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.9, 159.5, 155.1, 153.4, 142.5, 131.2, 116.8, 111.7, 108.5.

5

Синтез R4g: гидрохлорид 5-амино-4-(3,5-диметоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3g** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4g**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: 263.0906; найдено: 263.0977 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.91 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.27 (d, 2H), 3.72 (s, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 161.4, 159.5, 155.8, 153.5, 142.1, 99.4, 96.9, 55.9.

15

Синтез R4h: гидрохлорид 5-амино-4-(3,5-дифторфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3h** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4h**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 239.0506; найдено: 240.0576 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.96 (br., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (m, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163, 159.6, 156.2, 151.3, 141.3, 104.5, 100.2.

25

Синтез R4i: гидрохлорид 5-(метиламино)-4-фенокси-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3i** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4i**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 217.0851; найдено: 218.0924 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.27 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 2.87 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 157.2, 153.5, 146.7, 130.1, 125.5, 121.2, 112.1, 34.3.

30

Синтез R4j: гидроклорид 5-амино-4-(4-хлорфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3j** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4j**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8ClN_3O_2$: 237.0305; найдено: 238.0379 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.92 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 153, 152.9, 141.8, 129.8, 128.8, 122.5.

Синтез R4k: гидроклорид 5-амино-4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3k** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4k**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$: 267.0411; найдено: 268.0481 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.87 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 141.1, 130.3, 113.2, 106.2, 56.8.

Синтез R4l: 5-амино-4-(3-хлорфенокси)-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3l** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4l**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8ClN_3O_2$: 237.0305; найдено: 238.0376 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.97 (br., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (dm, 1H), 7.26 (dm, 1H), 7.23 (t, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.5, 154.9, 152.8, 142, 133.8, 131.4, 124.8, 120.8, 119.4.

Синтез R4n: гидроклорид 5-амино-4-(1,3-бензодиоксол-5-илокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3n** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4n**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9N_3O_4$: 247.0593; найдено: 248.0666 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.79 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.04 (s, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 140.9, 113.3, 108.4, 103.5, 102.

5 **Синтез R4o: 5-амино-4-(3-гидрокси-5-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3o** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4o**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 249.075; найдено: 250.08193 ((M+H)⁺ форма).

10 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.44 (brs, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.08 (t, 1H), 6.05 (t, 1H), 5.98 (t, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 161.4, 159.4, 159.4, 157, 146.9, 135.6, 122.9, 99.1, 96.9, 96.7, 55.6.

15 **Синтез R4p: гидрохлорид 5-амино-4-(4-фтор-3-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3p** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4p**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$: 251.0706; найдено: 252.0779 ((M+H)⁺ форма).

20 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.79 (br., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 5.91 (br., 2H), 3.8 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 152.3, 150.6, 148.9, 148, 140.5, 116.2, 112.3, 107.3, 56.7.

25 **Синтез R4q: 4-фенокси-5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3q** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4q**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 285.0725; найдено: 286.0801 ((M+H)⁺ форма).

30 ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.64 (br., 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (tm, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.24 (br., 1H), 4.09 (brq, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.8, 154.5, 150.1, 138.7, 130, 126.1, 124.4, 120.3, 119.5, 44.8.

Синтез R4r: гидрохлорид 5-амино-4-[3-(трифторметокси)фенокси]-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3r** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4r**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8F_3N_3O_3$: 287.0518; найдено: 288.0592 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.81 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (dm, 1H), 7.14 (dm, 1H), 7.14 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.5, 155.5, 150.5, 149.2, 139.9, 121.5, 121.3, 119.3, 116.8, 113.3.

10

Синтез R4s: гидрохлорид 5-амино-4-(3-метилфенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3s** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4s**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}N_3O_2$: 217.0851; найдено: 218.0922 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13.06 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.02 (dm, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.91 (dm, 1H), 2.3 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4, 155.6, 153.7, 143.9, 139.7, 129.7, 125.8, 121.5, 118.1, 21.3, 0.

20

Синтез R4t: 5-амино-4-(3-бромфенокси)-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3t** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4t**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8BrN_3O_2$: 280.98; найдено: 281.98762 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.49 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.71 (brs, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4, 146.3, 135.7, 131.6, 126.6, 122.3, 118.6.

Синтез R4u: гидрохлорид 5-амино-6-[3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенокси]пиримидин-4(3H)-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3u** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4u**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_8F_5N_3O_2S$: 329.0257; найдено: 330.0321 ((M+H)⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.77 (brs, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.41 (dm, 1H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 159.5, 149.7, 139.1, 130.9, 124.3, 121.7, 117.9.

5

Синтез R4v: гидрохлорид 5-амино-4-[3-(трифторметил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3v** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4v**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 271.0569; найдено: 272.0634 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.73 (brs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (dm, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.39 (dm, 1H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 159.4, 155.1, 148.9, 138.3, 131.3, 130.6, 124.1, 120.8, 116.7.

15

Синтез R4w: 5-амино-4-[4-(гидроксиметил)фенокси]-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3w** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4w**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 233.08; найдено: 234.0878 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 13 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.48 (s, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 159.4, 155.1, 152.4, 143.2, 139.5, 128.1, 120.8, 62.8.

25

Синтез R4z: 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензонитрил

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3z** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4z**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$: 228.0647; найдено: 229.0718 ((M+H) $^+$ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12.54 (s, 1H), 7.82 (dm, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (dm, 2H), 4.93 (s, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 159.5, 159.1, 145.1, 135.6, 134.5, 123.3, 119.7, 119.3, 105.8.

30

Синтез R4aa: гидрохлорид 3-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензонитрила

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3aa** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4aa**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_8N_4O_2$: 228.0647; найдено: 229.072 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.9 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (dm, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.47 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.5, 154.6, 151.2, 140.8, 131.4, 128.5, 125.6, 123.8, 118.6, 112.6.

10

Синтез R4ab: трет-бутил 7-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ab** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-илокси)-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4ab**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{22}N_4O_4$: 358.1641; найдено: 359.1717 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.43 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.3, 154.4, 153.4, 147.7, 135.8, 135.2, 130, 130, 121.4, 118.3, 117.4, 79.7, 45.5, 41.7, 28.6, 28.

Синтез R4ac: метил 3-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензоат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ac** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ac**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}N_3O_4$: 261.075; найдено: 262.0825 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.51 (brs, 1H), 7.71 (dm, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.35 (dm, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 166.2, 159.4, 155.5, 146.6, 135.7, 131.3, 130.6, 124.6, 124.5, 122.2, 119.7, 52.8.

30

Синтез R4ad: 5-амино-4-[3-(гидроксиметил)фенокси]-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ad** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ad**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{11}N_3O_3$: 233.08; найдено: 234.0875 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.14 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.04 (dm, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.88 (dm, 1H), 5.25 (brt, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (brd, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 147.4, 135.7, 129.5, 121.7, 121.7, 117.9, 117.4, 62.9.

Синтез R4ae: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(3-гидроксипропил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ae** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ae**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_3$: 261.1113; найдено: 262.1184 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.9 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 151.6, 143.1, 139.1, 129.7, 121, 60.6, 34.8, 31.4.

Синтез R4af: гидрохлорид 5-амино-4-фенилсульфанил-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3af** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4af**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_9N_3OS$: 219.0466; найдено: 220.0537 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.96 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 156.3, 137.7, 133.5, 123.8.

Синтез R4ag: трет-бутил 6-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ag** в качестве реагента, получали соль - гидрохлорид 5-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-илокси)-1H-пиримидин-6-она. Полученный в

результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4ag**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{22}N_4O_4$: 358.1641; найдено: 359.1713 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.46 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.55 (brs, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 147.6, 135.8, 127.6, 119.5, 118, 45.2, 41.3, 28.7, 28.6.

10 **Синтез R4ah: трет-бутил 5-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]изоиндолин-2-карбоксилат**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ah** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-изоиндолин-5-илокси-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4ah**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{20}N_4O_4$: 344.1485; найдено: 345.1555 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.45 (brs, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28/7.27 (d, 1H), 7 (d, 1H), 6.95/6.93 (dd, 1H), 4.6-4.5 (brs, 4H), 4.57 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H).

20 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 147.7, 135.9, 124, 119.3, 114.4, 28.6.

Синтез R4ai: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2-гидроксиэтокси)фенокси]-1H-пиримидин-6-она

25 Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ai** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ai**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_4$: 263.0906; найдено: 264.0975 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.12 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.7 (t, 2H).

30 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 157.6, 156.3, 146.6, 145.3, 122.5, 115.5, 70.4, 60.

Синтез R4aj: трет-бутил 2-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]пирролидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3aj** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-(4-пирролидин-2-илфенокси)-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4aj**. МСВР: рассчитано для $C_{20}H_{26}N_4O_4$: 372.1797; найдено: 373.1872 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.45 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.14 (dm, 2H), 6.98 (dm, 2H), 4.82/4.71 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 2.27/1.7 (m+m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.39/1.15 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.5, 154, 147.3, 140.5, 135.7, 126.9, 119.6, 60.7/60.2, 47.4/47.2, 36.1/34.9, 28.7/28.3, 23.4/23.1.

15 **Синтез R4al: гидрохлорид 5-амино-4-(1H-индазол-6-илокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3al** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4al**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9N_5O_2$: 243.0756; найдено: 244.0833 ((M+H)⁺ форма).

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.2 (brs, 1H), 9.36 (brs, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 146.7, 133.9, 121.8, 115.8, 102.1.

25 **Синтез R4am: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3am** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4am**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_3$: 247.0957; найдено: 248.103 ((M+H)⁺ форма).

30 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.97 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.71 (t, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 143.4, 130.3, 120.8, 62.6, 38.7.

Синтез R4ап: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2,2,2-трифторэтил)фенокси]-1Н-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ап** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ап**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$: 285.0725; найдено: 286.0800 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.8 (br., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (dm, 2H), 7.09 (dm, 2H), 3.64 (q, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 154.1, 151.9, 140.4, 131.9, 127.3, 126.6, 120.5, 38.2.

10

Синтез R4ао: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2,2-дифторэтил)фенокси]-1Н-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ао** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ао**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{11}F_2N_3O_2$: 267.0819; найдено: 268.0895 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.9 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.24 (tt, 1H), 3.17 (td, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 142.1, 131.5, 120.8, 117.5, 39.3.

Синтез R4ар: гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2-фторэтил)фенокси]-1Н-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ар** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ар**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{12}FN_3O_2$: 249.0914; найдено: 250.0988 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 13.03 (br., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.29 (dm, 2H), 7.06 (dm, 2H), 4.64 (dt, 2H), 2.97 (dt, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 155.8, 152.3, 143.9, 134.4, 130.5, 121.1, 84.4, 35.8.

Синтез R4ақ: гидрохлорид 5-амино-4-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси]-1Н-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ақ** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ақ**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_7F_4N_3O_3$: 305.0424; найдено: 306.0501 ((M+H)⁺ форма).

30

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.84 (br., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41 (dm, 1H), 7.22 (ddd, 1H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4, 150.8, 150.6, 140, 135.5, 121.3, 118.3, 116.6.

5

Синтез R4ar: 5-амино-4-(4-фтор-3-гидроксифенокси)-1H-пиримидин-6-он

Соединение **Синтеза R3p** растворяли в абс. ДХМ (5 мл) и охлаждали до 0 °С, затем добавляли 1M трибромид бора (2.0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем ей давали нагреться до к.т. Через 40 часов соединение в виде твердого вещества отфильтровывали (180 мг) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Hanbon (C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 0.02 % НСООН-МеСN, градиентный метод 5-90 %) с получением соединения **Синтеза R4ar**. МСВР: рассчитано для C₁₀H₈FN₃O₃: 237.055; найдено: 238.0618 ((M+H)⁺ форма).

15

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.45/10 (brs, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.59 (brs, 2H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.3, 151.2, 148, 147.4, 145.7, 135.7, 121.5, 116.4, 110.1, 109.3.

20

Синтез R4as: 5-амино-4-(4-хлор-3-этилфенокси)-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3as** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4as**. МСВР: рассчитано для C₁₂H₁₂ClN₃O₂: 265.0618; найдено: 266.0691 ((M+H)⁺ форма).

25

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.46 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.15 (t, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 135.7, 130.2, 121, 118.9, 26.6, 14.4.

30

Синтез R4at: гидрохлорид 5-амино-4-(3-бензилоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3at** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4at**. МСВР: рассчитано для C₁₇H₁₅N₃O₃: 309.1113; найдено: 310.1182 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.94 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (dm, 2H), 7.4 (tm, 2H), 7.34 (tm, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.1 (s, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.8, 159.5, 155.1, 142.3, 137.3, 130.4,
5 128.9, 128.4, 128.3, 113, 111.3, 107.7, 69.9.

Синтез R4au: 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензальдегид

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3au** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4au**. МСВР: рассчитано для C₁₁H₉N₃O₃: 231.0644; найдено: 232.0714 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.55 (brs, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.82 (brs, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 192.1, 159.6, 131.9, 119.2.

15 **Синтез R4az: трет-бутил 2-[3-[[5-(трет-бутоксикарбониламино)-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил]окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3az** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[3-(2-пиперидил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4az**. МСВР: рассчитано для C₂₅H₃₄N₄O₆: 486.2478; найдено: 487.2547 ((M+H)⁺ форма).

25 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.72 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 3.91/2.68 (d+t, 2H), 2.26/1.76 (d+t, 2H), 1.54/1.24 (d+dd, 2H), 1.53/1.38 (d+t, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 163.2, 161.6, 155, 154.3, 154.1, 147.8, 142.5, 130.1, 123, 120.4, 119.7, 119.4, 79.4, 78.9, 53, 40.2, 28.5, 28.5, 28.3, 25.3, 19.4

Синтез R4bc: 5-амино-4-(2-гидроксииндан-5-ил)окси-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bc** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bc**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{13}N_3O_3$: 259.0957; найдено: 260.1027 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13.02 (br., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 4.51 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4, 156.3, 152.3, 144.3, 143.7, 138.6, 125.6, 119.2, 117.7, 72, 42.7, 41.9.

10

Синтез R4bf: 5-амино-4-[3-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенокси]-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bf** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bf**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_3$: 261.1113; найдено: 262.1186 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.44 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.17 (dm, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.82 (dm, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.4 (s, 6H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.5, 155, 153, 147.8, 135.8, 129, 121.6, 120.2, 117.3, 116.1, 71, 32.3.

20

Синтез R4bg: гидрохлорид 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]-2-фтор-бензонитрила

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bg** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bg**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_7FN_4O_2$: 246.0553; найдено: 247.0629 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.81 (brs, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.39 (brs, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.1 (dd, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 163.9, 160.5, 159.7, 147.4, 138.4, 135.2, 116.4, 114.5, 107.8, 95.

30

Синтез R4bh: гидрохлорид 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]-2-хлорбензонитрила

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bh** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bh**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_7ClN_4O_2$: 262.0258; найдено: 263.0335 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.83 (brs, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 (br., 2H), 7.24 (dd, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.6, 159.2, 147.9, 138.9, 137, 136.3, 120.8, 119, 116.5, 107.1.

10

Синтез R4bj: гидрохлорид 3-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]пропаннитрила

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bj** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bj**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{12}N_4O_2$: 256.096; найдено: 257.103 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.89 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.81 (t, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 152.8, 141.7, 135.4, 130, 120.7, 30.3, 18.8.

20

Синтез R4bk: 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]-3-хлорбензонитрил

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bk** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bk**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_7ClN_4O_2$: 262.0258; найдено: 263.0330 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.57 (br., 1H), 8.18 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.84 (s, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 154.9, 145.5, 135.7, 134.6, 133.1, 125.7, 122.4, 121.9, 118, 107.7.

30

Синтез R4bm: трет-бутил N-[1-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]этил]карбамат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bm** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[4-(1-аминоэтил)фенокси]-

1Н-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4bm**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{22}N_4O_4$: 346.1641; найдено: 347.1716 ((M+H)⁺ форма).

5 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.16 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 4.59 (qn, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 160, 155.3, 153.9, 147.9, 141, 136.6, 127.2, 119.6, 78.1, 49.5, 28.7, 23.5.

10 **Синтез R4bn: трет-бутил N-[1-[4-[(5-амино-6-оксо-1Н-пиримидин-4-ил)окси]фенил]пропил]карбамат**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bn** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[4-(1-аминопропил)фенокси]-1Н-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4bn**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{24}N_4O_4$: 360.1797; найдено: 361.1866 ((M+H)⁺ форма).

15 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.32 (br., 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.36 (s, 9H),
20 0.81 (t, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 155.6, 153.7, 147.6, 140, 135.7, 127.8, 121.4, 119.5, 78, 55.9, 30, 28.7, 11.6.

25 **Синтез R4bq: 5-амино-4-(3-пиридилокси)-1Н-пиримидин-6-он**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bq** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bq**. МСВР: рассчитано для $C_9H_8N_4O_2$: 204.0647; найдено: 205.07216 ((M+H)⁺ форма).

30 **Синтез R4bs: гидрохлорид 5-амино-4-(1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-илокси)-1Н-пиримидин-6-она**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bs** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bs**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_9N_5O_2$: 243.0756; найдено: 244.083 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.82 (br., 1H), 12.75 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.85 (m, 1H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.4/149.7, 145.7, 138.5, 137.4, 134.6, 132.4, 129.1, 120.5, 97.

5

Синтез R4bt: 5-амино-4-(3-бензилокси-4-хлорфенокси)-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bt** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bt**. МСВР: рассчитано для C₁₇H₁₄ClN₃O₃: 343.0724; найдено: 344.0792 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 13.03 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 142.8, 130.5, 113.9, 107.8, 70.7.

15 **Синтез R4bu: 5-амино-4-(3-бензилокси-4-метилфенокси)-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bu** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bu**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₁₇N₃O₃: 323.127; найдено: 324.1338 ((M+H)⁺ форма).

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.87 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 5H), 13.04 (brs, 1H), 7.15 (dm, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.18 (brs, 3H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 144, 130.9, 112.8, 105.8, 69.8, 16.1.

25 **Синтез R4bv: трет-бутил 4-[2-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bv** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[4-[2-(4-пиперидил)этил]фенокси]-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4bv**. МСВР: рассчитано для C₂₂H₃₀N₄O₄: 414.2267; найдено: 415.23350 ((M+H)⁺ форма).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.42 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.92/2.66 (brd+brs, 4H), 2.57 (t, 2H), 1.68/0.99 (m+m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.38 (m, 1H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 135.7, 129.5, 119.8, 43.9, 38.5, 35.2, 32.1, 31.8, 28.5.

Синтез R4bw: 5-амино-4-[4-(морфолинометил)фенокси]-1H-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bw** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4bw**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 302.1379; найдено: 303.1450 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.88 (brs, 1H), 11.53 (brs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.83/3.82 (m+m, 4H), 3.19/3.06 (m+m, 4H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 140.6, 133.4, 120.4, 63.5, 58.7, 50.9.

Синтез R4bx: трет-бутил 2-[2-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bx** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[4-[2-(2-пиперидил)этил]фенокси]-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4bx**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 414.2267; найдено: 415.23386 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.46 (br., 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (dm, 2H), 6.93 (dm, 2H), 4.54 (br., 2H), 4.14 (br., 1H), 3.85/2.79 (brd+brt, 2H), 2.53/2.42 (m+m, 2H), 1.91/1.7 (m+m, 2H), 1.60-1.44 (br., 2H), 1.57/1.49 (br.+br., 2H), 1.56/1.26 (br.+br., 2H), 1.38 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 154.6, 153.1, 147.8, 137.4, 135.7, 129.5, 119.8, 78.8, 50.1, 38.7, 31.8, 31.8, 28.6, 28.5, 25.8, 19.

Синтез R4by: трет-бутил 2-[3-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]морфолин-4-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3by** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-(3-морфолин-2-илфенокси)-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения

Синтеза R4by. МСВР: рассчитано для $C_{19}H_{24}N_4O_5$: 388.1747; найдено: 389.1813 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.46 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.62 (brs, 2H), 4.4 (dd, 1H), 3.93/3.53 (brd+td, 2H), 3.88/2.77 (br.+br., 2H), 3.76/2.96 (br.+br., 2H), 1.41 (s, 9H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 155.3, 154.3, 146.9, 141.6, 135.7, 129.9, 121.9, 121.7, 119.2, 117.4, 79.9, 76.9, 66.5, 49.6, 43.1, 28.5.

10 **Синтез R4bz: трет-бутил N-[(1R)-1-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]-2,2,2-трифторэтил]карбамат**

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3bz** в качестве реагента, получали 5-амино-4-[4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]фенокси]-1H-пиримидин-6-он. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4bz**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{19}F_3N_4O_4$: 400.1358; найдено: 401.1424 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 1.41 (s, 3H).

20 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 146.8, 135.7, 130.1, 119.5, 55.3, 28.5.

Синтез R4ca: 2-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]ацетонитрил

25 Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3ca** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4ca**. МСВР: рассчитано для $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242.0804; найдено: 243.0878 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.45 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4 (s, 2H).

30 ¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 154.6, 147.3, 135.7, 129.6, 126.7, 121.7, 120.3, 119.9, 22.2.

Синтез R4cb: 5-амино-4-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенокси]-1Н-пиримидин-6-он

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3cb** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4cb**. МСВР: рассчитано для $C_{11}H_{10}FN_3O_3$: 251.0706; найдено: 252.0779 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.99 (br., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.04 (dm, 1H), 4.54 (s, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 156.5, 154.9, 149.8, 143.1, 131, 121, 120.9, 116, 56.8.

10

Синтез R4cc: 5-амино-4-(3-амино-4-фторфенокси)-1Н-пиримидин-6-он

Использовали **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3cb** в качестве реагента, и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R4cb**. МСВР: рассчитано для $C_{10}H_9FN_4O_2$: 236.071; найдено: 237.0782 ((M+H)⁺ форма).

