

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191016 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.09.01

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.10.18

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

(31) 18306377.5; 19305936.7

(32) 2018.10.19; 2019.07.12

(33) EP

(86) PCT/EP2019/078318

(87) WO 2020/079205 2020.04.23

(71) Заявитель:

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

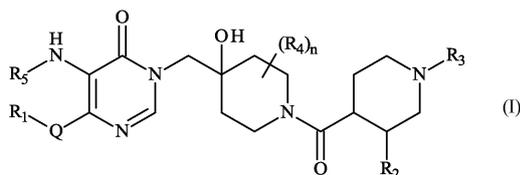
(72) Изобретатель:

Вебер Чаба, Кочи Андраш, Вашаш  
Агтила, Кишш Арпад, Мольнар  
Балаж (HU), Фиумана Андреа, Масьяс  
Альба, Мюррей Джеймс Брук (GB),  
Демарль Дидье, Иваншитц Лиза,  
Женест Оливье (FR), Хегедюш  
Криштоф, Шпраниц Петер, Шош  
Тибор (HU)

(74) Представитель:

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

(57) Соединения формулы (I)



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n и Q являются такими, как определено в описании. Лекарственные средства.

A1

202191016

202191016

A1

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

5

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

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 C-терминалу убиквитина. Приблизительно 100 DUB регулируют тысячи убиквитинированных белков и вследствие этого наблюдается некоторая чрезмерность регуляции субстратов деубиквитиназы.

20 Дисрегуляция DUB была связана 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, сверхэкспрессия DUB или повышение их активности была связана с многочисленными типами злокачественных заболеваний (Luise и др., *Plos One* 2011, 6, e15891; Rolin и др., *Mol. Carcinog.* 2006, 45, 260-269) и неблагоприятным прогнозом.

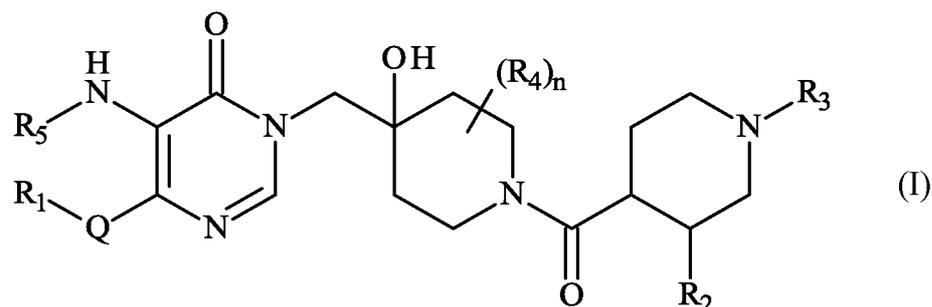
30 Убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7), также известная как ассоциированная с вирусом герпеса убиквитин-специфическая протеаза (HAUSP), принадлежит к семейству деубиквитинизирующих ферментов. Сообщалось, что USP7 стабилизирует многочисленные онкогены, участвующие в выживании и пролиферации посредством регуляции прогрессирования

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

Сверхэкспрессию USP7 ассоциируют с поздними стадиями злокачественных заболеваний и неблагоприятным прогнозом при раке легких, нейробластоме, миеломе, раке предстательной железы, ободочной кишки и молочной железы. В литературе недавно были опубликованы сведения о многочисленных ингибиторах USP7 (Turnbull и др., *Nature* 2017, 550, 481-486; Kategaya и др., *Nature* 2017, 550, 534-538; 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; PCT/EP2017/064062; PCT/EP2017/064067), в частности, в PCT/GB2017/053175 были раскрыты пиримидонильные производные, заявленные в качестве ингибиторов USP7. Однако, в PCT/GB2017/053175 показано, что 5,6-дизамещенные пиримидонильные производные обеспечивают соединения с самым слабым сродством к USP7. Несмотря на интенсивные исследования в данной области, ингибиторы USP7 в клиническую практику не внедрены (Kemp и др., *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192; Wu и др., *J. Med. Chem.* 2018, 61, 422-443). Следовательно, существует терапевтическая потребность в соединениях, которые ингибируют активность белка USP7.