15

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.42 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.14 (dm, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (s, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.3, 151.6, 147.8, 147.5, 137.5, 135.7, 121.4, 115.3, 107.3, 106.6.

20

Синтез R4cd: 5-амино-4-(3-гидрокси-4-изопропилфенокси)-1Н-пиримидин-6-он

Соединение **Синтеза R3cd** (159 мг, 0.55 ммоль) растворяли в абс. ДХМ (5 мл) и охлаждали до 0 °С, затем добавляли 1М трибромид бора (3.0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем ей давали нагреться до к.т. Через 20 часов реакционную смесь охлаждали до 0 °С и выливали на раздробленный лед и добавляли насыщ. раствор NaHCO₃. Смесь несколько раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и упаривали с получением соединения **Синтеза R4cd**. МСВР: рассчитано для $C_{13}H_{15}N_3O_3$: 261.1113; найдено: 262.1183 ((M+H)⁺ форма).

30

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.44 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 3.13 (m, 1H), 1.13 (d, 6H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.3, 155.4, 153.6, 147.9, 136, 130, 126.6, 110.1, 106.5, 26.4, 23.1.

Синтез R4се: трет-бутил 2-[4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилат

Используя **Общую методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R3се** в качестве реагента, получали гидрохлорид 5-амино-4-[4-(2-пиперидил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она. Полученный в результате сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 6**, с получением соединения **Синтеза R4се**. МСВР: рассчитано для C₂₀H₂₆N₄O₄: 386.1954; найдено: 387.2018 ((M+H)⁺ форма).

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.44 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.26 (dd, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92/2.69 (m+m, 2H), 2.27/1.75 (m+m, 2H), 1.4 (s, 9H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 135.7, 127.7, 119.8, 52.8, 40.1, 28.5, 28.4.

Синтез R5а: [(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Стадия 1: (1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновая кислота

2-Триметилсилилокси-4-фенил-1,3-бутадиен (синтезированный в соответствии с *Tetrahedron* 2001, 57, 6311-6327; 1.0 экв.) и этил пропионат (1.0 экв.) помещали в герметический сосуд в безводный толуол. Реакционную смесь нагревали до 150 °С и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Затем толуол упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси ТГФ, воды и конц. серной кислоты (3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 25 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и продукт выделяли путем экстрагирования с помощью ДЕЕ. Органический слой сушили и концентрировали. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки.

Ненасыщенное производное циклогексена помещали в колбу и растворяли в циклогексене. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи в присутствии 0.05 экв. 10 % Pd/C. Через 16 часов Pd/C отфильтровывали на набивке целита. Насыщенный сырой продукт

кипятили с обратным холодильником в метаноле в присутствии этоксида натрия с получением этил *транс*-4-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилата.

Этил *транс*-4-оксо-2-фенилциклогексанкарбоксилат растворяли в ДХМ, затем добавляли DAST (5.0 экв.). Через 1 час добавляли воду и ДХМ, и затем
5
слои разделяли. Органический слой сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:ЕЕО). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением этил (1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоксилата и этил (1S,2S)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоксилата.

10
Этил (1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоксилат растворяли в этаноле и воде (1:1) и добавляли гидрат гидроксида лития (4.0 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 80 °С в течение 17 часов. Затем этанол упаривали при пониженном давлении и добавляли 1 н. HCl до тех пор, пока не образовалось соединение в виде твердого вещества, которое отфильтровывали с
15
получением (1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты. МСВР: рассчитано для C₁₃H₁₄F₂O₂: 240.0962; найдено: 258.1302 [(M+NH₄)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12.06 (s, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 2H), 2.20-1.93 (m, 2H), 2.05/1.68 (m+m, 2H).

20
¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 47.5, 43.3, 40.2, 32.3, 26.6.

Стадия 2: 1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-он

25
Гидрат гидрохлорида 4-пиперидона (3.14 г, 20.5 ммоль), HBTU (11.66 г, 30.74 ммоль), (1R,2R)-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 раствор промывали 1 н. NaOH, затем 1 н. HCl и затем водой. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали.
30
Добавляли DIPO и наблюдали образование соединения в виде твердого вещества, которое отфильтровывали с получением указанного в заголовке продукта.

МСВР: рассчитано для C₁₈H₂₁F₂NO₂: 321.154; найдено: 322.1611 [(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).

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

5

Стадия 3: Соединение Синтеза R5a

1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-он (2.0 г, 6.2 ммоль, 1.0 экв.) и йодид триметилсульфония (3.4 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (10 мл) и МТВЕ (10 мл). NaOH (0.62 г, 15.5 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (1.3 мл) и полученный раствор добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 60 °C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали с помощью МТВЕ (3 x 4 мл). К раствору добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (2 x 4 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и после фильтрования упаривали с получением соединения **Синтеза R5a**. МСВР: рассчитано для C₁₉H₂₃F₂NO₂: 335.1697; найдено: 336.1779 [(M+H)⁺ форма].

15

20

^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 5 (dm+tm, 2H), 1.38-0.79 (m, 4H).

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

25

Синтез R5b: (8,8-дифтор-2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексил]метанон

Стадия 1: (3,3-дифтор-4,4-дигидрокси-1-пиперидил)-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексил]метанон

30

Гидрохлорид 3,3-дифторпиперидин-4,4-диола (740 мг, 3.903 ммоль), гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амина (1:1) (2992 мг, 15.613 ммоль, 4.0 экв.) и (1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновую кислоту (1031 мг, 4.2935 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение 23 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ

водный раствор NH_4HCO_3 – MeCN, градиент). Растворители удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта.

Стадия 2: Соединение Синтеза R5b

5 3,3-Дифтор-4,4-дигидрокси-1-пиперидил)-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексил]метанон (200 мг, 0.5328 ммоль, 1.0 экв.) и йодид триметилсульфоксония (293 мг, 1.332 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (2 мл) и МТВЕ (2 мл). NaOH (53 мг, 1.332 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (0.4 мл) и
10 полученный раствор добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до к.т., к раствору добавляли МТВЕ (2 мл) и воду (2 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3 x 3 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и после фильтрования упаривали с получением
15 соединения **Синтеза R5b**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: 371.1508; 371.15063 [M^+ форма].

^1H -ЯМР (400/500 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 7.33-7.11 (m, 5H), 4.24-3.35 (m, 2H), 3.78-3.07 (m, 2H), 2.29-1.98 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.93-1.52 (m, 2H), 1.71-1.20 (m, 2H), 3.47/3.4 (m/m, 1H), 3.07 (m, 1H).

20 ^{13}C -ЯМР (400/500 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 172.8, 142.5, 124.1, 117.2, 57.1, 50/46.3, 49.9, 43.6/43.5, 43/39.5, 42.6/41.8, 40.1, 32.3, 30.5/29.7, 26.8.

Синтез R5c: [транс-5,5-дифтор-2-фенилциклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

25 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 герметическом сосуде или сосуде для микроволновой обработки при 200 °С в течение 2 часов. После того, как герметический сосуд был охлажден до к.т., его охлаждали на бане со смесью
30 лед/вода. Образовалось соединение в виде твердого вещества, которое отфильтровали и три раза промывали 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 (1.0 экв.) в хлороформе и MSM. Затем к смеси по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1.0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0 °С, нагревали до к.т. и затем кипятили 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 метилат натрия (1.0 экв.), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Смесь затем обрабатывали 0.5M раствором HCl и метанол упаривали. Остаток растворяли в ЕЕО и промывали водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством 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 и затем добавляли DAST (5.0 экв.). Через 1 час добавляли воду и ДХМ, и 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 10 % конц. HCl (5.0 экв.). Смесь нагревали и перемешивали при 90 °С в течение 4 дней, и затем соединение в виде твердого вещества отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 0.02 % HCOOH водный раствор – MeCN, градиент) с получением *транс*-5,5-дифтор-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты.

Используя методики Стадий 6 и 7 **Общей методики 8** и исходя из *транс*-**4,4-дифтор-2-(3-тиенил)циклогексанкарбоновой кислоты** получали соединение **Синтеза R5c**. МСВР: рассчитано для C₁₉H₂₃F₂NO₂: 335.1697; 336.1771 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.37-7.05 (m, 5H), 3.86-2.88 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.38-0.72 (m, 4H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 170.7, 143.2, 124.3, 57.3/57, 53.4/53, 45.3/45.2, 42/41.9.

Синтез R5d: [*транс*-4,4-дифтор-2-пиррол-1-илциклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Этил *транс*-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-оксоциклогексанкарбоксилат синтезировали методом, описанным в литературе (*Molecules* 2015, 20(12), 21094-21102).

XtalFluor-E[®] (1.5 экв.) суспендировали в ДХМ. Добавляли Et₃N·3HF (2.0 экв.) в течение 10 минут с последующим добавлением Et₃N (1.0 экв.) в течение 20 минут. Суспензию полностью растворяли. Этил (1R,2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-оксоциклогексанкарбоксилат (1.0 экв.) растворяли в ДХМ и добавляли в течение 40 минут к реакционному раствору. После перемешивания в течение 20 часов при к.т., смесь нейтрализовали с помощью КНСО₃ (10 % в воде). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали солевым раствором. Объединенную водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением этил *транс*-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4-дифторциклогексанкарбоксилата.

Этил *транс*-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4,4-дифторциклогексанкарбоксилат растворяли в ДХМ и добавляли ТФУ (4.0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. Затем ее промывали насыщ. раствором NaHCO₃, органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением этил *транс*-2-амино-4,4-дифторциклогексанкарбоксилата.

Этил *транс*-2-амино-4,4-дифторциклогексанкарбоксилат (1.0 экв.), 2,5-диметокситетрагидрофуран (1.0 экв.) и уксусную кислоту (4.5 экв.) нагревали при 80 °С в течение 2 часов, и затем смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и экстрагировали насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан: EtOAc = 9:1) с получением этил *транс*-4,4-дифтор-2-пиррол-1-илциклогексанкарбоксилата.

Этил *транс*-4,4-дифтор-2-пиррол-1-илциклогексанкарбоксилат растворяли в смеси этанола и воды (5:1, об./об) и добавляли гидрат гидроксида лития (5.0 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Затем этанол упаривали

при пониженном давлении, и 1 н. HCl добавляли до достижения pH 1. Образовалось соединение в виде твердого вещества, которое отфильтровывали с получением *транс*-4,4-дифтор-2-пиррол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты.

Исходя из *транс*-4,4-дифтор-2-пиррол-1-илциклогексанкарбоновой кислоты, используя Стадии 6 и 7 **Общей методики 8**, получали соединение **Синтеза R5d**. МСВР: рассчитано для C₁₇H₂₂F₂N₂O₂: 324.1649; 325.1717 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 6.79 (m, 2H), 5.96 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.93-2.93 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 2.65-2.28 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.17-1.93 (m, 2H), 1.84/1.64 (m+m, 2H), 1.43-1.06 (m, 4H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 170.9, 119.9/119.8, 108/107.9, 57.4/57.3, 57.1, 53.4/53.1, 43.5/43.4, 39.8/39.6, 31.9, 25.

Синтез R5e: [*транс*-4,4-дифтор-2-(2-пиридил)циклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Используя **Общую методику 8** и исходя из **пиридин-2-карбальдегида** получали соединение **Синтеза R5e**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₂₂F₂N₂O₂: 336.1649; найдено: 337.1717 ((M+H)⁺ форма).

Синтез R5g: [*транс*-4,4-дифтор-2-(5-метил-3-тиенил)циклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Используя **Общую методику 8** и исходя из **5-метилтиофен-3-карбальдегида** получали соединение **Синтеза R5g**. МСВР: рассчитано для C₁₈H₂₃F₂NO₂S: 355.1418; найдено: 356.149 ((M+H)⁺ форма).

Синтез R5i: [*транс*-2-(1-этилпиразол-4-ил)-4,4-дифторциклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Используя методику Стадии 1 **Общей методики 8** 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 NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄, 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 в соответствии со Стадиями 3 - 7 **Общей методики 8** с получением соединения **Синтеза R5i**. МСВР: рассчитано для $C_{18}H_{25}F_2N_3O_2$: 353.1915; найдено: 354.1979 ((*M*+*H*)⁺ форма).

5

Синтез R5k: [*транс*-4,4-дифтор-2-(2-фурил)циклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Используя **Общую методику 8** и исходя из **фуран-2-карбальдегида** получали соединение **Синтеза R5k**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{21}F_2NO_3$: 325.149; найдено: 326.1558 ((*M*+*H*)⁺ форма).

10

Синтез R5l: [*транс*-4,4-дифтор-2-(3-тиенил)циклогексил]-(2-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон

Используя **Общую методику 8** и исходя из **3-тиофенкарбоксальдегида** получали соединение **Синтеза R5l**. МСВР: рассчитано для $C_{17}H_{21}F_2NO_2S$: 341.1261; найдено: 342.1329 ((*M*+*H*)⁺ форма).

15

ПРИМЕРЫ

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

20

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 1)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 1**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}N_4O_4F_2$: 538.2391; найдено: 539.2465 ((*M*+*H*)⁺ форма).

25

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(2-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 2)**

30

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4b** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 2**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_4O_4F_3$: 556.2297; найдено: 557.2362 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-метоксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 3)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4c** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 3**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₄N₄O₅F₂: 568.2498; найдено: 569.257 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-метоксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 4)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4d** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 4**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₄N₄O₅F₂: 568.2498; найдено: 569.257 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 5)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 5**. МСВР: рассчитано для C₂₉H₃₁N₄O₄F₃: 556.2297; найдено: 557.237 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 6)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4f** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 6**. МСВР: рассчитано для C₂₉H₃₁N₄O₄F₃: 556.2297; найдено: 557.2361 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3,5-диметоксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 7)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4g** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 7**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₆N₄O₆F₂: 598.2603; найдено: 599.267 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-(3,5-дифторфенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 8)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 8**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_4F_4$: 574.2203; найдено: 575.2277 ((*M*+*H*)⁺ форма).

10 ▪ **3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-5-(метиламино)-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 9)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4i** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 9**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}N_4O_4F_2$: 552.2548; найдено: 553.2618 ((*M*+*H*)⁺ форма).

15

▪ **5-амино-3-[[*(4R)*-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 10)**

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 10**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{30}N_4O_4F_4$: 574.2203; найдено: 575.2276 ((*M*+*H*)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 11)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 11**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_4O_4F_2Cl$: 572.2002; найдено: 573.2069 ((*M*+*H*)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 12)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4k** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 12**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}N_4O_5F_2Cl$: 602.2108; найдено: 603.2183 ((M+H)⁺ форма).

5 ▪ **5-амино-6-(3-хлорфенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 13)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4l** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 13**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_4O_4F_2Cl$: 572.2002; найдено: 573.2079 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-6-[(2*H*-1,3-бензодиоксол-5-ил)окси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 14)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4n** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 14**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}N_4O_6F_2$: 582.229; найдено: 583.2378 ((M+H)⁺ форма).

20 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-гидрокси-5-метоксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 15)**

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4o** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 15**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}N_4O_6F_2$: 584.2446; найдено: 585.2524 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 16)**

30 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4p** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 16**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}N_4O_5F_3$: 586.2403; найдено: 587.2468 ((M+H)⁺ форма).

▪ **3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-фенокси-5-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 17)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4q** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 17**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{33}N_4O_4F_5$: 620.2422; найдено: 621.2493 (($M+H$)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 18)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4r** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 18**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{31}N_4O_5F_5$: 622.2214; найдено: 623.2286 (($M+H$)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-метилфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 19)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4s** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 19**. МСВР: 20 рассчитано для $C_{30}H_{34}N_4O_4F_2$: 552.2548; найдено: 553.2625 (($M+H$)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-(3-бромфенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 20)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4t** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 20**. МСВР: 25 рассчитано для $C_{29}H_{31}N_4O_4F_2Br$: 616.1497; найдено: 617.1568 (($M+H$)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 21)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4u** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 21**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{31}N_4O_4F_7S$: 664.1954; найдено: 665.2018 (($M+H$)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 22)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4v** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 22**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₁N₄O₄F₅: 606.2266; найдено: 607.2339 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(гидроксиметил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 23)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4w** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 23**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₄F₂N₄O₅: 568.2498; найдено: 569.2559 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензонитрил (ПРИМЕР 24)**

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4z** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 24**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₁F₂N₅O₄: 563.2344; найдено: 564.2421 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **3-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензонитрил (ПРИМЕР 25)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4aa** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 25**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₁F₂N₅O₄: 563.2344; найдено: 564.24 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **гидрохлорид 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[(1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-она (ПРИМЕР 26)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ab** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 7-[5-

амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением

5 **ПРИМЕРА 26** в виде HCl соли. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₇F₂N₅O₄: 593.2814; найдено: 594.2883 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ метил 3-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-пиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}бензоат (**ПРИМЕР 27**)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ac** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 27**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄F₂N₄O₆: 596.2446; найдено: 597.252 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-пиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(гидрокси-метил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (**ПРИМЕР 28**)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ad** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 28**. МСВР: 20 рассчитано для C₃₀H₃₄F₂N₄O₅: 568.2498; найдено: 569.2563 ((M+H)⁺ форма).

 ▪ 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-пиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(3-гидрокси-пропил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (**ПРИМЕР 29**)

25 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ae** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 29**. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₈F₂N₄O₅: 596.281; найдено: 597.2878 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-пиперидин-4-ил}метил)-6-(фенилсульфанил)пиримидин-4(3*H*)-он (**ПРИМЕР 30**)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4af** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 30**. МСВР: рассчитано для C₂₉H₃₂F₂N₄O₃S: 554.2163; найдено: 555.2232 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 31)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ag** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 6-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]окси-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт
10 подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 31**. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₇F₂N₅O₄: 593.2814; найдено: 594.2885 ((*M*+*H*)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[(2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 32)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ah** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 5-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксиизоиндолин-2-карбоксилат.
20 Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 32**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₅F₂N₅O₄: 579.2657; найдено: 580.2717 ((*M*+*H*)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[4-(2-гидроксиэтокси)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 33)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ai** и
30 соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 33**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₆F₂N₄O₆: 598.2603; найдено: 599.2676 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(пирролидин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 34)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4aj** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 2-[4-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]пирролидин-1-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 34**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}F_2N_5O_4$: 607.297; найдено: 608.3026 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[(1*H*-индазол-6-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 35)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4al** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 35**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4$: 578.2453; найдено: 579.2525 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 36)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4am** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 36**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{36}F_2N_4O_5$: 582.2654; найдено: 583.2725 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(2,2,2-трифторэтил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 37)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4an** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 37**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{33}F_5N_4O_4$: 620.2422; найдено: 621.2493 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-[4-(2,2-дифторэтил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 38)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4aо** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 38**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{34}F_4N_4O_4$: 602.2516; найдено: 603.2594 ((*M*+*H*)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(2-фторэтил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 39)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ар** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 39**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}F_3N_4O_4$: 584.261; найдено: 585.2689 ((*M*+*H*)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-фтор-3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 40)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4аq** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 40**. МСВР: 20 рассчитано для $C_{30}H_{30}F_6N_4O_5$: 640.212; найдено: 641.2183 ((*M*+*H*)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 41)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ар** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 41**. МСВР: 30 рассчитано для $C_{29}H_{31}F_3N_4O_5$: 572.2247; найдено: 573.2319 ((*M*+*H*)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-этилфенокси)-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 42)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4as** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 42**. МСВР: рассчитано для $C_{31}H_{35}ClF_2N_4O_4$: 600.2315; найдено: 601.2385 ((*M*+*H*)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-[3-(бензилокси)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 43)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4at** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 43**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{38}F_2N_4O_5$: 644.281; найдено: 645.2891 (($M+H$)⁺ форма).

10 ▪ **4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензальдегид (ПРИМЕР 44)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4au** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 44**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_4O_5$: 566.2341; найдено: 567.2407 (($M+H$)⁺ форма).

15

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 45)**

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 45**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{29}F_5N_4O_4$: 592.2109; найдено: 593.2177 (($M+H$)⁺ форма).

25 ▪ **4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензонитрил, рацемический (ПРИМЕР 46)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4z** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 46**.

30 ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.85 (m, 2H), 7.7/7.66 (s/s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.08/6.03 (s/s, 1H), 4.97/4.93 (s/s, 2H), 4.61/4.45/3.92/3.76 (d/d+d/d, 2H), 3.42/3.37 (td/td, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.54/1.17 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 159.5/159.4, 159/158.9, 139.1/139, 134.6, 124.1, 120.1, 119.7, 119.3, 106, 47.5/47.2, 44/43.4, 42.4/41.9, 32.7/31.6, 26.5/26.4.

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(пиперидин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 47)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4az** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 2-[3-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 47**. МСВР: рассчитано для C₃₄H₄₁F₂N₅O₄: 621.3127; найдено: 622.3198 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[(2-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 48)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bc** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 48**. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₆F₂N₄O₅: 594.2654; найдено: 595.2722 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 49)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bf** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 49**. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₈F₂N₄O₅: 596.281; найдено: 619.2695 ((M+Na)⁺ форма).

▪ **4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}-2-фторбензонитрил (ПРИМЕР 50)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bg** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 50**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₀F₃N₅O₄: 581.225; найдено: 582.2324 ((M+H)⁺ форма).

▪ 4-**{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}-2-хлорбензонитрил (ПРИМЕР 51)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bh** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 51**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_4$: 597.1954; найдено: 598.2019 ((*M*+*H*)⁺ форма).

10 ▪ 3-(4-**{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}-2-хлорфенил)пропаннитрил (ПРИМЕР 52)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bj** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 52**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{35}F_2N_5O_4$: 591.2657; найдено: 592.2728 ((*M*+*H*)⁺ форма).

15 ▪ 4-**{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}-3-хлорбензонитрил (ПРИМЕР 53)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bk** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 53**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{30}ClF_2N_5O_4$: 597.1954; найдено: 598.2031 ((*M*+*H*)⁺ форма).

25 ▪ 5-амино-6-[4-(1-аминоэтил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он, диастереоизомер 1 (ПРИМЕР 54)

и

5-амино-6-[4-(1-аминоэтил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он, диастереоизомер 2 (ПРИМЕР 55)

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bm** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]карбамат. *трет*-Бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-

4-ил]оксифенил]этил]карбамат, диастереоизомер 1, и *трет*-бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]карбамат, диастереоизомер 2, получали отдельно друг от друга с помощью хиральной хроматографии.

трет-Бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]карбамат, диастереоизомер 1, подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 54**.

трет-Бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]карбамат, диастереоизомер 2, подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 55**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₇F₂N₅O₄: 581.2814; найдено: 582.2883 ((M+H)⁺ форма) для обоих диастереоизомеров.

▪ **5-амино-6-[4-(1-аминопропил)фенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 56)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bn** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил N-[1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]пропил]карбамат.

Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, с получением **ПРИМЕРА 56**. МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₉F₂N₅O₄: 595.297; найдено: 596.3038 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-(бензиламино)-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 57)**

ПРИМЕР 5 (100 мг, 0.1797 ммоль), бензальдегид (2.0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (2.0 экв.) растворяли в ТГФ и нагревали с перемешиванием при 70 °С в течение 2 дней.

Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент), затем ее повторно очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 0.2 % водный раствор муравьиной кислоты-MeCN, градиент).

5 Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 57**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 646.2767; найдено: 647.2839 ((M+H)⁺ форма).

10 **▪ 4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензамид (ПРИМЕР 58)**

ПРИМЕР 24 (80 мг, 0.1419 ммоль), оксим (1*E*)-ацетальдегида (83.84 мг, 0.0865 мл, 1.419 ммоль, 10 экв.) и Cu^{2+} на 4Å молекулярном сите (100 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь затем 15 нагревали до 60 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 дней. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 58**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$: 581.245; найдено: 582.2533 20 ((M+H)⁺ форма).

▪ 5-амино-6-[4-(аминаметил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 59)

25 В автоклав загружали **ПРИМЕР 24** (100 мг, 0.1774 ммоль), никелевый катализатор Ренея (100 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава 30 и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 59**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$: 567.2657; найдено: 568.2735 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-{{4-[(метиламино)метил]фенокси}пиримидин-4(*3H*)-он (ПРИМЕР 60)}**

5 **ПРИМЕР 44** (80 мг, 0.1412 ммоль), метиламин (2М в ТГФ) (20 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали, растворяли в смеси ДМФА/метанол и очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 60**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₇F₂N₅O₄: 581.2814; найдено: 582.2878 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-6-[3-(аминометил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(*3H*)-он (ПРИМЕР 61)}**

20 В автоклав загружали **ПРИМЕР 25** (100 мг, 0.1774 ммоль), никелевый катализатор Ренея (150 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 61**.
25 МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₅F₂N₅O₄: 567.2657; найдено: 568.2723 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **3-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензамид (ПРИМЕР 62)}**

ПРИМЕР 25 (100 мг, 0.1774 ммоль), оксим (1Е)-ацетальдегида (104.8 мг, 0.108 мл, 1.774 ммоль, 10 экв.) и Cu²⁺ на 4Å молекулярном сите (100 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 60 °С и перемешивали при этой температуре в течение 70 часов.

Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 62**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$: 581.245; найдено: 582.2528 ((M+H)⁺ форма).

▪ **3-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}бензойная кислота (ПРИМЕР 63)**

10 **ПРИМЕР 27** (100 мг, 0.1676 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (28.13 мг, 0.6705 ммоль, 4.0 экв.) перемешивали в метаноле (3 мл) и воде (3 мл) при к.т. в течение 15 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (670 мкл, водн.). Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением **ПРИМЕРА 63**.
15 МСВР: рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 582.229; найдено: 583.2358 ((M+H)⁺ форма).

20 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 64)**

25 В автоклав загружали **ПРИМЕР 43** (138 мг, 0.2141 ммоль), 10 % палладий на угле (30 мг) и метанол (10 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Катализатор промывали метанолом и отфильтровывали. Маточную жидкость очищали с помощью преп. ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 64**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 554.2341; найдено: 555.2405 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)-3-фторфенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 65)**

В автоклав загружали **ПРИМЕР 50** (60.8 мг, 0.105 ммоль), никелевый катализатор Ренея (60 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 65**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}F_3N_5O_4$: 585.2563; найдено: 586.2627 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)-3-хлорфенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 66)**

В автоклав загружали **ПРИМЕР 51** (64.8 мг, 0.108 ммоль), никелевый катализатор Ренея (60 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 66**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}ClF_2N_5O_4$: 601.2267; найдено: 602.2327 ((M+H)⁺ форма).

▪ **3-(4-{{5-амино-1-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}фенил)пропанамид (ПРИМЕР 67)**

ПРИМЕР 52 (80 мг, 0.1352 ммоль), оксим (1E)-ацетальдегида (79.88 мг, 0.0824 мл, 1.352 ммоль 10 экв.) и Cu^{2+} на 4Å молекулярном сите (100 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель

упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 67**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{37}F_2N_5O_5$: 609.2763; найдено: 610.2832 ((M+H)⁺ форма).

5 **▪ 5-амино-6-[4-(3-аминопропил)фенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 68)**

10 В автоклав загружали **ПРИМЕР 52** (80 мг, 0.1352 ммоль), никелевый катализатор Ренея (80 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 68**.
15 МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{39}F_2N_5O_4$: 595.297; найдено: 596.3037 ((M+H)⁺ форма).

20 **▪ 5-амино-6-[4-(аминаметил)-2-хлорфенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 69)**

25 В автоклав загружали **ПРИМЕР 53** (1.0 экв.), никелевый катализатор Ренея (10 мас./мас.%) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 69**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{34}ClF_2N_5O_4$: 601.2267; найдено: 602.2335 ((M+H)⁺ форма).

30 **▪ 5-амино-6-[4-(анилинометил)фенокси]-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 70)**

ПРИМЕР 44 (80 мг, 0.1412 ммоль), анилин (65.7486 мг, 0.706 ммоль, 5.0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (149.63 мг, 0.706 ммоль, 5.0 экв.) и уксусную кислоту (42.40 мг, 0.04041 мл, 0.706 ммоль, 5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь упаривали, растворяли в смеси ДМФА/метанол и очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 70**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$: 643.297; найдено: 644.3038 ((M+H)⁺ форма).

■ 4-{{5-амино-1-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}бензонитрил (**ПРИМЕР 71**)

и

■ 4-{{5-амино-1-((4*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}бензонитрил (**ПРИМЕР 72**)

Исходя из **ПРИМЕРА 46**, **ПРИМЕР 71** и **ПРИМЕР 72** получали отдельно друг от друга с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 71:

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.85 (m, 2H), 7.7/7.66 (s/s, 1H), 7.33-7.14 (m, 5H), 7.19 (m, 2H), 6.08/6.03 (s/s, 1H), 4.97/4.93 (s/s, 2H), 4.61/4.45/3.92/3.76 (d/d+d/d, 2H), 4.30-2.33 (m, 4H), 3.42/3.37 (td/td, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.24-1.95 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 2H), 1.54/1.17 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.5/159.4, 159/158.9, 139.1/139, 134.6, 124.1, 120.1, 119.7, 119.3, 106, 47.5/47.2, 44/43.4, 42.4/41.9, 32.7/31.6, 26.5/26.4

ПРИМЕР 72:

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7.85 (m, 2H), 7.71/7.7 (s/s, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 7.19 (m, 2H), 6.08/6.06 (s/s, 1H), 4.95/4.91 (s/s, 2H), 4.49/4.41/3.89/3.86 (d/d+d/d, 2H), 4.38-2.68 (m, 4H), 3.45/3.35 (td/td, 1H), 3.05 (m, 1H) 1.96-1.44 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 2H), 1.75-1.14 (m, 2H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 159.5/159.4, 159, 139, 134.6, 124.1, 120.5, 119.7, 119.3, 106, 47.3/47.2, 43.5, 42.4/41.6, 32.9/31.7, 26.8/26.4

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-{{(2,2,2-трифторэтил)амино}метил}фенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 73)**

5 и

***N*-[(4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}фенил)метил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)формаимид (ПРИМЕР 74)**

10 **ПРИМЕР 44** (0.158 ммоль; 1.0 экв.), 2,2,2-трифторэтанамина (5.0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 3.5 часов. Реакционную смесь упаривали, растворяли в ДМФА и очищали с помощью препаративной ЖХ (на С-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент), выделяя соединения отдельно друг от друга. Растворитель упаривали
15 при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 73** и **ПРИМЕРА 74**.

ПРИМЕР 73: МСВР: рассчитано для C₃₂H₃₆F₅N₅O₄: 649.2687; найдено: 650.2753 ((M+H)⁺ форма).

ПРИМЕР 74: МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₆F₅N₅O₅: 677.2637; найдено: 678.2707 ((M+H)⁺ форма).

20

▪ **5-амино-6-{4-[(*трет*-бутиламино)метил]фенокси}-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 75)**

25 **ПРИМЕР 44** (0.158 ммоль; 1.0 экв.), 2-метилпропан-2-амин (5.0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 3.5 часов. Реакционную смесь упаривали, растворяли в ДМФА и очищали с помощью препаративной ЖХ (на С-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH₄HCO₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением
30 **ПРИМЕРА 75**. МСВР: рассчитано для C₃₄H₄₃F₂N₅O₄: 623.3283; найдено: 624.3346 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-{4-[(бензиламино)метил]фенокси}-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 76)**

5 **ПРИМЕР 44** (0.123 ммоль; 1.0 экв.), бензиламин (5.0 экв.),
 триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.)
 растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 70 часов. Реакционную
 смесь упаривали, растворяли в смеси ДМФА/метанол и очищали с помощью
 препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор
 NH₄НСО₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении
 10 с получением **ПРИМЕРА 76**. МСВР: рассчитано для C₃₇H₄₁F₂N₅O₄: 657.3127;
 найдено: 658.3202 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-6-{4-[(циклопропиламино)метил]фенокси}-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-
 дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-
 ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 77)**

20 **ПРИМЕР 44** (0.158 ммоль; 1.0 экв.), циклопропиламин (5.0 экв.),
 триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.)
 растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную
 смесь упаривали, растворяли в смеси ДМФА/метанол и очищали с помощью
 препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор
 NH₄НСО₃-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении
 с получением **ПРИМЕРА 77**. МСВР: рассчитано для C₃₃H₃₉F₂N₅O₄: 607.297;
 найдено: 608.3039 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-
 карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-
 фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 78)**

и

30 ▪ **5-амино-3-({(4*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-
 карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-
 фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 79)**

Исходя из **ПРИМЕРА 45**, **ПРИМЕР 78** и **ПРИМЕР 79** получали отдельно друг
 от друга с помощью хиральной хроматографии.

ПРИМЕР 78: МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{29}F_5N_4O_4$: 592.2109; найдено: 593.2182 ((M+H)⁺ форма).

ПРИМЕР 79: МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{29}F_5N_4O_4$: 592.2109; найдено: 593.2177 ((M+H)⁺ форма).

5

▪ **4-{[5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}-2-хлорбензамид (ПРИМЕР 80)**

ПРИМЕР 51 (65 мг, 0.108 ммоль), оксим (1*E*)-ацетальдегида (1.08 ммоль, 10 экв.) и Cu^{2+} на 4Å молекулярном сите (80 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на С-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением

15 **ПРИМЕРА 80.** МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}ClF_2N_5O_5$: 615.206; найдено: 616.2129 ((M+H)⁺ форма).

20

▪ **4-{[5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}-2-фторбензамид (ПРИМЕР 81)**

ПРИМЕР 50 (65 мг, 0.111 ммоль), оксим (1*E*)-ацетальдегида (1.11 ммоль, 10 экв.) и Cu^{2+} на 4Å молекулярном сите (80 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной

25 **ЖХ** (на С-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением

ПРИМЕРА 81. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}F_3N_5O_5$: 599.2355; 600.2428 ((M+H)⁺ форма).

30

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-5,5-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 82)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5c** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 82.** МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$: 538.2391; найдено: 539.2468 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-(1*H*-пиррол-1-ил)циклогексан-1-карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 83)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5d** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 83**. МСВР: рассчитано для C₂₇H₃₁F₂N₅O₄: 527.2344; найдено: 528.2416 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1,2-*транс*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-[(пиридин-3-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 84)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bq** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 84**. МСВР: рассчитано для C₂₈H₃₁F₂N₅O₄: 539.2344; найдено: 540.2425 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(1,2-*транс*)-4,4-дифтор-2-(пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 85)**

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5e** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 85**. МСВР: рассчитано для C₂₈H₃₀F₃N₅O₄: 557.225; найдено: 558.2321 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1,2-*транс*)-4,4-дифтор-2-(5-метилтиофен-3-ил)циклогексан-1-карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 86)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5g** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 86**. МСВР: рассчитано для C₂₈H₃₁F₃N₄O₄S: 576.2018; найдено: 577.2091 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1,2-*транс*)-2-(1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 87)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5i** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 87**. МСВР: рассчитано для $C_{28}H_{33}F_3N_6O_4$: 574.2515; найдено: 575.2586 ((M+H)⁺ форма).

5 ▪ **5-амино-3-({1-[(1,2-*транс*)-4,4-дифтор-2-(фуран-2-ил)циклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 88)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5k** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 88**. МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{29}F_3N_4O_5$: 546.209; найдено: 547.2164 ((M+H)⁺ форма).

 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-(тиофен-3-ил)циклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 89)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5l** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 89**. МСВР: рассчитано для $C_{27}H_{29}F_3N_4O_4S$: 562.1862; найдено: 563.1932 ((M+H)⁺ форма).

20 ▪ **5-амино-6-[4-(аминаметил)фенокси]-3-({(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 90)**

25 В автоклав загружали **ПРИМЕР 71** (50 мг, 0.083 ммоль), никелевый катализатор Ренея (100 мг) и 7 н. аммиак в метаноле (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 20 часов. Реакционную смесь удаляли из автоклава и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 0.2 % водный HCOOH-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 90**.
30 МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{33}F_4N_5O_4$: 603.2469; найдено: 604.2530 ((M+H)⁺ форма).

Общие методики для Примеров 91 - 103 и 122 - 177

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

5 Флэш-хроматографию выполняли на предварительно заполненных силикагелевых картриджах (Strata SI-1; 61Å, Phenomenex, Cheshire UK или 1ST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengood, UK), или выполняли автоматизированную флэш-хроматографию, используя прибор Combiflash R_f (Teledyne Isco Inc.) и используя предварительно заполненные силикагелевые колонки RediSep R_f 10 (Teledyne Isco Inc.) или предварительно заполненные колонки SilaSep (Silicycle Inc.). Тонкослойную хроматографию проводили на 5 x 10 см пластинах, покрытых силикагелем Merck Type 60 F₂₅₄.

Соединения настоящего изобретения характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектропии (ВЭЖХ- 15 МС) либо на Agilent HP1200 Rapid Resolution Mass detector 6140, многомодовый источник *M/z* в диапазоне от 150 до 1000 а.е.м., либо на Agilent HP1100 Mass detector 1946D, ESI источник *M/z* в диапазоне от 150 до 1000 а.е.м. Условия и методы, перечисленные ниже, идентичны для обоих приборов.

20 - Колонка для 7.5 мин. хроматографирования: GeminiNX, 5 мкм, C18, 30 x 2.1 мм (Phenomenex) или Zorbax Eclipse Plus, 3.5 мкм, C18, 30 x 2.1 мм (Agilent). Температура: 35 °С.

- Колонка для 3.75 мин. хроматографирования: GeminiNX, 5 мкм, C18, 30 x 2.1 мм (Phenomenex) или Zorbax Eclipse Plus, 3.5 мкм, C18, 30 x 2.1 мм (Agilent). Температура: 35 °С.

25 - Колонка для 1.9 мин. хроматографирования: Kinetex, 2.5 мкм, C18, 50 x 2.1 мм (Phenomenex) или Accucore, 2.6 мкм, C18, 50 x 2.1 мм. Температура: 55 °С.

- Подвижная фаза: А - Н₂О + 10 ммоль формиата аммония + 0.08 % (об./об) муравьиной кислоты при рН прибл. 3.5.

30 - В – 95 % ацетонитрила + 5 % А + 0.08 % (об./об) муравьиной кислоты.

- Вводимый объем: 1 мкл

Метод А, таблица градиентов "Краткого" метода, либо с положительной (положит.), либо с положительной и отрицательной (положит./отрицат.) ионизацией

Время (мин.)	Растворитель А (%)	Растворитель В (%)	Поток (мл/мин)
0	95	5	1
0.25	95	5	1
2.50	5	95	1
2.55	5	95	1.7
3.60	5	95	1.7
3.65	5	95	1
3.70	95	5	1
3.75	95	5	1

Метод В, таблица градиентов "Сверхкраткого" метода, либо с положительной (положит.), либо с положительной и отрицательной (положит./отрицат.) ионизацией

Время (мин.)	Растворитель А (%)	Растворитель В (%)	Поток (мл/мин)
0	95	5	1.3
0.12	95	5	1.3
1.30	5	95	1.3
1.35	5	95	1.6
1.85	5	95	1.6
1.90	5	95	1.3
1.95	95	5	1.3

5

Детектирование: УФ детектирование на 230, 254 и 270 нм.

Соединения настоящего изобретения также характеризовали с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Анализ выполняли на спектрометре Bruker DPX-400, и спектры протонного ЯМР измеряли на частоте 400 МГц. Спектральным эталоном служил известный химический сдвиг растворителя. Данные протонного ЯМР представлены следующим образом: химический сдвиг (δ) в м.д., за которым следует мультиплетность, где s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = дублет дублетов, dt = дублет триплетов, dm = дублет мультиплетов, ddd = дублет дублета дублетов, td = триплет дублетов, qd = квартет дублетов и br = широкий, и в заключение значение интеграла сигнала.

Некоторые соединения изобретения очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Операции очистки выполняли на системе автоматической очистки Waters FractionLynx MS, с Gemini[®] 5 мкм C18(2), 100 мм x 20 мм в.д. колонкой от Phenomenex, работая при скорости потока 20 см³.мин⁻¹ с УФ детектированием на диодной матрице (210-400 нм) и масс-направленным сбором фракций.

20

При pH 4: растворитель А = 10 мМ ацетат аммония в смеси вода + 0.08 % об./об муравьиной кислоты степени чистоты "для ВЭЖХ". Растворитель В = 95 % об./об ацетонитрила + 5 % об./об растворителя А + 0.08 % об./об муравьиной кислоты степени чистоты "для ВЭЖХ".

5 При pH 9: растворитель А = 10 мМ ацетат аммония в смеси вода + 0.08 % об./об раствора аммиака степени чистоты "для ВЭЖХ". Растворитель В = 95 % об./об ацетонитрила + 5 % об./об растворителя А + 0.08 % об./об раствора аммиака степени чистоты "для ВЭЖХ".

10 Некоторые соединения изобретения очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя прибор Teledyne ISCO ACCQPrep HP125, с Gemini[®] 5 мкм C18(2), 150 мм x 21 мм в.д. колонкой от Phenomenex, работая при скорости потока 21 см³.мин⁻¹ с УФ детектированием на диодной матрице (210-400 нм) и сбором фракций.

15 Масс-спектрометр представлял собой спектрометр Waters Micromass ZQ2000, работающий с электрораспылительной ионизацией в режиме положительных или отрицательных ионов, с диапазоном сканирования молекулярных масс от 150 до 1000.

20 Некоторые соединения настоящего изобретения характеризовали, используя прибор Agilent 1290 Infinity серии II, связанный с одноквадрольным Agilent TOF 6230 с источником ESI. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали при переключении режимов положительной-отрицательной ионизации, если не указано иное. УФ детектирование выполняли с помощью детектора на диодной матрице на 230, 254 и 270 нм. Колонка: Thermo Accucore 2.6 мкм C18, 50 x 2 мм, температура колонки 55 °С. Буфер А: вода /10 мМ формиат аммония / 0.04 % (об./об) муравьиной кислоты pH=3.5. Буфер В: ацетонитрил / 5.3 % (об./об) А / 0.04 % (об./об) муравьиной кислоты. (Вводимый объем: 1 мкл).

30 Названия по номенклатуре IUPAC генерировали, используя AutoNom Standard, или используя функциональную возможность ChemAxon's 'Structure to Name' (s2n) в рамках MarvinSketch или JChem для Excel (JChem версий 16.6.13 – 18.22.3).

▪ **rel-5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 91)**

5 Стадия 1: *rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат и rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

10 Исходили из *rel-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (500 мг, 2.03 ммоль) и *этинилтриметилсилана* (219 мг, 2.23 ммоль) взамен 2-пиколина, следуя методике, описанной для Стадии 1 ПРИМЕРА 96, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-20 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат* в виде бесцветного масла.

15 ¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.22-6.95 (m, 5H), 3.73 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.10 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 3.6 Гц, 1H), 2.44 (td, *J* = 11.8, 3.4 Гц, 1H), 2.07-1.55 (m, 5H), 1.24-0.96 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.00 (s, 9H).

20 Соединение, элюируемое вторым: *rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат* в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.28-6.90 (m, 5H), 3.74 (q, *J* = 7.1, 3.5 Гц, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 13.0, 11.4, 3.2 Гц, 1H), 2.38 (td, *J* = 11.4, 4.6 Гц, 1H), 2.08-1.79 (m, 5H), 1.63 (t, *J* = 12.8 Гц, 1H), 1.51 (td, *J* = 12.5, 4.8 Гц, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.10 (s, 9H).

25 Стадия 2: *rel-этил (1R,2R,4R)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

30 К раствору *rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата* (100 мг, 0.29 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли TBAF (1M в ТГФ, 1 мл, 1 ммоль) при 0 °C под N₂. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 минут и затем давали нагреться до к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и соевым раствором (15 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии,

используя гептан-30 %EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением целевого продукта *rel*-этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.41-7.08 (m, 5H), 3.90 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.21 (ddd, *J* = 12.9, 11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.56 (td, *J* = 11.5, 4.3 Гц, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 12.9 Гц, 1H), 1.70 (td, *J* = 12.7, 4.6 Гц, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 3: *rel*-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *rel*-этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (62 мг, 0.23 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, *rel*-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 7.44-7.00 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.01 (td, *J* = 12.4, 3.5 Гц, 1H), 2.04-1.42 (m, 7H).

Стадия 4: ПРИМЕР 91

Следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и исходя из *rel*-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (60 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (185 мг, 0.22 ммоль), **ПРИМЕР 91** получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.01; *m/z* = 561 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.59 (d, *J* = 24.3 Гц, 1H), 7.33-6.99 (m, 9H), 5.64 (d, *J* = 3.4 Гц, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.9 Гц, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.5 Гц, 2H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 3.20-2.80 (m, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 1.97-1.56 (m, 5H), 1.47-1.04 (m, 3H), 0.76 (td, *J* = 12.8, 4.5 Гц, 1H), 0.62-0.49 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) *m/z*: рассчитано для C₃₁H₃₃FN₄O₅ 560.2435, найдено: 561.2538 [M+H]⁺.

▪ **rel-5-амино-3-[(1-{{(1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексил}карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 92)**

5 Стадия 1: *rel-этил (1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходя из *rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата* (60 мг, 0.2 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 91, *rel-этил (1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат* получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.39-7.12 (m, 5H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.28 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 3.6 Гц, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.26-2.01 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Гц, 2H), 0.93-0.88 (m, 1H).

15 Стадия 2: *rel-(1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *rel-этил (1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (35 мг, 0.13 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 94, *rel-(1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту* получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.80 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 5.43 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.08 (td, *J* = 12.4, 3.5 Гц, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 6H).

25 Стадия 3: ПРИМЕР 92

Исходя из *rel-(1R,2R,4S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты* (27 мг, 0.11 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (37 мг, 0.11 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, ПРИМЕР 92 получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.07; *m/z* = 561 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (d, *J* = 23.3 Гц, 1H), 7.33-7.03 (m, 9H), 5.37 (s, 1H), 4.94-4.57 (m, 3H), 3.99-3.57 (m, 4H), 3.28-2.82 (m, 3H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.00-1.69 (m, 5H), 1.54-1.04 (m, 4H), 0.82-0.56 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z: рассчитано для C₃₁H₃₃FN₄O₅ 560.2435, найдено: 561.2576 [M+H]⁺

5 **rel-5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 93)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

10 К охлаждаемому льдом раствору rel-этил (1R,2R,4R)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (67 мг, 0.25 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры, (50 % раствор в ТГФ, 0.21 мл, 0.49 ммоль) под N₂. Через 5 минут ледяную баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 2 часов. Охлаждали до 0 °С и гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали с
15 помощью EtOAc (2 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-10 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением rel-этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

20 ¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.46-7.12 (m, 5H), 3.90 (qd, *J* = 7.1, 1.7 Гц, 2H), 3.30-3.08 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.21-1.64 (m, 4H), 0.96 (td, *J* = 7.1, 2.7 Гц, 3H).

25 *Стадия 2: rel-(1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из rel-этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (30 мг, 0.11 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, rel-(1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла.

30 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 7.43-7.01 (m, 5H), 3.57-3.14 (m, 4H), 3.12-2.56 (m, 2H), 2.30-1.41 (m, 3H).

Стадия 3: ПРИМЕР 93

Исходили из *rel*-(1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (18 мг, 0.07 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (24 мг, 0.07 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением ПРИМЕРА 93 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.177; m/z = 563 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (d, J = 22.4 Гц, 1H), 7.43-6.99 (m, 9H), 4.86 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.68 (d, J = 14.0 Гц, 2H), 4.00-3.52 (m, 4H), 3.30-3.01 (m, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.65 (td, J = 12.6, 2.5 Гц, 1H), 2.29-1.88 (m, 3H), 1.86-1.55 (m, 2H), 1.46-1.04 (m, 3H), 0.68 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₁H₃₂F₂N₄O₄ 562.2392, найдено: 563.2528 [M+H]⁺

▪ ***rel*-5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 94)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат и *rel*-(1R,5R,6S)-1-бензил-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он

К раствору хлорида бензилмагния (0.89 мл, 1M раствор в DEE, 0.89 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °C под N₂ по каплям добавляли раствор *rel*-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (200 мг, 0.81 ммоль) в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 минут и затем давали нагреться до к.т. в течение 1 часа. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (15 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-80 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *rel*-(1R,5R,6S)-1-бензил-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.45-7.18 (m, 10H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.48 (m, 3H).

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.36; m/z = 293 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.40-7.17 (m, 10H), 4.57 (s, 1H), 3.88 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.03 (td, *J* = 11.9, 4.5 Гц, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.68 (td, *J* = 11.7, 3.8 Гц, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2: rel-(1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (55 мг, 0.16 ммоль) в метаноле (0.5 мл) и ТГФ (0.5 мл) добавляли гидроксид натрия (1М водн. раствор, 0.49 мл, 0.49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Смеси давали охладиться до к.т., концентрировали в вакууме, остаток растворяли в воде (10 мл), подкисляли до pH 4 посредством 1М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме с получением *rel*-(1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты. Соединение использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: ПРИМЕР 94

К раствору 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (54 мг, 0.16 ммоль) и *rel*-(1R,2R,4R)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (50 мг) в ацетонитриле (3 мл) добавляли триэтиламин (0.04 мл, 0.32 ммоль) с последующим добавлением NATU (61 мг, 0.16 ммоль) при к.т. под N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток распределяли между EtOAc (25 мл) и насыщ. раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-4 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 94** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; *m/z* = 627 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (d, *J* = 24.2 Гц, 1H), 7.33-7.06 (m, 14H), 4.82 (d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.9 Гц, 2H), 4.46 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 4.02-

3.56 (m, 5H), 3.22-2.80 (m, 4H), 2.74-2.62 (m, 1H), 1.83-1.07 (m, 8H), 0.87-0.74 (m, 1H), 0.68-0.55 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{36}H_{39}FN_4O_5$ 626.2904, найдено: 627.3001 $[M+H]^+$.

5

▪ **rel-5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 95)**

10 Стадия 1: *rel-(1R,2R,4S)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *rel-(1R,5R,6S)-1-бензил-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-она* (105 мг, 0.36 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 94, *rel-(1R,2R,4S)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту* получали в виде желтого твердого вещества. Соединение использовали без
15 дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.20; m/z = 309 $[M+H]^+$.

Стадия 2: ПРИМЕР 95

20 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (120 мг, 0.36 ммоль) и *rel-(1R,2R,4S)-4-бензил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты* (185 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением ПРИМЕРА 95 в виде белого твердого вещества.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.21; m/z = 627 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.60 (d, J = 22.3 Гц, 1H), 7.29-7.05 (m, 14H), 4.81 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Гц, 2H), 4.30 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 3.99-3.60 (m, 4H), 3.27-2.81 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.66-0.98 (m, 8H), 0.82-0.65 (m, 1H).

30 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{36}H_{39}FN_4O_5$ 626.2904, найдено: 627.3002 $[M+H]^+$

▪ **rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиримидин-2-**

**ил)метил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-3,4-
дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 96)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат и rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат

К раствору 2-пиколина (0.07 мл, 0.67 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2.5М раствор в гексанах, 0.26 мл, 0.64 ммоль) под N₂ при -78 °С. Через 20 минут по каплям добавляли раствор *rel*-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (150 мг, 0.61 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивание продолжали при -78 °С в течение 1 часа. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и гасили водн. раствором NH₄Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-25 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; *m/z* = 340 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *rel*-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; *m/z* = 340 [M+H]⁺.

Стадия 2: rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходили из *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилата (25 мг, 0.07 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 94, и реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *rel*-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.70; *m/z* = 312 [M+H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕР 96

Исходя из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (23 мг, 0.07 ммоль) и *rel*-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-

фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (45 мг), используя методику Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, **ПРИМЕР 96** получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.07; m/z = 628 [M+H]⁺.

5 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.57-8.44 (m, 1H), 7.72 (tt, *J* = 7.7, 1.9 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 23.8 Гц, 1H), 7.40 (ddt, *J* = 7.9, 2.1, 1.1 Гц, 1H), 7.31-7.02 (m, 10H), 5.08 (d, *J* = 16.2 Гц, 1H), 4.83 (d, *J* = 13.1 Гц, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.4 Гц, 2H), 4.03-3.57 (m, 4H), 3.28-2.83 (m, 6H), 2.76-2.60 (m, 1H), 1.86-1.04 (m, 7H), 0.72 (ddt, *J* = 66.2, 12.8, 6.5 Гц, 2H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₈FN₅O₅ 627.2857, найдено: 628.2951 [M+H]⁺.

▪ **rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-(пиридин-2-илметил)циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 97)**

Стадия 1: rel-(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновая кислота

20 Исходя из rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилата (35 мг, 0.10 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением rel-(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты. Соединение использовали без дополнительной очистки.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.74; m/z = 312 [M+H]⁺.

Стадия 2: ПРИМЕР 97

30 Исходя из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (60 мг), используя методику Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, **ПРИМЕР 97** получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.08; m/z = 628 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.46 (dddd, $J = 4.2, 3.1, 1.8, 0.8$ Гц, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 22.6$ Гц, 1H), 7.32-7.05 (m, 11H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 10.5$ Гц, 2H), 3.98-3.58 (m, 4H), 3.28-2.78 (m, 6H), 2.71-2.58 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 1H), 1.72-1.03 (m, 7H), 0.85-0.61 (m, 1H).

5 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{FN}_5\text{O}_5$: 627.2857, найдено: 628.2952 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(пиразин-2-илметил)циклогексил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 98)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиразин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат

15 Исходили из rel-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (700 мг, 2.84 ммоль) и 2-метилпиразина (0.24 мл, 2.58 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 ПРИМЕРА 96, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-10 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиразин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилата. Соединение использовали без дополнительной очистки.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.09; $m/z = 341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(пиразин-2-илметил)циклогексан-1-карбоновая кислота

25 Исходили из rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиразин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилата (136 мг, 0.4 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 94, и реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(пиразин-2-илметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты. Соединение использовали без дополнительной очистки.

30 ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.84; $m/z = 313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: ПРИМЕР 98

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(пиразин-2-ил)метил]пиримидин-4-он)метил]пиримидин-4-она (107 мг, 0.32 ммоль) и rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-

фенил-4-(пиразин-2-илметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (100 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-2 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением ПРИМЕРА 98 в виде белого

5 твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.00; m/z = 629 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.63-8.52 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 4.3, 2.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 24.2 Гц, 1H), 7.34-7.04 (m, 9H), 4.88-4.75 (m, 2H), 4.68 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 4.01-3.57 (m, 4H), 3.29-2.84 (m, 5H), 2.68 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 1.90-1.07 (m, 8H), 0.82 (tt, J = 12.5, 4.3 Гц, 1H), 0.63 (t, J = 11.5 Гц, 1H).

10

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₄H₃₇FN₆O₅ 628.2809, найдено: 629.2979 [M+H]⁺

▪ **rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 99)**

15

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат и rel-(1R,5R,6S)-1-[(4-фторфенил)метил]-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он

Исходили из rel-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 2.03 ммоль) и бром[(4-фторфенил)метил]магния (1.94 мл, 1.15 М, 2.23 ммоль) (полученного по методике, описанной в WO 2011/026349), следуя методике, описанной для Стадии 1 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-50 % EtOAc/гептан

20

25 (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: rel-(1R,5R,6S)-1-[(4-фторфенил)метил]-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.40-7.24 (m, 7H), 7.19-7.13 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.71-1.48 (m, 3H).

30

Соединение, элюируемое вторым: rel-этил (1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.25-7.14 (m, 7H), 7.11-7.05 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.81 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.01-1.84 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 3H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

5 *Стадия 2: rel-(1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из rel-этил (1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (105 мг, 0.29 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, rel-(1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.07; $m/z = 327$ [M-H] $^-$.

Стадия 3: ПРИМЕР 99

15 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (97 мг, 0.29 ммоль) и rel-(1R,2R,4R)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (95 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-6 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением сырого **ПРИМЕРА 99**. Остаток очищали снова с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc-2 % MeOH/EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 99** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.16; $m/z = 645$ [M+H] $^+$.

25 ^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.60 (d, $J = 24.1$ Гц, 1H), 7.37-7.03 (m, 13H), 4.83 (d, $J = 12.4$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J = 11.9$ Гц, 2H), 4.50 (d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.19-2.79 (m, 5H), 2.73-2.61 (m, 1H), 1.79-1.07 (m, 8H), 0.90-0.72 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 644.2810, найдено: 645.2910 [M+H] $^+$.

30

▪ rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 100**)

Стадия 1: rel-(1R,2R,4S)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из rel-(1R,5R,6S)-1-[(4-фторфенил)метил]-6-фенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-она (70 мг, 0.23 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, rel-(1R,2R,4S)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; m/z = 327 [M-H]⁻.

10 *Стадия 2: ПРИМЕР 100*

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (74 мг, 0.22 ммоль) и rel-(1R,2R,4S)-4-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (182 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc-2 % MeOH/EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением сырого **ПРИМЕРА 100**. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 100** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; m/z = 645 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (d, *J* = 22.3 Гц, 1H), 7.30-7.02 (m, 13H), 4.81 (d, *J* = 11.7 Гц, 1H), 4.67 (d, *J* = 9.8 Гц, 2H), 4.31 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.26-2.81 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 4.3 Гц, 3H), 1.87 (dt, *J* = 12.2, 5.8 Гц, 1H), 1.65-1.05 (m, 8H), 0.82-0.65 (m, 1H).

25 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₈F₂N₄O₅, найдено: 645.2983 [M+H]⁺.

▪ rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (**ПРИМЕР 101**)

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Используя методику Стадии 1 **ПРИМЕРА 96** и исходя из *rel*-этил (1*R*,2*R*)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (200 мг, 0.81 ммоль, 1.0 экв.) и 1,2-диметил-1*H*-имидазола (156 мг, 1.62 ммоль) взамен 2-пиколина *rel*-этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-2-

5 фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде желтого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.10; m/z = 343 [M+H]⁺.

Стадия 2: rel-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

10 Исходя из *rel*-этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (40 мг, 0.012 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, получали (*rel*-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексан-1-

карбовую кислоту. Соединение использовали без дополнительной очистки.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.66; m/z = 315 [M+H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕР 101

Исходя из (*rel*-(1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-[(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (85 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (39 мг, 0.12 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, **ПРИМЕР 101** получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.89; m/z = 631 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (d, *J* = 24.5 Гц, 1*H*), 7.46 (d, *J* = 2.3 Гц, 1*H*), 7.37 (d, *J* = 4.4 Гц, 1*H*), 7.34-7.03 (m, 9*H*), 4.84 (d, *J* = 14.0 Гц, 1*H*), 4.68 (d, *J* = 11.8 Гц, 2*H*), 4.05-3.57 (m, 7*H*), 3.23-2.86 (m, 5*H*), 2.68 (tt, *J* = 12.9, 3.1 Гц, 1*H*), 1.88-1.07 (m, 9*H*), 0.82 (qd, *J* = 14.3, 13.1, 4.8 Гц, 1*H*), 0.57 (td, *J* = 13.1, 4.3 Гц, 1*H*).

30 МСВР (ТОФ, ESI) m/z : рассчитано для C₃₄H₃₉FN₆O₅ 630.2966, найдено: 631.3098 [M+H]⁺.

▪ *rel*-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (**ПРИМЕР 102**)

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоксилат и rel-(1R,5R,6S)-1,6-дифенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он

Исходили из rel-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 2.03 ммоль) и бромида фенилмагния (2.23 мл, 1M, 2.23 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-50 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: rel-(1R,5R,6S)-1,6-дифенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-он в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.30; $m/z = 279 [M+H]^+$.

Соединение, элюируемое вторым: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 6.9 Гц, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 3.73 (qd, J = 7.1, 1.7 Гц, 2H), 2.79-2.52 (m, 3H), 2.46 (dt, J = 13.2, 2.8 Гц, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.81 (td, J = 13.6, 3.8 Гц, 1H), 1.47-1.32 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2: rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоксилата (70 мг, 0.22 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 94**, получали rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновую кислоту. Соединение использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.19 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.1 Гц, 3H), 5.05 (s, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 3H), 1.39 (m, 1H).

Стадия 3: ПРИМЕР 102

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (68 мг, 0.20 ммоль) и rel-(1R,2R,4R)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (60 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 102** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.11; m/z = 613 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.68-7.49 (m, 3H), 7.42 (td, J = 7.6, 3.3 Гц, 2H), 7.34-7.05 (m, 10H), 5.02 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 11.4 Гц, 2H), 3.97-3.58 (m, 4H), 3.23-2.85 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.41 (q, J = 13.9, 13.4 Гц, 1H), 1.31-1.02 (m, 2H), 0.76 (td, J = 12.8, 4.5 Гц, 1H), 0.59 (td, J = 12.9, 4.3 Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₇FN₄O₅ 612.2748, найдено: 613.2908 [M+H]⁺.

10

▪ **rel-5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 103)**

15 *Стадия 1: rel-(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из rel-(1R,5R,6S)-1,6-дифенил-2-оксабицикло[3.2.2]нонан-3-она (360 мг, 1.29 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРА 94, получали rel-(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновую кислоту. Соединение использовали без дополнительной очистки.

20

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.11; m/z = 295 [M-H]⁻.

Стадия 2: ПРИМЕР 103

25 Исходили из rel-(1R,2R,4S)-4-гидрокси-2,4-дифенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0.34 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (113 мг, 0.34 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc-1.6 % MeOH/EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением ПРИМЕРА 103 в виде белого твердого вещества.

30

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; m/z = 595 [прочий]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.67-7.51 (m, 3H), 7.36-7.05 (m, 12H), 4.97 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.83 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 4.68 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 4.01-3.64 (m, 4H), 3.42 (td, J = 12.7, 11.9, 3.4 Гц, 1H), 3.29-2.93 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.19-1.92 (m, 3H), 1.79-1.06 (m, 6H), 0.86-0.69 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{35}H_{37}FN_4O_5$ 612.2748, найдено: 613.2925 $[M+H]^+$.

5 ▪ **5-амино-3-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 104)**

и

10 **5-амино-3-((4*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 105)**

Используя **Общую методику 5** и исходя из соединения **Синтеза R4at** и соединения **Синтеза R5b** получали 5-амино-6-[3-(бензилокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он]-3-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он. Его разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением 5-амино-6-[3-(бензилокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он]-3-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-она и 5-амино-6-[3-(бензилокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он]-3-((4*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-она.

20 В автоклав загружали 5-амино-6-[3-(бензилокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он]-3-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он (83 мг, 0.1219 ммоль), 10 % палладий на угле (17 мг) и метанол (5 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого его заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 19 часов. Катализатор промывали метанолом и отфильтровывали. Маточную жидкость очищали с помощью преп. ВЭЖХ Hanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH_4HCO_3 -MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 104**. МСВР: рассчитано для 30 $C_{29}H_{30}F_4N_4O_5$: 590.2152; найдено: 591.2228 ($[M+H]^+$ форма).

В автоклав загружали 5-амино-6-[3-(бензилокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он]-3-((4*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он (55 мг, 0.081 ммоль), 10 % палладий на угле (12 мг) и метанол (5 мл), и затем создавали атмосферу азота.

После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 19 часов. Катализатор промывали метанолом и отфильтровывали. Маточную жидкость очищали с помощью преп. ВЭЖХ Hanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH_4HCO_3 -MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 105**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{30}F_4N_4O_5$: 590.2152; найдено: 591.2234 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)окси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 106)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bs** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 106**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}F_2N_6O_4$: 578.2453; найдено: 579.252 ((M+H)⁺ форма).

15 ▪ **4-{{5-амино-1-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил}окси}-3-хлорбензамид (ПРИМЕР 107)**

20 **ПРИМЕР 53** (100 мг, 0.1672 ммоль), оксим (1Е)-ацетальдегида (98.77 мг, 0.102 мл, 1.352 ммоль 10 экв.) и Cu^{2+} на 4Å молекулярном сите (100 мг) растворяли в метаноле (3 мл) и 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ЖХ (на С-18 Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 мМ водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 107**. МСВР: рассчитано для $C_{30}H_{32}ClF_2N_5O_5$: 615.206; найдено: 616.2129 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-{{4-[(диметиламино)метил]фенокси}пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 108)**

ПРИМЕР 44 (100 мг, 0.1765 ммоль), диметиламин (2М в ТГФ) (5.0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и очищали с помощью препаративной ЖХ (на С-18

Gemini-NX 5 мкм колонке, 5 mM водный раствор NH_4HCO_3 -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 108**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$: 595.297; найдено: 596.3035 ((M+H)⁺ форма).

5

▪ **5-амино-3-((4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 109)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4aг** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, после хирального разделения получали **ПРИМЕР 109**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_5$: 608.2058; найдено: 609.2125 ((M+H)⁺ форма).

10

▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 110)**

15

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bt** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали 5-амино-6-(3-бензилокси-4-хлорфеноксипиримидин-4(3*H*)-он (93 мг, 0.137 ммоль), 10 % палладий на угле (15 мг) и 1,4-диоксан (3 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H_2 под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 21 часа. Катализатор промывали метанолом и отфильтровывали. Маточную жидкость очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Hanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM NH_4HCO_3 -MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 110**. МСВР: рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 588.1951; найдено: 589.2011 ((M+H)⁺ форма).

20

25

30

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(3-гидрокси-4-метилфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 111)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bu** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали 5-амино-6-(3-бензилокси-4-метилфенокси)-3-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он в виде сырого продукта. В автоклав загружали 5-амино-6-(3-бензилокси-4-метилфенокси)-3-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (85 мг, 0.129 ммоль) 10 % палладий на угле (14 мг) и 1,4-диоксан (3 мл), и затем создавали атмосферу азота. После этого автоклав заполняли газообразным H₂ под давлением 10 бар. Реакционную смесь перемешивали в автоклаве при к.т. в течение 21 часа. Катализатор промывали метанолом и отфильтровывали. Маточную жидкость очищали с помощью ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 111**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₄F₂N₄O₅: 568.2498; найдено: 569.2569 ((M+H)⁺ форма).

20 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-{4-[2-(пиперидин-4-ил)этил]фенокси}пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 112)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bv** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 4-[2-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 112**. МСВР: рассчитано для C₃₆H₄₅F₂N₅O₄: 649.3439; найдено: 650.3496 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-{4-[(морфолин-4-ил)метил]фенокси}пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 113)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bw** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 113**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{41}F_2N_5O_5$: 637.3076; найдено: 638.31482 ((M+H)⁺ форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-{4-[2-(пиперидин-2-ил)этил]фенокси}пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 114)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bx** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 2-[2-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]этил]пиперидин-1-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 114**. МСВР: рассчитано для $C_{36}H_{45}F_2N_5O_4$: 649.3439; найдено: 650.3505 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[3-(морфолин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 115)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bu** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 2-[3-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]морфолин-4-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 115**. МСВР: рассчитано для $C_{33}H_{39}F_2N_5O_5$: 623.2919; найдено: 624.2990 ((M+H)⁺ форма).

▪ **5-амино-6-{4-[(1R)-1-амино-2,2,2-трифторэтил]фенокси}-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 116)**

5 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4bz** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил N-[(1R)-1-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]-2,2,2-трифторэтил]карбамат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 mM NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 116**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₄F₅N₅O₄: 635.2531; найдено: 636.26 ((M+H)⁺ форма).

15

▪ **(4-{[5-амино-1-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]окси}фенил)ацетонитрил (ПРИМЕР 117)**

20 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ca** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 117**. МСВР: рассчитано для C₃₁H₃₃F₂N₅O₄: 577.2501; найдено: 578.2567 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-[4-фтор-3-(гидроксиметил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 118)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4cb** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 118**. МСВР: рассчитано для C₃₀H₃₃F₃N₄O₅: 586.2403; найдено: 587.2473 ((M+H)⁺ форма).

30 ▪ **5-амино-6-(3-амино-4-фторфенокси)-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 119)**

Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4cc** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 119**. МСВР: рассчитано для $C_{29}H_{32}F_3N_5O_4$: 571.2407; найдено: 572.2477 ((M+H)⁺ форма).

5 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[3-гидрокси-4-(пропан-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 120)**

10 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4cd** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали **ПРИМЕР 120**. МСВР: рассчитано для $C_{32}H_{38}F_2N_4O_5$: 596.281; найдено: 597.2883 ((M+H)⁺ форма).

 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[4-(пиперидин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 121)**

15 Используя **Общую методику 5**, исходя из соединения **Синтеза R4ce** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил 2-[4-[5-амино-1-[[1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]пиперидин-1-карбоксилат. Полученный в результате Вос-защищенный сырой продукт подвергали превращению, используя **Общую методику 7**, и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ Nanbon, C18 Silica, Gemini NX 5 мкм, 5 мМ NH₄HCO₃-MeCN, используя градиентный метод 5-90 %. Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением **ПРИМЕРА 121**. МСВР: рассчитано для $C_{34}H_{41}F_2N_5O_4$: 621.3127; найдено: 622.3203 ((M+H)⁺ форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 122)**

и

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 123)**

Стадия 1: этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат (E1) и этил (1S,2S)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат (E2)

Энантиомеры *rac*-этил (1*R*,2*R*)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата разделяли с помощью хиральной хроматографии (колонка: IA, элюенты: гептан/ДХМ). Энантиомер, элюирующийся раньше, собирали в качестве **E1** с 99.8 % ee, и энантиомер, элюирующийся позже, собирали в качестве **E2** с 99.9 % ee.

Стадия 2: этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

К раствору диизопропиламина (0.4 мл, 2.84 ммоль, 1.4 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли *n*-бутил литий (2.5M в гексане, 1.15 мл, 2.74 ммоль, 1.35 экв.) при -78 °C под азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем по каплям добавляли (триметилсилил)ацетилен (0.37 мл, 2.64 ммоль, 1.3 экв.) в ТГФ (2 мл). Через 5 минут по каплям добавляли раствор **E1** (500 мг, 2.03 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивание продолжали при -78 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водн. раствором NH₄Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-15 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.21-7.01 (m, 5H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 12.9, 11.4, 3.2 Гц, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 4H), 1.63 (t, *J* = 12.8 Гц, 1H), 1.51 (td, *J* = 12.5, 4.9 Гц, 1H), 0.82 (td, *J* = 7.1, 2.3 Гц, 3H), 0.10 (s, 9H).

Стадия 3: этил (1R,2R,4R)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (970 мг, 2.82 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 91**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-40 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1*R*,2*R*,4*R*)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.37-7.13 (m, 5H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.21 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 3.3$ Гц, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.56 (td, $J = 11.5, 4.4$ Гц, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.82 (t, $J = 12.9$ Гц, 1H), 1.70 (td, $J = 12.7, 4.6$ Гц, 1H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

5

Стадия 4: этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

К раствору тригидрофторида триэтиламина (0.74 мл, 4.55 ммоль, 2.0 экв.) в ДХМ (12 мл), добавляли триэтиламин (0.32 мл, 2.28 ммоль, 1.0 экв.) при -78 °С под азотом. Затем последовательно добавляли XtalFluor-M[®] (830 мг, 3.41 ммоль, 1.5 экв.) и раствор этил (1R,2R,4R)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (620 мг, 2.28 ммоль, 1.0 экв.) в ДХМ (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 часа и затем давали нагреться до к.т. в течение ночи. Смесь гасили 5 % водн. раствором NaHCO_3 (40 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли ДХМ (50 мл) и органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-5 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.38-7.11 (m, 5H), 3.90 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Гц, 2H), 3.21 (tdd, $J = 16.9, 12.4, 3.3$ Гц, 1H), 2.90-2.52 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.25-1.69 (m, 4H), 0.96 (td, $J = 7.1, 2.8$ Гц, 3H).

Стадия 5: (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору этил (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (385 мг, 1.4 ммоль) в ТГФ (4 мл), метаноле (2 мл) и воде (1 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (353 мг, 8.42 ммоль, 6.0 экв.), и смесь перемешивали при к.т. в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли воду (10 мл) и смесь подкисляли до pH 3, используя 1.2 н. HCl (7 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали в вакууме с получением (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.38-7.07 (m, 5H), 4.13-3.84 (m, 1H), 2.97 (ddd, $J = 11.6, 8.9, 4.7$ Гц, 1H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.27-1.82 (m, 5H), 1.82-1.63 (m, 1H).

5 *Стадия 6: ПРИМЕР 122 и ПРИМЕР 123*

Исходили из (1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (350 мг, 1.42 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (475 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением продуктов в виде смеси диастереоизомеров. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) давала:

15 Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 122 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; $m/z = 563$ [M+H] $^+$.

20 ^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.59 (m, 1H), 7.35-7.13 (m, 7H), 7.09 (ddd, $J = 9.1, 4.6, 2.3$ Гц, 2H), 4.82 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 14.1$ Гц, 2H), 3.99-3.58 (m, 5H), 3.33-3.02 (m, 3H), 2.97-2.57 (m, 1H), 2.28-1.88 (m, 4H), 1.85-1.53 (m, 2H), 1.49-1.06 (m, 3H), 0.68 (dtd, $J = 44.2, 12.9, 4.4$ Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 562.2392, найдено: 563.2490 [M+H] $^+$.

Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 123 в виде белого твердого вещества.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; $m/z = 563$ [M+H] $^+$.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.59 (m, 1H), 7.39-6.99 (m, 9H), 4.81 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 14.6$ Гц, 2H), 4.09-3.77 (m, 3H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.26-3.01 (m, 3H), 2.92-2.56 (m, 1H), 2.35-1.89 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 14.3$ Гц, 2H), 1.50-1.05 (m, 3H), 0.64 (dtd, $J = 81.7, 13.0, 4.4$ Гц, 1H).

30 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 562.2392, найдено: 563.2507 [M+H] $^+$.

▪ **rel-5-амино-3-[(1-{{(1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексил}карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 124)**

Стадия 1: *rel-этил (1R,2R,4R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *rel-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (500 мг, 2.03 ммоль) и *этинилциклопропана* (0.22 мл, 2.64 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-25 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *rel-этил (1R,2R,4R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.34-7.25 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.16 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 3.3 Гц, 1H), 2.53 (td, *J* = 11.5, 4.4 Гц, 1H), 2.16-1.87 (m, 4H), 1.78 (t, *J* = 12.8 Гц, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.41-1.24 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.91-0.72 (m, 4H).

Стадия 2: *rel-этил (1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходя из *rel-этил (1R,2R,4R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (233 мг, 0.96 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, *rel-этил (1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат* (157 мг, 0.5 ммоль, 78%) получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 3.90 (qd, *J* = 7.1, 3.8 Гц, 2H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.43-2.21 (m, 2H), 2.15-1.68 (m, 4H), 1.42-1.27 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.92-0.69 (m, 5H).

Стадия 3: *rel-(1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *rel-этил (1R,2R,4R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (255 мг, 0.81 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, *rel-(1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновую* кислоту

получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.29; m/z = 285 [M-H]⁻.

5 *Стадия 4: ПРИМЕР 124*

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (140 мг, 0.42 ммоль) и *rel*-(1R,2R)-4-(2-циклопропилэтинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (274 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гексан-100 % EtOAc/гексан (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в виде белого твердого вещества. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде белого твердого вещества.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.28; m/z = 603 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.65-7.53 (m, 1H), 7.34-7.13 (m, 7H), 7.09 (ddd, *J* = 9.0, 4.6, 2.1 Гц, 2H), 4.82 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 13.9 Гц, 2H), 4.01-3.77 (m, 2H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.33-2.98 (m, 3H), 2.95-2.57 (m, 1H), 2.22-1.82 (m, 4H), 1.81-1.53 (m, 2H), 1.52-1.03 (m, 4H), 0.94-0.47 (m, 5H).

20 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₄H₃₆F₂N₄O₄ 602.2705, найдено: 603.2729 [M+H]⁺.

25 ▪ ***rel*-5-амино-3-[(1-[(1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 125)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *rel*-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 2.03 ммоль) и пропина (2.64 мл, 1M в ТГФ, 2.64 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.35-7.14 (m, 5H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.17 (ddd, $J = 12.9, 11.4, 3.3$ Гц, 1H), 2.54 (td, $J = 11.4, 4.6$ Гц, 1H), 2.25-1.96 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.78 (t, $J = 12.8$ Гц, 1H), 1.72-1.60 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

5

Стадия 2: rel-этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилат

Исходя из rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилата (360 мг, 1.26 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, rel-этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.36-7.15 (m, 5H), 3.90 (qd, $J = 7.1, 2.5$ Гц, 2H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.44-2.23 (m, 2H), 2.17-1.69 (m, 7H), 0.96 (td, $J = 7.1, 3.8$ Гц, 3H).

15

Стадия 3: rel-(1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из rel-этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилата (280 мг, 0.97 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, rel-(1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

20

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.20; $m/z = 259$ [M-H] $^-$.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.13-1.83 (m, 8H), 1.76 (m, 1H).

25

Стадия 4: ПРИМЕР 125

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (154 мг, 0.46 ммоль) и rel-(1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (120 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в виде белого твердого

30

вещества. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; m/z = 577 [M+H]⁺.

5 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.64-7.54 (m, 1H), 7.35-7.13 (m, 7H), 7.09 (ddd, J = 9.1, 4.6, 2.3 Гц, 2H), 4.82 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 14.0 Гц, 2H), 3.99-3.56 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 3H), 2.95-2.55 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 6.0, 2.6 Гц, 1H), 1.60 (t, J = 14.9 Гц, 2H), 1.48-1.24 (m, 1H), 1.12 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 0.73 (dq, J = 12.1, 5.8, 4.9 Гц, 1H), 0.57 (q, J = 12.1, 11.3 Гц, 1H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₂H₃₄F₂N₄O₄ 576.2548, найдено: 577.2656 [M+H]⁺.

15 ▪ **rel-5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-(пиридин-2-илметил)циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 126)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат

20 Исходя из rel-этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилата (полученного в соответствии со Стадией 1 ПРИМЕРА 96; 230 мг, 0.68 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 ПРИМЕРОВ 122 и 123, rel-этил (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[(пиридин-2-ил)метил]циклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла.

25 ¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.53 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Гц, 1H), 7.64 (td, J = 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.35-7.11 (m, 7H), 3.87 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.29-3.05 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 1H), 2.15-1.87 (m, 4H), 1.82-1.53 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

30 *Стадия 2: rel-(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-(пиридин-2-илметил)циклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из rel-этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-(проп-1-ин-1-ил)циклогексан-1-карбоксилата (41 мг, 0.12 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 ПРИМЕРОВ 122 и 123, rel-(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-(пиридин-2-

илметил)циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде не совсем белого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.92; m/z = 314 [M+H]⁺.

5 *Стадия 3: ПРИМЕР 126*

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (37 мг, 0.11 ммоль) и *rel*-(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-(пиридин-2-илметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (35 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя EtOAc-10 % MeOH/EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в виде бесцветного масла. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде желтого твердого вещества.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.08; m/z = 630 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 1.0 Гц, 1H), 7.72 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.35-7.04 (m, 11H), 4.81 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.7 Гц, 2H), 3.98-3.60 (m, 4H), 3.23-2.82 (m, 4H), 2.73-2.56 (m, 1H), 1.97-1.50 (m, 6H), 1.48-1.05 (m, 4H), 0.80-0.59 (m, 1H).

20 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₇F₂N₅O₄ 629.2814, найдено: 630.2876 [M+H]⁺.

25 ▪ ***rel*-5-амино-3-[(1-[(1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 127)**

Стадия 1: rel-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат и rel-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

30 В продуктую N₂ колбу, содержащую хлорид церия(III) (840.59 мг, 3.41 ммоль, 2.8 экв.), добавляли безводный ТГФ (6 мл), и суспензию охлаждали до 0 °С. Затем медленно по каплям добавляли раствор бромида метилмагния (1.14 мл, 3M в ТГФ, 3.41 ммоль, 2.8 экв.). После завершения добавления смесь перемешивали при 0 °С в течение 90 минут. Затем по каплям добавляли *rel*-этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат (300 мг, 1.22 ммоль, 1.0 экв.),

растворенный в ТГФ (2 мл), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали на смесь лед/вода и добавляли уксусную кислоту (0.2 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме с получением сырого масла. Остаток очищали с помощью
 5 флэш-хроматографии, используя гептан-69 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *rel*-этил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.33-7.06 (m, 5H), 4.28 (s, 1H), 3.78 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.12 (td, *J* = 12.0, 3.9 Гц, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.73-1.33 (m, 5H), 1.13 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

Соединение, элюируемое вторым: *rel*-этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.33-7.10 (m, 5H), 4.54 (s, 1H), 3.79 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 11.5, 9.6, 7.0 Гц, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.68-1.37 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2: rel-этил (1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходя из *rel*-этил (1R,2R)-4-гидрокси-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (192 мг, 0.73 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4
 20 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, *rel*-этил (1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.35-7.26 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H),
 25 3.95-3.84 (m, 2H), 3.33-2.83 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 2.20-1.62 (m, 5H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 21.1 Гц, 3H), 0.96 (dt, *J* = 7.8, 7.1 Гц, 3H).

Стадия 3: rel-(1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *rel*-этил (1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.38 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5
 30 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, *rel*-(1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.44-6.91 (m, 5H), 3.09-2.52 (m, 2H), 2.04-1.56 (m, 6H), 1.55-1.27 (m, 3H).

Стадия 3: ПРИМЕР 127

5 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (67 мг, 0.2 ммоль) и *rel*-(1R,2R)-4-фтор-4-метил-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (95 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; m/z = 553 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.59 (m, 1H), 7.34-7.05 (m, 9H), 4.81 (dd, J = 9.0, 2.5 Гц, 1H), 4.68 (d, J = 12.7 Гц, 2H), 4.00-3.78 (m, 2H), 3.77-3.56 (m, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.92 (t, J = 13.6 Гц, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.18-1.01 (m, 12H), 0.82-0.46 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 552.2548, найдено: 553.2574 [M+H]⁺.

20 **▪ 5-амино-3-[(1-[(1S,2S,4R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 128)**

и

25 **5-амино-3-[(1-[(1S,2S,4S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 129)**

Стадия 1: этил (1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат и этил (1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

30 Исходили из этил (1S,2S)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (2.0 г, 8.12 ммоль) и этинилтриметилсилана (1.24 мл, 8.93 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-14 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: этил (1S,2S,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.31-6.92 (m, 5H), 3.73 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.10 (ddd, $J = 13.0, 11.6, 3.7$ Гц, 1H), 2.44 (td, $J = 11.7, 3.4$ Гц, 1H), 2.09-1.56 (m, 6H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 0.90-0.65 (m, 3H), 0.00 (s, 9H).

Соединение, элюируемое вторым: этил (1S,2S,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.23-6.96 (m, 5H), 3.86-3.63 (m, 2H), 3.04 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 3.2$ Гц, 1H), 2.50-2.26 (m, 1H), 2.09-1.77 (m, 4H), 1.63 (t, $J = 12.8$ Гц, 1H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 0.82 (td, $J = 7.1, 2.3$ Гц, 3H), 0.10 (s, 9H).

Стадия 2: этил (1S,2S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из этил (1S,2S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (2.05 г, 5.95 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРА 91**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1S,2S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.44-7.14 (m, 5H), 4.02-3.80 (m, 2H), 3.21 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 3.3$ Гц, 1H), 2.69-2.43 (m, 2H), 2.37-1.76 (m, 4H), 1.70 (td, $J = 12.7, 4.5$ Гц, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 1.04-0.80 (m, 3H).

Стадия 3: этил (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходя из этил (1S,2S)-4-этинил-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (890 мг), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, этил (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; $m/z = 275$ [M+H]⁺.

Стадия 4: (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из этил (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5
 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; m/z = 245 [M-H]⁻.

10 *Стадия 5: ПРИМЕР 128 и ПРИМЕР 129*

Исходили из (1S,2S)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (100 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (136 мг, 0.41 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента,
 15 с получением продуктов в виде смеси диастереоизомеров. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) давала:

20 Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 128 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; m/z = 563 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.60 (m, 1H), 7.35-7.13 (m, 7H), 7.09 (ddd, *J* = 9.1, 4.6, 2.3 Гц, 2H), 4.83 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.1 Гц, 2H), 3.99-3.78 (m, 3H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.30-3.01 (m, 3H), 2.96-2.57 (m, 1H), 2.35-1.87 (m, 4H),
 25 1.85-1.54 (m, 2H), 1.49-1.03 (m, 3H), 0.67 (dtd, *J* = 44.5, 13.0, 4.4 Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₁H₃₂F₂N₄O₄ 562.2392, найдено: 563.2404 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 129 в виде белого твердого вещества.

30 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; m/z = 563 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.59 (m, 1H), 7.37-7.14 (m, 7H), 7.09 (ddd, *J* = 9.1, 4.6, 2.2 Гц, 2H), 4.84 (d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.7 Гц, 2H), 4.06 (dd, *J* = 5.3, 3.3 Гц, 1H), 3.99-3.77 (m, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.27-3.03 (m, 3H), 2.91-

2.57 (m, 1H), 2.28-1.90 (m, 4H), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.49-1.03 (m, 3H), 0.63 (dtd, $J = 81.5, 12.7, 4.2$ Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{31}H_{32}F_2N_4O_4$ 562.2392, найдено: 563.2402 $[M+H]^+$.

5

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 130)**

10 *Стадия 1: этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.62 ммоль) и 3-этинилпиридина, (218 мг, 2.11 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-78 % EtOAc/гептан
15 (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде белой пены.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; $m/z = 350 [M+H]^+$.

20 *Стадия 2: этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходя из этил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (420 мг, 1.2 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-
25 [2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.35; $m/z = 352 [M+H]^+$.

30 *Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (330 мг, 0.94 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде

белого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.01; m/z = 342 [M+H]⁺.

5 *Стадия 4: ПРИМЕР 130*

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (110 мг, 0.33 ммоль) и (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (152 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в виде белого твердого вещества. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде белого твердого вещества.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.08; m/z = 640 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.80-8.74 (m, 1H), 8.66 (dt, *J* = 4.9, 1.5 Гц, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 7.8, 3.5, 1.7 Гц, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.37-7.14 (m, 7H), 7.09 (ddd, *J* = 9.2, 4.6, 2.4 Гц, 2H), 4.82 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.3 Гц, 2H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 3H), 3.31-3.08 (m, 2H), 2.98-2.56 (m, 1H), 2.40-2.01 (m, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.54-1.03 (m, 2H), 0.76 (td, *J* = 12.5, 4.2 Гц, 1H), 0.57 (td, *J* = 13.0, 4.3 Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₅F₂N₅O₄ 639.2657, найдено: 640.2765 [M+H]⁺.

25 ▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 131)**

и

30 ▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 132)**

Стадия 1: этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.62 ммоль) и 2-этинилпиридина (0.21 мл, 2.11 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-63 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде коричневой пены.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; m/z = 350 [M+H]⁺.

10 *Стадия 2: этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходя из этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (480 мг, 1.37 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.34; m/z = 352 [M+H]⁺.

20 *Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (360 мг), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.13 и 1.14; m/z = 324 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 131 и ПРИМЕР 132

30 К смеси (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (180 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (112 мг, 0.33 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли триэтиламин (0.14 мл, 1 ммоль, 3.0 экв.) и гидрат 1-гидроксибензотриазола (56.26 мг, 0.37 ммоль, 1.1 экв.). Через 1 минуту добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (70.43

мг, 0.37 ммоль, 1.1 экв.), и полученный в результате желтый раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc (25 мл) и насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме с
 5 получением сырого масла. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением продуктов в виде смеси диастереоизомеров. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм), давала:

10 Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 131 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; m/z = 640 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.59 (ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0 Гц, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 2H), 7.44 (ddt, J = 7.5, 4.9, 1.2 Гц, 1H), 7.40-7.14 (m, 7H),
 15 7.10 (ddq, J = 6.9, 4.6, 2.2 Гц, 2H), 4.83 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 14.3 Гц, 2H), 4.03-3.49 (m, 4H), 3.33-2.55 (m, 4H), 2.45-2.01 (m, 3H), 1.92-1.59 (m, 2H), 1.51-0.97 (m, 3H), 0.68 (dtd, J = 50.8, 12.7, 4.3 Гц, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₅F₂N₅O₄ 639.2657, найдено: 640.2683 [M+H]⁺.

20 Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 132 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; m/z = 640 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Гц, 1H), 7.96-7.81 (m, 1H), 7.67 (ddt, J = 7.9, 2.3, 1.1 Гц, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (ddt, J = 7.6, 4.9, 1.3
 25 Гц, 1H), 7.37-7.15 (m, 7H), 7.09 (ddd, J = 9.1, 4.7, 2.4 Гц, 2H), 4.82 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 14.8 Гц, 2H), 4.01-3.78 (m, 2H), 3.77-3.56 (m, 2H), 3.31-3.06 (m, 3H), 2.95-2.59 (m, 1H), 2.40-1.99 (m, 4H), 1.88 (d, J = 14.6 Гц, 2H), 1.52-1.03 (m, 2H), 0.76 (td, J = 13.0, 4.4 Гц, 1H), 0.56 (dd, J = 13.0, 9.1 Гц, 1H).

30 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₅F₂N₅O₄ 639.2657, найдено: 640.2672 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 133)**

Стадия 1: (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (2.27 г, 9.22 ммоль, 1.0 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.84; m/z = 217 [M-H]⁻.

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

К раствору (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (1.43 г, 6.55 ммоль, 1.0 экв.) и трет-бутанола (1.84 мл, 19.66 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (40 мл), по каплям добавляли раствор дициклогексилкарбодиимида (1.57 мл, 7.21 ммоль, 1.1 экв.) в ДХМ (16 мл) при 0 °С с последующим добавлением DMAP (800 мг, 6.55 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 минут и затем давали нагреться до к.т. в течение ночи. Добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и суспензию фильтровали через набивку целита, и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого твердого вещества. Очистка с помощью флэш-хроматографии с использованием смесей гептан-33 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, приводила к получению целевого продукта в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (399 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.34 (ddd, J = 8.9, 6.5, 0.9 Гц, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 3.23 (ddd, J = 12.0, 10.9, 5.2 Гц, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.68-2.42 (m, 4H), 2.32 (ddt, J = 13.1, 5.9, 3.4 Гц, 1H), 2.03 (tdd, J = 13.3, 11.7, 5.0 Гц, 1H), 1.18 (s, 9H).

Стадия 3: трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинил-5-фторпиридина (172 мг, 1.42 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением целевого продукта в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.32; m/z = 396 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат и трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

5 Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (272 мг, 0.69 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-10 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

10 Соединение, элюируемое первым: *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.46; m/z = 398 [M+H]⁺.

15 Соединение, элюируемое вторым: *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.47; m/z = 398 [M+H]⁺.

20 *Стадия 5: (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

К раствору *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.25 ммоль) в ДХМ (2 мл) медленно добавляли ТФУ (2 мл) при 0 °С под азотом. Смеси давали нагреться до к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между ДХМ (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме с получением (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

30 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; m/z = 342 [M+H]⁺.

Стадия 6: ПРИМЕР 133

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (75 мг, 0.23 ммоль) и (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-

фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (70 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в виде бесцветного масла. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.25; m/z = 658 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.66 (dd, J = 2.8, 1.8 Гц, 1H), 7.86 (tdd, J = 8.6, 3.0, 1.5 Гц, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.40-7.14 (m, 7H), 7.09 (ddd, J = 9.2, 4.6, 2.4 Гц, 2H), 4.82 (s, 3H), 4.00-3.56 (m, 4H), 3.30-2.96 (m, 3H), 2.95-2.58 (m, 1H), 2.40-2.02 (m, 4H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.51-0.97 (m, 2H), 0.76 (td, J = 12.8, 4.5 Гц, 1H), 0.56 (td, J = 13.4, 4.7 Гц, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₃N₅O₄ 657.2563, найдено: 658.2665 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 134)

Стадия 1: (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (98 мг, 0.25 ммоль, 1.0 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту (84 мг) получали в виде не совсем белого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.073; m/z = 342 [M+H]⁺.

Стадия 2: ПРИМЕР 134

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (83 мг, 0.25 ммоль) и (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (84 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии (C18), используя 10 % - 100 % ацетонитрил/вода (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 134** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.23; m/z = 638 [M-HF]⁺.

5 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.60 (m, 1H), 7.81 (tdd, J = 8.6, 3.0, 1.6 Гц, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.8, 4.6, 2.7 Гц, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36-7.18 (m, 7H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.33-3.11 (m, 3H), 2.94-2.63 (m, 1H), 2.41-2.07 (m, 4H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.78-0.58 (m, 1H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₃N₅O₄ 657.2563, найдено: 658.2652 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-(2-фенилэтинил)циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 135)**

15 и

5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-(2-фенилэтинил)циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 136)

20 К раствору 5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4-этинил-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (110 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли йодид меди(I) (33 мг, 0.02 ммоль, 0.08 экв.) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (5.5 мг, 0.01 ммоль, 0.04 экв.). Реакционную смесь дегазировали под азотом в течение 5 минут и затем добавляли триэтиламин (0.04 мл, 0.29 ммоль, 1.5 экв.) с последующим добавлением йодбензола (0.03 мл, 0.29 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и упаривали в вакууме с получением сырого коричневого масла. Остаток очищали с помощью
30 флэш-хроматографии, используя ДХМ-4.5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: **ПРИМЕР 135** в виде желтого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; m/z = 639 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.66-7.41 (m, 6H), 7.34-7.18 (m, 7H), 7.11-7.07 (m, 2H) 4.94-4.49 (m, 3H), 4.05-3.53 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.39-1.99 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 9.1$ Гц, 2H), 1.52-1.02 (m, 3H), 0.77 (dt, $J = 12.7, 6.2$ Гц, 1H), 0.66-0.41 (m, 1H).

5 Соединение, элюируемое вторым: **ПРИМЕР 136** в виде коричневого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.22; $m/z = 619$ [M-HF] $^+$.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.66-7.40 (m, 6H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.77 (dd, $J = 49.4, 5.7$ Гц, 3H), 4.11-3.53 (m, 4H), 3.18 (dt, $J = 27.8, 11.8$ Гц, 2H), 2.99-2.59 (m, 1H), 2.41-1.93 (m, 4H), 1.74 (dt, $J = 51.7, 12.9$ Гц, 2H),
10 1.50-1.01 (m, 3H), 0.92-0.48 (m, 2H).

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 137)**

15 и

5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 138)

20 *Стадия 1: этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из этил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.62 ммоль) и 2-этинилпиразина (220 мг, 2.11 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-20 % EtOAc/гептан (градиент)
25 в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.096; $m/z = 351$ [M+H] $^+$.

30 *Стадия 2: этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (476 мг, 1.36 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с

помощью флэш-хроматографии, используя гептан-20 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.317; m/z = 353 [M+H]⁺.

5

Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (129 мг, 0.37 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.069; m/z = 323 [M-H]⁺.

15 *Стадия 4: ПРИМЕР 137 и ПРИМЕР 138*

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (115 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (79 мг, 0.24 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini pH 7.4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм), получая:

Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 137 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.155; m/z = 621 [M-HF]⁺.

25 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.82 (m, 1H), 8.77-8.66 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 7H), 7.10-7.07 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.31-2.88 (m, 3H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.45-2.10 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.47-1.12 (m, 3H), 0.78-0.58 (m, 1H).

Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 138 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.176; m/z = 641 [M-H]⁺.

30 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.91 (m, 1H), 8.75-8.72 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 7H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H),

3.74-3.61 (m, 2H), 3.32-2.86 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.79-0.53 (m, 1H).

5 **▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 139)**

Стадия 1: этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

10 Исходили из **E1** (400 мг, 1.62 ммоль) и 5-этинилпиримидина (220 мг, 2.11 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде белого масла.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.10; m/z = 351 [M+H]⁺.

Стадия 2: этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

20 Исходили из этил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (410 мг, 1.17 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.31; m/z = 353 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

30 К раствору этил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.28 ммоль) в метаноле (3.75 мл) и воде (1.25 мл) при к.т. добавляли 50 % (мас./мас.) гидроксид натрия (0.25 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 71 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 30 мл). Водный слой подкисляли до pH 2 посредством

2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и упаривали с получением (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной

5

очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.05; m/z = 337 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 139

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (56 мг, 0.17 ммоль) и (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (56 мг, 0.17 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением сырого продукта в

15 виде белого твердого вещества. Окончательная очистка с помощью преп. ВЭЖХ (преп. ВЭЖХ колонка: Gemini рН 4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) приводила к получению целевого продукта в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.14; m/z = 653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 9.02 (d, J = 3.1 Гц, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.40-7.14 (m, 7H), 7.13-7.04 (m, 2H), 4.82 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 14.3 Гц, 2H), 4.01-3.59 (m, 4H), 3.38 (d, J = 2.5 Гц, 3H), 3.27-3.05 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.97-1.66 (m, 4H), 1.51-1.03 (m, 3H), 0.88-0.49 (m, 1H).

25 **■ 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 140)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

30 Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 5-этинилпиримидина (148 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-40 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-

4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.217; m/z = 379 [M+H]⁺.

5 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат и трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

10 Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (233 мг, 0.62 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-50 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

15 Соединение, элюируемое первым: *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.404; m/z = 381 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.411; m/z = 381 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

25 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (85 мг, 0.22 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.068; m/z = 323 [M-H]⁻.

30

Стадия 4: ПРИМЕР 140

Исходили из (1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (67 мг, 0.21 ммоль) и 5-амино-6-

(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (69 мг, 0.21 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя смеси вода-100 % MeCN/вода (градиент) в качестве элюента, с получением

5 ПРИМЕРА 140 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.151; m/z = 621 [M-HF+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, DMSO-*d*₆) 9.22 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.34-7.16 (m, 7H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.97-3.63 (m, 4H), 3.27-2.90 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.42-2.09 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.47-1.12 (m, 3H), 0.76-0.64 (m, 1H).

10

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₄F₂N₆O₄ 640.2610, найдено: 641.2699 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 141),

15

5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 142)

20

и

5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,6R)-6-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогекс-3-ен-1-ил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 143)

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(5-фторпиримидин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

25

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (600 мг, 2.19 ммоль) и 2-этинилпиримидина (296 мг, 2.84 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-65 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

30

Соединение, элюируемое первым: трет-бутил (1R,2R,4S)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.233; m/z = 379 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.205; m/z = 379 [M+H]⁺.

5

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (220 мг, 0.58 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-35 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтого масла.

10

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.376; m/z = 381 [M+H]⁺.

15

Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (150 мг, 0.39 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

20

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.02; m/z = 325 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕРЫ 141, 142 и 143

25

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (127 мг, 0.38 ммоль) и (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (190 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением целевых продуктов.

30

Соединение, элюируемое первым: **ПРИМЕР 143** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод 1290): RT = 0.93; m/z = 621 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.79 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.47 (t, 1H),
5 7.33-7.18 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.94-
3.68 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.18-2.93 (m, 2H), 2.7-2.54 (m, 2H), 2.40 (m, 3H),
1.46-1.13 (m, 3H), 0.93-0.64 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₃FN₆O₄ 620.2547, найдено:
10 621.2659 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: **ПРИМЕР 142** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод 1290): RT = 0.94; m/z = 641 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.83 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.37-7.15 (m,
7H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.27-2.87 (m,
15 3H), 2.66 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 4H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.45-1.11 (m, 3H), 0.78-
0.57 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₄F₂N₆O₄ 640.261, найдено:
641.2705 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое третьим: **ПРИМЕР 141** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод 1290): RT = 0.96; m/z = 641 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.87 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.35-7.15 (m,
7H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 4H), 3.31-2.85 (m,
25 3H), 2.65 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.46-1.11 (m, 3H), 0.78-
0.53 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₄F₂N₆O₄ 640.261, найдено:
641.2613 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-
30 ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-
фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 144)**

*Стадия 1: (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-
ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (68 мг, 0.18 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде
5 белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.099; m/z = 323 [M-H]⁺.

Стадия 2: ПРИМЕР 144

Исходили из (1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (46 мг, 0.14 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (47 мг, 0.14 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini рН4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 144** в виде
15 белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.175; m/z = 641 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.27 (s, 1H), 9.06 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.34-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.97-3.61 (m, 4H), 3.32-2.87 (m, 3H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.79-0.55 (m, 1H).
20

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₄F₂N₆O₄ 640.2610, найдено: 641.2627 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 145)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 3-этинилпиридазина (197 мг, 1.9 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-88%EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-
30

бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; m/z = 379 [M+H]⁺.

5 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

10 Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (260 мг, 0.69 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-93 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтой пены.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; m/z = 381 [M+H]⁺.

15 *Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота*

20 Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (90 мг, 0.24 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.987; m/z = 325 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 145

25 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (123 мг, 0.37 ммоль) и (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (170 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-6 % MeOH (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 145** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.13; m/z = 641 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.31 (dt, *J* = 5.1, 1.6 Гц, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.5, 3.2, 1.7 Гц, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 8.5, 5.1, 1.5 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 4H), 3.31-2.87 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.79-0.55 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) *m/z*: рассчитано для C₃₅H₃₄F₂N₆O₄ 640.2610, найдено: 641.2684 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 146)**

и

5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4S)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил]пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 147)

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.26 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0°C под азотом добавляли гидрид натрия (13 мг, 0.53 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли йодметан (0.02 мл, 0.26 ммоль, 1 экв.). Через 10 минут реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 1 часа. Добавляли водн. раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме с получением сырого масла (200 мг). Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде коричневого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.11; *m/z* = 393 [M+H]⁺.

Стадия 2: (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (80 мг, 0.2 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.80; m/z = 337 [M+H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕРЫ 146 и 147

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (60 мг, 0.18 ммоль) и (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (60 мг, 1 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм), получая:

Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 147 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.08; m/z = 653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.28 (dt, J = 5.1, 1.6 Гц, 1H), 7.94 (ddd, J = 8.5, 2.8, 1.7 Гц, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.5, 5.0, 1.3 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 7H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 4H), 3.41 (m, 3H), 3.25-2.89 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.46-1.11 (m, 3H), 0.80-0.55 (m, 1H)

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₇FN₆O₅ 652.2809, найдено: 653.2886 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 146 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.11; m/z = 653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.15 (dt, J = 5.0, 1.6 Гц, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 3.2, 1.7 Гц, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.5, 5.0, 1.8 Гц, 1H) 7.57-7.51 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.89-3.53 (m, 4H), 3.41 (m, 3H), 3.17-2.83 (m,

4H), 2.58 (m, 1H), 2.22-1.86 (m, 5H), 1.68 (m, 1H), 1.54-1.06 (m, 3H), 0.73-0.50 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{36}H_{37}FN_6O_5$ 652.2809, найдено: 653.2889 $[M+H]^+$.

5

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 148)**

10 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинил-3-метилпиразина (167.93 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде желтого масла.

15

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.247; m/z = 393 $[M+H]^+$.

20 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (252 мг, 0.64 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

25

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.427; m/z = 395 $[M+H]^+$.

30

Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (47 мг, 0.12 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.12; m/z = 339 [M-H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 148

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (150 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (148 мг, 0.44 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini рН4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 148** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.203; m/z = 655 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.59 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.35-7.18 (m, 7H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.96-3.59 (m, 4H), 3.27-2.85 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.74-0.56 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₆F₂N₆O₄ 654.2766, найдено: 655.2849 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 149)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 2-этинил-1-метил-1H-имидазола (201 мг, 1.9 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил

(1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.122; m/z = 381 [M+H]⁺.

5 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат (XX) и трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

10 Исходили из *трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (380 мг, 1.00 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-58 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат.*

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.32; m/z = 383 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат.*

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.33; m/z = 383 [M+H]⁺.

20 *Стадия 3: (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

25 Исходя из *трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (65 мг, 0.17 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.003; m/z = 327 [M+H]⁺.

30 *Стадия 4: ПРИМЕР 149*

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (92 мг, 0.28 ммоль) и (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (90 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный

остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 149** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.11; m/z = 643 [M+H]⁺.

5 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-6.94 (m, 10H), 4.75 (m, 3H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.24-2.77 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.39-1.03 (m, 3H), 0.71-0.42 (m, 1H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₆F₂N₆O₄ 642.2766, найдено: 643.2808 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 150)**

15 и

5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 151)

20 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинил-5-метилпиразина (168 мг, 1.42 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.26; m/z = 393 [M+H]⁺.

30 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (185 мг, 0.47 ммоль), следуя

методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.437; m/z = 395 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (147 мг, 0.37 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.136; m/z = 339 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5 ПРИМЕРЫ 150 и 151

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (144 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (142 мг, 0.44 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм), получая:

Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 150 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.198; m/z = 635 [M-HF]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.68 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.28-2.88 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.08 (m, 4H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.79-0.57 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₆F₂N₆O₄ 654.2766, найдено: 655.2818 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: **ПРИМЕР 151** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.216; m/z = 655 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.76 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H),
5 7.35-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 4H),
3.29-2.85 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34-2.08 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.47-
1.11 (m, 3H), 0.78-0.53 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₆F₂N₆O₄ 654.2766, найдено:
655.2809 [M+H]⁺.

10

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 152)**

15 *Стадия 1: (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (190 мг, 0.50 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту
20 получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.77; m/z = 327 [M+H]⁺.

Стадия 2: ПРИМЕР 152

25 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (195 мг, 0.98 ммоль) и (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (190 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-3 % MeOH
30 (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 152** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.088; m/z = 643 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.55-7.50 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 8H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.90-3.55 (m, 5H), 3.41-2.82 (m, 5H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.84-1.53 (m, 2H), 1.43-0.97 (m, 3H), 0.70-0.55 (m, 1H).

5 МСВР (TOF, ESI) m/z: рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ 642.2766, найдено: 643.281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 153)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

15 Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-хлор-3-этинилпиразина (196.96 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-40 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде желтой пены.

20 ^1H ЯМР (399 МГц, Хлороформ- d) 8.44 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.26-7.09 (m, 5H), 3.22 (ddd, $J = 13.1, 11.4, 3.3$ Гц, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.07 (s, 9H).

25 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

30 Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (196 мг, 0.47 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.471; m/z = 394 прочие

Стадия 3: (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

5 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-[2-(3-хлорпиразин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (121 мг, 0.29 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

10 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.185; m/z = 357 [M-H]⁻.

Стадия 4: ПРИМЕР 153

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метилпиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (123 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (14 мг, 0.34 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini рН4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 153** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.258; m/z = 675 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.75 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 8.61 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.95-3.61 (m, 4H), 3.31-2.86 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.47-1.10 (m, 3H), 0.78 -0.56 (m, 1H).

25 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₃ClF₂N₆O₄ 674.222, найдено: 675.2265 [M+H]⁺.

30 ▪ **5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 154)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинил-3-метоксипиразина (191 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.318; m/z = 409 [M+H]⁺.

10 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (230 мг, 0.56 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.488; m/z = 411 [M+H]⁺.

20 *Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (113 мг, 0.28 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.17; m/z = 355 [M+H]⁺.

30 *Стадия 4: ПРИМЕР 154*

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(3-метоксипиразин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (110 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-

3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (106 мг, 0.32 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 154** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.06; m/z = 671 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.32 (dd, J = 2.7, 1.7 Гц, 1H), 8.29 (dd, J = 2.7, 1.9 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.35-7.16 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.26-2.87 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.47-1.11 (m, 3H), 0.78-0.56 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₆F₂N₆O₅ 670.2715, найдено: 671.2759 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 155)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 1.82 ммоль) и этинилтриметилсилана (233 мг, 2.37 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-20 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.11-6.94 (m, 5H), 5.42 (s, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.57-2.34 (m, 1H), 2.23 (td, J = 11.6, 3.8 Гц, 1H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 3H), 1.47-1.29 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(триметилсилил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (525 мг, 0.78 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, трет-бутил

(1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.30-7.18 (m, 5H), 3.71 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 3.4$ Гц, 1H), 2.56 (dd, $J = 11.8, 3.6$ Гц, 1H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.82-1.48 (m, 3H), 1.08 (s, 9H).

Стадия 3: (1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (110 мг, 0.35 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.08; $m/z = 257$ [M-H] $^-$.

15

Стадия 4: ПРИМЕР 155

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (131 мг, 0.39 ммоль) и (1R,2R)-4-этинил-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (92 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-5 % MeOH (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 155** в виде белого твердого вещества.

20
25

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.17; $m/z = 575$ [M+H] $^+$.

^1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.62-7.56 (m, 1H), 7.34-7.05 (m, 9H), 4.81 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.17-2.85 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.90-1.54 (m, 4H), 1.48-1.05 (m, 3H), 0.76-0.54 (m, 1H).

30

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_5$ 574.2591, найдено: 575.2646 [M+H] $^+$.

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 156)**

5 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинилпиразина (148 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-60 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.230; m/z = 379 [M+H]⁺.

15 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (293 мг, 0.77 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.39; m/z = 393 [M+H]⁺.

25 *Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (223 мг, 0.57 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.061; m/z = 337 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 156

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (193 мг) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (192 мг, 0.57 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя смеси вода-100 % MeCN/вода (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 156** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.162; m/z = 653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.87 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.33-7.14 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.96-3.62 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.23-2.88 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 4H), 1.45-1.11 (m, 3H), 0.81-0.56 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₇FN₆O₅ 652.2809, найдено: 653.2857 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиперидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 157)

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(4-фторпиперидин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (348 мг, 1.27 ммоль) и 2-этинил-4-фторпиперидина (148 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-50 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(4-фторпиперидин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.310; m/z = 396 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиперидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат и трет-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиперидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (200 мг, 0.51 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-25 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, получая:

Соединение, элюируемое первым: *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде смолы.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.470; m/z = 398 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат в виде смолы.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.480; m/z = 398 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (73 мг, 0.19 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.190; m/z = 342 [M-H]⁻.

Стадия 4: ПРИМЕР 157

Исходили из ((1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (55 мг, 0.161 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (54 мг, 0.161 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-10 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением **ПРИМЕРА 157** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.07; m/z = 658 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.68 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 7H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.96-

3.60 (m, 4H), 3.28-2.86 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.37-2.06 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.46-1.12 (m, 3H), 0.78-0.52 (m, 1H).

5 **▪ 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 158)**

Стадия 1: (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

10 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (69 мг, 0.17 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 ПРИМЕРА 133, (1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.180; m/z = 342 [M-H]⁻.

15

Стадия 2: ПРИМЕР 158

20 Исходили из ((1R,2R,4S)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (55 мг, 0.161 ммоль) и 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (54 мг, 0.161 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-10 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением ПРИМЕРА 158 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.04; m/z = 638 [M-HF]⁺.

25 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.62 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.34-7.17 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.96-3.61 (m, 4H), 3.29-2.86 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.41-2.05 (m, 4H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.46-1.10 (m, 3H), 0.78-0.58 (m, 1H).

30 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₃N₅O₄ 657.2563, найдено: 658.2644 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-

**фенилциклогексил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он
(ПРИМЕР 159)**

и

**5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(1R,2R,4S)-4-метокси-4-
[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-
фенилциклогексил]карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-он
(ПРИМЕР 160)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.26 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде коричневого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.28; m/z = 395 [M+H]⁺.

Стадия 2: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (95 мг, 0.24 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.919; m/z = 339 [M+H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕРЫ 159 и 160

Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (145 мг, 0.43 ммоль) и (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(1-метилимидазол-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (98 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-10 % MeOH (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с

помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH9 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм), получая:

Соединение, элюируемое первым: ПРИМЕР 160 в виде белого твердого вещества.

5 ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.850; m/z = 655 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.56-7.50 (m, 1H), 7.29-7.07 (m, 8H), 7.02 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.89-3.55 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.21-2.79 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.18-1.82 (m, 4H), 1.78-1.44 (m, 2H), 1.35-1.04 (m, 3H), 0.68-0.53 (m, 1H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₉FN₆O₅ 654.2966, найдено: 655.3045 [M+H]⁺.

Соединение, элюируемое вторым: ПРИМЕР 159 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.866; m/z = 655 [M+H]⁺.

15 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.55-7.49 (m, 1H), 7.26-7.06 (m, 8H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.88-3.52 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.16-2.78 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 4H), 1.38-1.02 (m, 3H), 0.73-0.44 (m, 1H).

20 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₉FN₆O₅ 654.2966, найдено: 655.3048 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-3-[(1-[(1R,2R,4R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 161)

25 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 1.82 ммоль) и трет-бутил N-[(трет-бутоксикарбонил)-N-(6-этинилпиридин-2-ил)карбамата (754 мг, 2.37 ммоль, 1.3 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 2 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан 34 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-

[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.35; m/z = 593 [M+H]⁺.

5 *Стадия 2 трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (545 мг, 0.92 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-18 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.44; m/z = 595 [M+H]⁺.

20 *Стадия 3: (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (520 мг), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту (350 мг) получали в виде белой пены. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.818; m/z = 339 [M+H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 161

30 Исходили из 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4-она (166 мг, 0.50 ммоль) и (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (175 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-9 % MeOH

(градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH9 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 161** в виде белого твердого вещества.

5 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.15; m/z = 655 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.6 Гц, 1H), 7.28-7.07 (m, 7H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Гц, 1H), 6.43 (dt, *J* = 8.5, 1.2 Гц, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.88-3.53 (m, 4H), 3.18-2.77 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.26-1.94 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.36-0.93 (m, 3H),
10 0.71-0.45 (m, 1H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₆F₂N₆O₄ 654.2766, найдено: 655.281 [M+H]⁺.

15 ▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 162)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

20 Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 3-этинил-6-метилпиридазина (224 мг, 1.90 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил
25 (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.206; m/z = 393 [M+H]⁺.

30 *Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (293 мг, 0.75 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-30 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде совсем белого твердого вещества.

5 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.19; m/z = 395 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

10 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (98 мг, 0.25 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде красного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

15 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.032; m/z = 339 [M-H]⁻.

Стадия 4: ПРИМЕР 162

20 Исходили из ((1R,2R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (150 мг) и 5-амино-3-[[4S]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (98.5 мг, 0.27 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 162** в виде белого твердого вещества.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.225; m/z = 691 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 7.87 (dd, J = 8.6, 3.1 Гц, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.45-3.08 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.45-2.12 (m, 4H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 2H).

30 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₄N₆O₄ 690.2578, найдено: 691.2685 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{{(4S)-1-[(1R,2R,4R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 163)**

Исходили из 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (100 мг, 0.13 ммоль) и (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-фтор-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (91 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 30 мм x 250 мм, 5 мкм) с получением ПРИМЕРА 163 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.210; m/z = 691 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.67-7.62 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.2 Гц, 1H), 7.31-7.17 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 7.2, 2.6 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 8.4, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.01-3.74 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 4H), 2.43-2.07 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₄N₆O₄ 690.2578, найдено: 691.2663 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{{(4S)-1-[(1R,2R,4R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-метокси-2-фенилциклогексанкарбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 164)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-[2-(6-{бис[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиридин-2-ил)этинил]-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (90 мг, 0.15 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 ПРИМЕРОВ 146 и 147, трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат получали в виде бесцветного масла

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.61; m/z = 507 [M-BOC+H]⁺.

Стадия 2: (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-(2-{6-[бис(трет-
5 бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил}этинил)-4-гидрокси-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (50 мг, 0.08 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5
ПРИМЕРА 133, (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого твердого
10 вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки.
ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.98; m/z = 351 [M+H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕР 164

Исходили из 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-
15 ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-она (48 мг, 0.13 ммоль) и (1R,2R)-4-[2-(6-аминопиридин-2-ил)этинил]-4-метокси-2-фенилциклогексан-1-
карбоновой кислоты (45 мг), следуя методике, описанной для Стадии 3
ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc (градиент) в качестве элюента, с получением все
еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную
20 очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH7
Dimensions: 30 мм x 250 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 164** в виде белого
твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.16; m/z = 703 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.60-7.55 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 7.2 Гц,
25 1H), 7.24-7.09 (m, 7H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.65 (ddd, J = 7.2, 2.9, 0.9 Гц, 1H), 6.39
(dd, J = 8.4, 0.9 Гц, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.97 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.40-4.12 (m, 2H),
3.99-3.67 (m, 2H), 3.27-3.00 (m, 7H), 2.35-2.01 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.41-
1.15 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₅ 702.2778, найдено:
30 703.288 [M+H]⁺.

▪ 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 165)

Исходили из 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-она (83 мг, 0.22 ммоль) и (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (75 мг, 0.22 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 165** в виде белой пены.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.18; m/z = 689 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.20 (dd, J = 5.0, 1.7 Гц, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.5, 3.4, 1.7 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 5.0 Гц, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.22-6.99 (m, 9H), 6.03-5.97 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.40-4.13 (m, 2H), 3.95-3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.37-2.05 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.44-1.16 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₅F₃N₆O₅ 688.2621, найдено: 689.2724 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфеноксид)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 166)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (300 мг, 1.09 ммоль) и 2-этинилпиридина (150 мг, 1.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.267; m/z = 378 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (47 мг, 0.12 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-88 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.424; m/z = 392 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоксилата (41 мг, 0.1 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде красного масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.098; m/z = 336 [M-H]⁺.

20

Стадия 4: ПРИМЕР 166

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (35 мг) и 5-амино-3-{{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиридин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропириимидин-4-она (39 мг, 0.1 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 166** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.256; m/z = 688 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.62 (ddt, J = 4.8, 1.8, 0.9 Гц, 1H), 7.87 (td, J = 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 7.7, 4.9, 1.2 Гц, 1H), 7.30-7.07 (m, 9H), 6.06-6.01 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.48-4.21 (m, 2H), 4.03-3.74 (m, 2H),

30

3.38 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 3H), 2.44 -2.14 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.51-1.26 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{37}H_{36}F_3N_5O_5$ 687.2669, найдено: 688.2769 $[M+H]^+$.

5

▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиридин-4-он (ПРИМЕР 167)**

Исходили из (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (87 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиридин-4-она (99 мг, 0.27 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением ПРИМЕРА 167 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.23; m/z = 677 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (399 МГц, ДМСО- d_6) 8.89 (dd, J = 5.0, 0.8 Гц, 2H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.44-3.08 (m, 4H), 2.45-2.12 (m, 4H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{35}H_{32}F_4N_6O_4$ 676.2421, найдено: 677.2498 $[M+H]^+$.

▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиридин-4-он (ПРИМЕР 168)**

Исходили из 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиридин-4-она (80 мг, 0.12 ммоль, 1 экв.) и (1R,2R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (70 мг, 0.22 ммоль, 1 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя ДХМ-4 % MeOH/ДХМ (градиент) в качестве элюента, с получением все еще содержащего примеси продукта в виде бесцветного масла. Окончательную очистку выполняли с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка:

Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 168** в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.20; $m/z = 677 [M+H]^+$.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.31 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Гц, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 8.5, 3.2, 1.7 Гц, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Гц, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.32-7.07 (m, 9H), 6.09-6.03 (m, 1H), 4.76-4.71 (m 2H), 4.48-4.21 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.43-3.08 (m, 4H), 2.44-2.12 (m, 4H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.53-1.19 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₅H₃₂F₄N₆O₄ 676.2421, найдено: 677.2533 [M+H]⁺.

10

▪ **5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 169)**

Стадия 1: 5-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазин

Исходили из 3-хлор-5-метилпиридазина (1 г, 7.78 ммоль) и этинилтриметилсилана (0.97 г, 9.33 ммоль, 1.2 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 135 и 136**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением 5-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазина в виде коричневого твердого вещества.

20

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.97; $m/z = 191 [M+H]^+$.

Стадия 2: 3-этинил-5-метилпиридазин

К раствору 5-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазина (0.93 г, 4.89 ммоль) в ТГФ/MeOH (1:1, 20 мл) добавляли карбонат калия (68 мг, 0.49 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением 3-этинил-5-метилпиридазина в виде не совсем белого твердого вещества.

30

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.426; $m/z = 119 [M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 3-этинил-5-метилпиридазина (241 мг, 2.04 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.028; m/z = 393 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (142 мг, 0.36 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.172; m/z = 407 [M+H]⁺.

Стадия 5: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (76 мг, 0.19 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.858; m/z = 351 [M-H]⁺.

Стадия 6: ПРИМЕР 169

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (73 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (77 мг, 0.21 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением ПРИМЕРА 169 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.025; m/z = 703 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.15 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.07-6.02 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.47-4.21 (m, 2H), 4.03-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28-3.08 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.26 -2.17 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.51-1.23 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₅ 702.2778, найдено: 703.2877 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 170)**

Стадия 1: 4-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазин

Исходили из 3-хлор-4-метилпиридазина (525 мг, 4.08 ммоль) и этинилтриметилсилана (481 мг, 4.90 ммоль, 1.2 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 1 ПРИМЕРОВ 135 и 136, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением 4-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазина в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.963; m/z = 191 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-этинил-4-метилпиридазин

К раствору 4-метил-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазина (0.723 г, 3.80 ммоль) в ТГФ/MeOH (1:1, 20 мл) добавляли карбонат калия (52 мг, 0.38 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с

получением 3-этинил-4-метилпиридазина в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.419; m/z = 119 [M+H]⁺.

5 *Стадия 3: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 3-этинил-4-метилпиридазина (241 мг, 2.04 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и
10 полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.017; m/z = 393 [M+H]⁺.

15 *Стадия 4: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.25 ммоль), следуя
20 методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде желтого масла.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.152; m/z = 407 [M+H]⁺.

Стадия 5: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (73 мг, 0.18 ммоль), следуя
30 методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту

получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.841; m/z = 351 [M-H]⁺.

5 *Стадия 6: ПРИМЕР 170*

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (56 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (59 мг, 0.16 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением ПРИМЕРА 170 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.015; m/z = 703 [M+H]⁺.

15 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.10 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.30-7.07 (m, 9H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.06-3.74 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.07 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.29 -2.20 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.51-1.23 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇FN₆O₅ 702.2778, найдено: 703.288 [M+H]⁺.

20

■ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 171)**

25 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (334 мг, 0.85 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 ПРИМЕРОВ 122 и 123, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в качестве коричневого масла.

30

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.16; m/z = 395 [M+H]⁺.

Стадия 2: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

5 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (176 мг, 0.45 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде коричневого масла. Соединение использовали без
10 дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.866; m/z = 339 [M-H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕР 171

Исходили из ((1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-
15 фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (151 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (165 мг, 0.45 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением
20 **ПРИМЕРА 171** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.044; m/z = 691 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.07 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.25-6.99 (m, 9H), 6.07-5.99 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.39-4.15 (m, 2H), 3.94-3.66 (m, 2H), 3.36-2.99 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.33-2.06 (m,
25 4H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₄F₄N₆O₄ 690.2578, найдено: 691.2689 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 172)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (246 мг, 0.63 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 4 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(4-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде желтого масла.

10 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.2; m/z = 395 [M+H]⁺.

Стадия 2: (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (207 мг, 0.52 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде коричневого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.898; m/z = 339 [M-H]⁺.

Стадия 3: ПРИМЕР 172

Исходили из ((1R,2R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (177 мг) и 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил]-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (194 мг, 0.52 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 172** в виде белого твердого вещества.

30 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.053; m/z = 691 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.11 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 7H), 7.03-6.99 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.40-4.11 (m,

2H), 3.94-3.67 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для $C_{36}H_{34}F_4N_6O_4$ 690.2578, найдено: 691.2686 $[M+H]^+$.

5

■ 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 173)

10 *Стадия 1: 5-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазин*

Исходили из 3-хлор-5-метоксипиридазина (1 г, 6.92 ммоль) и этинилтриметилсилана (0.82 мг, 8.30 ммоль, 1.2 экв.), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 135 и 136**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением 5-метокси-3-[2-

15 (триметилсилил)этинил]пиридазина в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.950; m/z = 207 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-этинил-5-метоксипиридазин

20 К раствору 5-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]пиридазина (0.651 г, 3.16 ммоль) в ТГФ/MeOH (1:1, 20 мл) добавляли карбонат калия (44 мг, 0.32 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве

25 элюента, с получением 3-этинил-5-метоксипиридазина в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.373; m/z = 135 $[M+H]^+$.

30 *Стадия 3: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) и 3-этинил-5-метоксипиридазина (254 мг, 1.90 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и

полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-85 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

5 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.208; m/z = 409 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

10 Исходили из (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (109 мг, 0.27 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-70 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде
15 желтого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.346; m/z = 423 [M+H]⁺.

Стадия 5: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

20 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (95 мг, 0.22 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной
25 очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.037; m/z = 367 [M-H]⁺.

Стадия 6: ПРИМЕР 173

30 Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (110 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (83 мг, 0.23 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ

(ВЭЖХ колонка: Gemini pH4 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 173** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.203; m/z = 719 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.02 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.07-6.02 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.47-4.21 (m, 2H), 4.04-3.74 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.09 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.55-1.24 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₆ 718.2727, найдено: 719.2832 [M+H]⁺

10

▪ **5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 174)**

Стадия 1: *трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (400 мг, 1.46 ммоль) и 2-этинил-5-метилпиримидина (224 мг, 1.90 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* в виде не совсем белого твердого вещества.

20

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.248; m/z = 393 [M+H]⁺.

Стадия 2: *трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* (100 мг, 0.25 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата* в виде белого твердого вещества.

30

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.406; m/z = 407 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

5 Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0.25 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла.

10 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.075; m/z = 351 [M-H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 174

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (43 мг, 0.12 ммоль) и 5-амино-3-
15 {[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (45 мг, 0.12 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH7 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 174** в виде белого твердого вещества.

20 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.24; m/z = 703 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.70 (s, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.06-6.01 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.27-3.09 (m, 4H), 2.43-2.15 (m, 5H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 2H).

25 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₅ 702.2778, найдено: 703.291 [M+H]⁺.

30 ▪ **5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 175)**

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0.24 ммоль) и 5-амино-3-
{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-

дигидропиримидин-4-она (88 мг, 0.24 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH7 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 175** в виде белого твердого вещества.

5 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.229; m/z = 689 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 9.05 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 8H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 2H), 4.47-4.21 (m, 2H), 4.02-3.75 (m, 5H), 3.22-3.08 (m, 4H), 2.45-2.11 (m, 4H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.55-1.24 (m, 2H).

10 МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₆H₃₅F₃N₆O₅ 688.2621, найдено: 689.2763 [M+H]⁺.

▪ **5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 176)**

15 *Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат*

Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (600 мг, 2.19 ммоль) и 2-этинил-4-метилпиримидина (336 мг, 2.84 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

25 ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.243; m/z = 393 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

30 Исходили из *трет*-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (214 мг, 0.55 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-100 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1R,2R)-

4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.207; m/z = 407 [M+H]⁺.

5 *Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота*

Исходя из *трет*-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (121 мг, 0.30 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.060; m/z = 351 [M-H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 176

15 Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(4-метилпиримидин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (52 мг, 0.15 ммоль) и 5-амино-3-[[{(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (55 мг, 0.15 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 **ПРИМЕРА 94**, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH7 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением **ПРИМЕРА 176** в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.038; m/z = 703 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.68 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.30-7.15 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.06-6.01 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 4H), 2.50-2.15 (m, 5H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.52-1.24 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₅ 702.2778, найдено: 703.2915 [M+H]⁺.

30 ■ **5-амино-3-[[{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он (ПРИМЕР 177)**

Стадия 1: трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-оксо-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (600 мг, 2.19 ммоль) и 5-этинил-2-метилпиримидина (362 мг, 3.06 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 2 **ПРИМЕРОВ 122 и 123**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-65 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде масла.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.032; m/z = 393 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилат

Исходили из трет-бутил (1R,2R)-4-гидрокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (326 мг, 0.83 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 1 **ПРИМЕРОВ 146 и 147**, и полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, используя гептан-70 % EtOAc/гептан (градиент) в качестве элюента, с получением трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.217; m/z = 407 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновая кислота

Исходя из трет-бутил (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоксилата (170 мг, 0.42 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 5 **ПРИМЕРА 133**, (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновую кислоту получали в виде желтого масла. Соединение использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 0.898; m/z = 351 [M-H]⁺.

Стадия 4: ПРИМЕР 177

Исходили из (1R,2R)-4-метокси-4-[2-(2-метилпиримидин-5-ил)этинил]-2-фенилциклогексан-1-карбоновой кислоты (78 мг) и 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидроксиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-она (82 мг, 0.22 ммоль), следуя методике, описанной для Стадии 3 ПРИМЕРА 94, и полученный остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (ВЭЖХ колонка: Gemini pH7 Dimensions: 21.1 мм x 150 мм, 5 мкм) с получением ПРИМЕРА 177 в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС (Метод В): RT = 1.054; m/z = 703 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (399 МГц, ДМСО-*d*₆) 8.88 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 7H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.47-4.21 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27-3.07 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.43-2.14 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 2H).

МСВР (TOF, ESI) m/z : рассчитано для C₃₇H₃₇F₃N₆O₅ 702.2778, найдено: 703.2907 [M+H]⁺.

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 (*UbiQ Bio*). Инкубация с USP7 приводит к высвобождению родамина-110, что в свою очередь вызывает усиление 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 °С. 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 (IC_{50}) определяли, исходя из 11-точечных кривых доза-эффект, в XL-Fit, используя 4-параметрическую логистическую модель 205 (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 [бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия] анализа, проводя исследования на линиях опухолевых клеток Z138 мантийноклеточной лимфомы. Клетки распределяли на микропланшеты и подвергали воздействию тестируемых соединений в течение 96 часов. Затем добавляли МТТ на 4 часа, который превращался под действием NAD(P)H-зависимых клеточных оксидоредуктазных ферментов в формазан, который имеет пурпурный цвет. Число жизнеспособных клеток пропорционально продуцированию солей формазана, а жизнеспособность клеток может быть определена количественно с помощью спектрофотометра по поглощающей способности раствора на длине волны 540 нм (Carmichael и др., *Cancer Res.* 1987, 47, 936-942). Результаты выражены в IC_{50} (концентрация соединения, которая ингибирует жизнеспособность клеток на 50 % в сравнении с клетками, обработанными только ДМСО) и представлены в Таблице 1 ниже.

Результаты показывают, что соединения изобретения являются цитотоксичными.

Таблица 1: IC_{50} ингибирования USP7 и цитотоксичности для Z138 клеток

ПРИМЕР	IC_{50} (М) USP7 FLINT	IC_{50} (мкМ) МТТ Z138	ПРИМЕР	IC_{50} (М) USP7 FLINT	IC_{50} (мкМ) МТТ Z138
1	4.37E-08	8.66E-02	17	1.25E-06	НТ
2	3.04E-07	НТ	18	2.47E-07	НТ
3	8.02E-08	5.95E-02	19	8.31E-08	7.16E-02

ПРИМЕР	IC₅₀ (M) USP7 FLINT	IC₅₀ (мкМ) MTT Z138	ПРИМЕР	IC₅₀ (M) USP7 FLINT	IC₅₀ (мкМ) MTT Z138
4	9.38E-08	HT	20	1.05E-07	1.46E-01
5	6.34E-08	4.35E-02	21	7.16E-07	HT
6	1.83E-07	HT	22	2.64E-07	HT
7	1.71E-07	HT	23	4.0E-08	2.2E-01
8	4.72E-07	HT	24	3.0E-08	1.65E-01
9	8.58E-08	2.87E-01	25	2.03E-07	HT
10	4.32E-06	HT	26	2.0E-08	4.06E-01
11	5.87E-08	1.97E-01	27	8.5E-08	HT
12	5.71E-08	9.09E-02	28	5.3E-08	5.2E-02
13	9.75E-08	1.78E-01	29	1.75E-07	HT
14	7.18E-08	4.13E-02	30	1.51E-07	HT
15	2.35E-08	1.95E-02	31	4.7E-08	6.48E-01
16	5.16E-08	4.24E-02	32	3.2E-08	8.96E-01
33	4.59E-08	6.46E-02	68	3.9E-08	4.54E-01
34	1.08E-08	5.2E-01	69	1.19E-07	HT
35	3.42E-08	8.1E-02	70	1.34E-07	HT
36	2.9E-08	3.5E-02	73	1.13E-07	5.64E-01
37	1.58E-07	HT	74	2.27E-07	HT
38	6.39E-08	1.28E-01	75	1.0E-08	1.84E-01
39	1.16E-07	HT	76	1.5E-08	4.0E-01
40	3.32E-07	HT	77	2.5E-08	1.56E-01
41	4.2E-08	9.6E-03	78	5.75E-08	1.15E-01
42	8.97E-08	1.69E-01	79	2.28E-07	HT
44	3.87E-08	7.36E-02	80	3.75E-07	HT
45	5.7E-08	1.15E-01	81	4.03E-07	HT
47	8.81E-09	3.11E-01	82	9.03E-08	1.80E-01
48	6.2E-08	7.2E-02	83	2.2E-07	3.27E-01
49	1.38E-07	HT	84	2.12E-07	HT
50	1.16E-07	HT	88	1.11E-07	HT
51	1.2E-07	HT	89	9.2E-08	5.5E-02
53	4.39E-07	HT	90	3.9E-09	1.6E-01
54	7.4E-09	2.73E-01	91	2.89E-07	HT
55	8.69E-09	2.64E-01	92	2.30E-07	1.89E-01
56	1.5E-08	5.39E-01	93	6.63E-08	4.11E-02
57	6.11E-07	HT	94	6.34E-08	4.94E-02
58	6.7E-08	HT	95	1.72E-07	2.53E-01
59	4.2E-09	6.4E-02	96	1.09E-07	1.16E-01
60	6.5E-09	HT	97	3.82E-08	4.97E-01
61	9.8E-09	2.8E-02	98	2.23E-07	HT
62	1.0E-07	HT	99	1.02E-07	1.28E-02
63	1.62E-06	HT	100	2.44E-07	HT
64	2.1E-08	1.4E-02	101	3.63E-07	HT
65	1.0E-08	3.86E-01	102	4.61E-07	HT
66	1.1E-08	3.01E-01	103	3.12E-07	HT
67	7.5E-08	6.68E-01	104	4.1E-08	1.4E-02

ПРИМЕР	IC ₅₀ (М) USP7 FLINT	IC ₅₀ (мкМ) MTT Z138	ПРИМЕР	IC ₅₀ (М) USP7 FLINT	IC ₅₀ (мкМ) MTT Z138
106	1.52E-07	НТ	140	6.91E-08	4.98E-02
107	4.79E-07	НТ	141	4.10E-08	1.17E-02
108	6.39E-08	6.54E-01	142	5.88E-08	1.76E-02
109	4.03E-08	1.55E-02	143	5.65E-08	7.87E-02
110	2.8E-08	2.54E-02	144	2.10E-08	1.22E-02
111	2.21E-08	5.88E-02	145	8.66E-09	2.31E-03
112	7.08E-08	НТ	146	1.85E-08	5.97E-03
113	1.4E-07	НТ	147	1.24E-07	1.99E-01
114	4.87E-08	НТ	148	2.66E-08	1.01E-02
115	3.72E-08	8.5E-01	149	8.55E-09	2.59E-01
116	8.62E-08	НТ	150	3.77E-08	2.58E-02
117	8.22E-08	6.17E-01	151	1.14E-08	1.91E-02
118	3.31E-08	4.13E-02	152	3.03E-08	2.68E-01
119	3.8E-08	6.13E-02	153	3.71E-08	1.75E-02
120	1.63E-08	1.03E-01	154	2.47E-08	1.60E-02
121	3.08E-09	5.46E-01	155	1.79E-07	НТ
122	2.63E-08	3.74E-02	156	2.96E-08	6.53E-03
123	3.54E-08	4.66E-02	157	6.77E-09	7.16E-03
124	8.96E-08	2.36E-01	158	6.77E-08	НТ
125	8.95E-08	6.03E-02	159	2.82E-08	1.68E-02
126	7.95E-08	1.70E-01	160	1.38E-07	НТ
127	4.66E-08	НТ	161	2.94E-08	1.26E-02
130	1.70E-08	1.44E-02	162	1.00E-08	6.47E-03
131	2.18E-08	НТ	163	5.24E-08	2.77E-02
132	3.29E-09	2.14E-03	164	2.46E-08	1.65E-02
133	3.15E-08	1.87E-02	165	5.57E-09	4.15E-03
134	8.07E-08	3.09E-02	166	1.12E-08	9.43E-03
135	3.64E-08	НТ	167	2.72E-08	1.24E-02
136	1.97E-07	НТ	168	3.48E-09	1.57E-03
137	6.27E-08	2.46E-02	169	8.80E-09	2.18E-03
138	2.03E-08	6.57E-03	170	3.98E-08	2.19E-02
139	4.97E-08	2.91E-02	171	2.38E-08	1.68E-02
172	5.50E-09	5.01E-03	175	5.40E-08	9.98E-03
173	1.46E-08	5.21E-03	176	7.72E-08	3.71E-02
174	6.77E-08	1.74E-02	177	3.33E-08	2.18E-02

НТ: не тестировалось

ПРИМЕР С: Фармацевтическая композиция: Таблетки

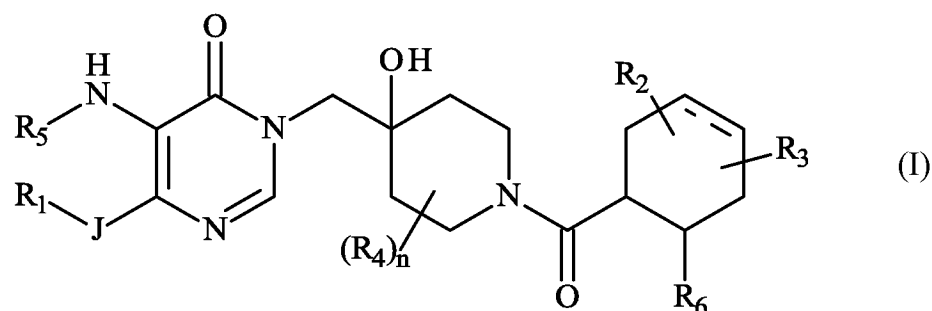
Соединение, выбранное из Примеров 1 – 177,

- 5 из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг..... 5 г
 Пшеничный крахмал 20 г
 Маисовый крахмал 20 г

Лактоза	30 г
Стеарат магния	2 г
Силикагель	1 г
Гидроксипропилцеллюлоза	2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5 где:

- ◆ J представляет собой атом кислорода или атом серы,
- ◆ R₁ представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ◆ R₂ представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу,
- ◆ R₃ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинил-R₇ группу, циклоалкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арил(C₁-C₆)алкильную группу или гетероарил(C₁-C₆)алкильную группу,
- ◆ R₄ представляет собой атом водорода или атом галогена,
- ◆ R₅ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу или арил(C₁-C₆)алкильную группу,
- ◆ R₆ представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
- ◆ R₇ представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу или -Y₁-OR' группу,
- ◆ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,
- ◆ \equiv означает одинарную связь или двойную связь, при этом следует понимать, что:

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

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

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

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

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкенила, линейного или разветвленного (C₂-C₆)алкинила, линейного или разветвленного галоген(C₁-C₆)алкила, -Y₂-OR', -Y₂-NR'R'', -Y₂-S(O)_m-R', оксо (или N-оксида, в соответствующих случаях), пентафторсульфида, нитро, -Y₂-CN, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -Y₂-C(O)-NR'R'', -Y₂-NR'-C(O)-R'', -Y₂-NR'-C(O)-OR'', галогена, циклопропила и -Y₂-гетероциклоалкила,

при этом следует понимать, что:

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

- R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокси(C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу, формильную группу, фенильную группу, бензильную группу, циклопропильную группу, циклопропилметильную 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,

- m означает целое число, равное 0, 1 и 2,

его энантиомеры, диастереоизомеры и их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

2. Соединение по пункту 1, где $\overline{\overline{\quad}}$ означает одинарную связь.

3. Соединение по пункту 1, где J представляет собой атом кислорода.

4. Соединение по пункту 1, где R_1 представляет собой арильную группу или гетероарильную группу.

5. Соединение по пункту 4, где R_1 представляет собой фенильную группу, инданильную группу, бензодиоксилильную группу, тетрагидроизохинолильную группу, изоиндолинильную группу, индазолильную группу, тиазолильную группу, пиридилильную группу, пирролопиридинильную группу или пиримидинильную группу.

6. Соединение по пункту 5, где R_1 представляет собой фенильную группу.

7. Соединение по пункту 1, где R_2 представляет собой атом галогена, гидроксигруппу или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкоксигруппу.

8. Соединение по пункту 7, где R_2 представляет собой атом фтора, гидроксигруппу или метоксигруппу.

9. Соединение по пункту 1, где R_3 представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинил- R_7 группу, арильную группу, арил(C_1-C_6)алкильную группу или гетероарил(C_1-C_6)алкильную группу.

10. Соединение по пункту 9, где R_3 представляет собой атом фтора; фенильную группу; бензильную группу; $-C\equiv CH$ группу; $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу; или гетероарил(C_1-C_6)алкильную группу, где гетероарильное кольцо выбирают из пиридина, пиримидина, пиазина, пиридазина, тиазола или имидазола.

11. Соединение по пункту 1, где R_2 и R_3 представляют собой геминальные группы.

12. Соединение по пункту 11, где R_2 и R_3 представляют собой атом фтора.

13. Соединение по пункту 11, где R_2 представляет собой атом галогена или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкокси группу, и R_3 представляет собой $-C\equiv C-R_7$ группу, где R_7 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из имидазола, пиридина, пиримидина, пиазина или пиридазина.

14. Соединение по пункту 1, где R_4 представляет собой атом водорода или атом фтора.

15. Соединение по пункту 1, где R_5 представляет собой атом водорода.

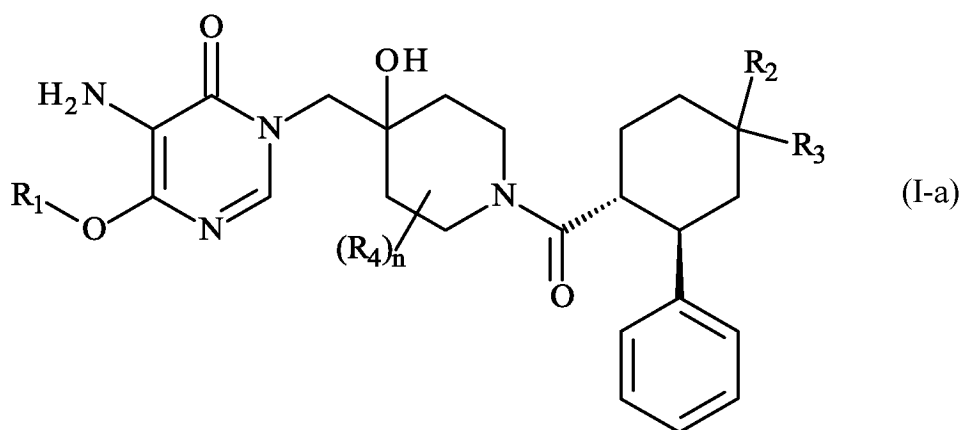
16. Соединение по пункту 1, где R_6 представляет собой арильную группу или гетероарильную группу, выбранную из пиридина, тиенила, оксазола, пиазола, тиазола или фурила.

17. Соединение по пункту 16, где R_6 представляет собой арильную группу.

18. Соединение по пункту 1, где R_7 представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу.

19. Соединение по пункту 18, где R_7 представляет собой циклопропильную группу, фенильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пирразинильную группу или пиридазинильную группу.

20. Соединение по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-a):



15 где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и n являются такими, как определено в пункте 1.

21. Соединение по пункту 1, которое представляет собой:

- 5-амино-3-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(3-гидрокси-5-метоксифеноксипиримидин-4-он;

- 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-[4-(пирролидин-2-ил)феноксипиримидин-4(3*H*)-он;

25 - 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифеноксипиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(2-пиперидил)фенокси]пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-[4-(1-аминоэтил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)-6-{4-[(метиламино)метил]фенокси} пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-6-[3-(аминометил)фенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-[[1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(3-гидроксифенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-[4-(аминометил)-3-фторфенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-6-[4-(аминометил)-3-хлорфенокси]-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-{4-[(*трет*-бутиламино)метил]фенокси}-3-({1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-({(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)-6-(3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-3-({(4*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-({1-[(1R,2R)-4,4-дифтор-2-фенилциклогексан-1-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-[4-(пиперидин-2-ил)фенокси]пиримидин-4(3H)-он;

5 - 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

10 - 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

15 - 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4S)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

20 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексил]карбонил} пиперидин-4-ил} метил]пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[(1-{{[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

25 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил} пиперидин-4-ил} метил]пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиразин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил} метил)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

30 - 5-амино-3-({1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(4-фторпиридин-2-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(6-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

5 - 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

10 - 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиридин-2-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

- 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-2-фенил-4-[2-(пиридазин-3-ил)этинил]циклогексил]карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

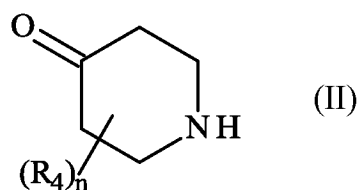
15 - 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

20 - 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-1-[(1R,2R,4R)-4-фтор-4-[2-(5-метилпиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он;

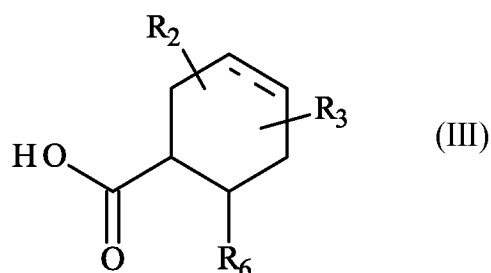
- 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-4-[2-(5-метоксипиридазин-3-ил)этинил]-2-фенилциклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он; или

25 - 5-амино-3-{{(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(1R,2R,4R)-4-метокси-2-фенил-4-[2-(пиримидин-5-ил)этинил]циклогексанкарбонил]пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)-3,4-дигидропиримидин-4-он.

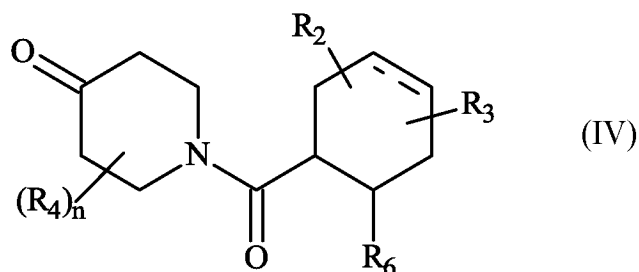
22. Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



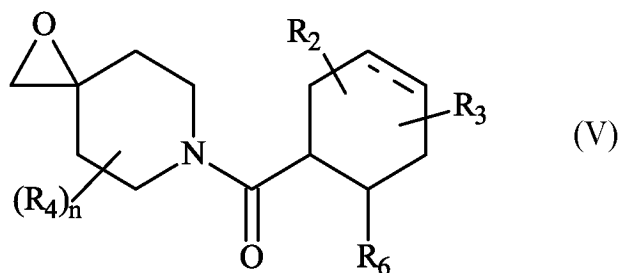
5 где R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I), которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



где R_2 , R_3 и R_6 являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (IV)

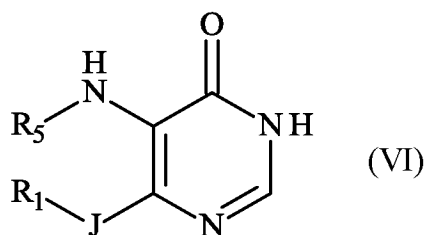


10 где R_2 , R_3 , R_4 , R_6 и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) далее превращают в соединение формулы (V)



где R_2 , R_3 , R_4 , R_6 и n являются такими, как определено выше,

соединение формулы (V) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (VI)



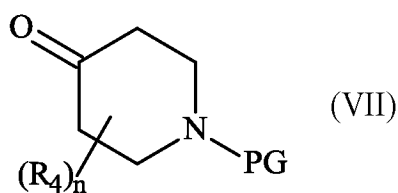
где R_1 , R_5 и J являются такими, как определено для формулы (I),

5 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,

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

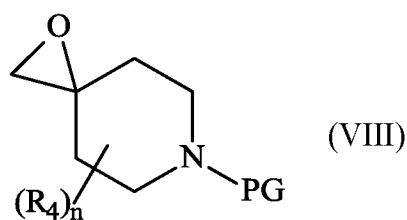
15

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

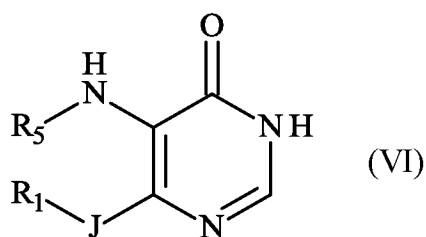


20 где R_4 и n являются такими, как определено для формулы (I) и PG представляет собой защитную группу аминной функции,

которое дополнительно превращают в соединение формулы (VIII)

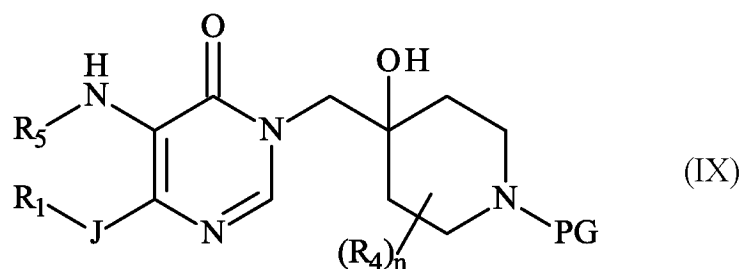


где R_4 , PG и n являются такими, как определено выше,
соединение формулы (VIII) подвергают сочетанию с соединением
формулы (VI)

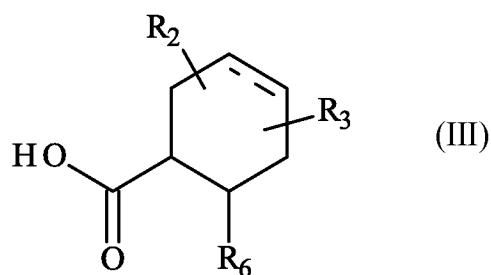


5

где R_1 , R_5 и J являются такими, как определено для формулы (I),
с получением соединения формулы (IX)



10 где R_1 , R_4 , R_5 , J, PG и n являются такими, как определено для формулы (I),
которое, после удаления защитной группы аминной функции, далее
подвергают сочетанию с соединением формулы (III)



15 где R_2 , R_3 и R_6 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 (гидрокси, амино...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

10 **24.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 21 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

15 **25.** Фармацевтическая композиция по пункту 24 для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

20 **26.** Фармацевтическая композиция по пункту 25 для применения для лечения злокачественных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, и заболеваний иммунной системы.

25 **27.** Фармацевтическая композиция по пункту 26 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.

30 **28.** Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 21 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза,

лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

5 **29.** Комбинация соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 21 с
противоопухолевым средством, выбранным из генотоксичных средств,
митотических ядов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом, ингибиторов
киназ, ингибиторов белок-белкового взаимодействия, иммуномодуляторов,
10 ингибиторов Е3 лигазы, терапии с использованием Т-клеток с химерными
антигенными рецепторами, и антител.

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

31. Комбинация по пункту 29 для применения для лечения
злокачественных новообразований.

32. Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 21 для
20 применения для лечения злокачественных заболеваний, требующих проведения
радиотерапии.