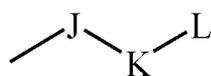
Помимо того, что соединения настоящего изобретения являются новыми и демонстрируют очень мощное действие в отношении своей цели, они обладают проапоптотическими и/или антипролиферативными свойствами, что позволяет их применение при патологиях, в которые вовлечен дефект апоптоза, как, например, для лечения злокачественного новообразования, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

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



где:

- 5       ♦ Q представляет собой атом кислорода или атом серы,  
       ♦ R<sub>1</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,  
       ♦ R<sub>2</sub> представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,  
       ♦ R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксигалоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C(O)-R<sub>8</sub>, группу -C(O)-OR<sub>8</sub>, группу -C(O)-NH-R<sub>8</sub> или группу



- ♦ R<sub>4</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,  
15       ♦ R<sub>5</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,  
       ♦ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,  
       ♦ J представляет собой группу -C(O)-, группу -CH(R<sub>6</sub>)-, группу -SO<sub>2</sub>-,

- 20       группу -C(X)-N(R<sub>7</sub>)-, группу -CH<sub>2</sub>-C(O)-N(R<sub>7</sub>)- или группу   
       ♦ R<sub>6</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или группу -C(O)-OR<sub>8</sub>,  
       ♦ R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

- ◆ R<sub>8</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,
- ◆ K представляет собой связь или группу -C<sub>u1</sub>-,
- 5 ◆ L представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C<sub>u2</sub> или группу -C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>u2</sub>,
- ◆ X представляет собой атом кислорода или атом серы,
- ◆ R<sub>9</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,
- ◆ C<sub>u1</sub> представляет собой циклоалкильную группу,
- 10 гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которая присоединена к группе J и к группе L,
- ◆ C<sub>u2</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- при этом следует понимать, что:
- 15 - "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,
- 20 - "циклоалкил" означает любую моно- или конденсированную бициклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 7 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" означает любую неароматическую моно- или конденсированную бициклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- 25
- причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, линейного или разветвленного (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-R', оксо, N-оксида (в соответствующих случаях), пентафторсульфида, нитро, -Y<sub>1</sub>-CN, -C(O)-R', -C(O)-
- 30

OR', -O-C(O)-R', -Y<sub>1</sub>-C(O)-NR'R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-R'', -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-OR'', галогена, циклопропила и пиридинила, который может быть замещен линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

при этом следует понимать, что:

5 - Y<sub>1</sub> представляет собой связь, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиленовую группу или линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкиленовую группу,

10 - R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, формильную группу, фенильную  
15 группу, бензильную группу, циклопропильную группу, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранильную группу, или пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует неароматическое кольцо, состоящее из 4 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в  
20 дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый второй атом азота может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

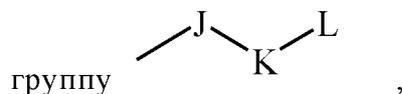
- m означает целое число, равное 0, 1 и 2,

25 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:

- ◆ Q представляет собой атом кислорода,
- ◆ R<sub>1</sub> представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
- 30 ◆ R<sub>2</sub> представляет собой арильную группу,

♦ R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную гидроксигруппу, линейную или разветвленную гидроксигруппу, группу -C(O)-OR<sub>8</sub>, группу -C(O)-NH-R<sub>8</sub> или



♦ R<sub>5</sub> представляет собой атом водорода,

5 ♦ R<sub>6</sub> представляет собой атом водорода или группу -C(O)-OR<sub>8</sub>,

♦ R<sub>8</sub> представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

10 ♦ Су<sub>1</sub> представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которая присоединена к группе J и к группе L,

причем арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', оксо, -Y<sub>1</sub>-CN, -Y<sub>1</sub>-NR'-C(O)-OR'', галогена или циклопропила,

15 при этом следует понимать, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, или пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они  
20 присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-  
25 C<sub>6</sub>)алкильную группу.

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

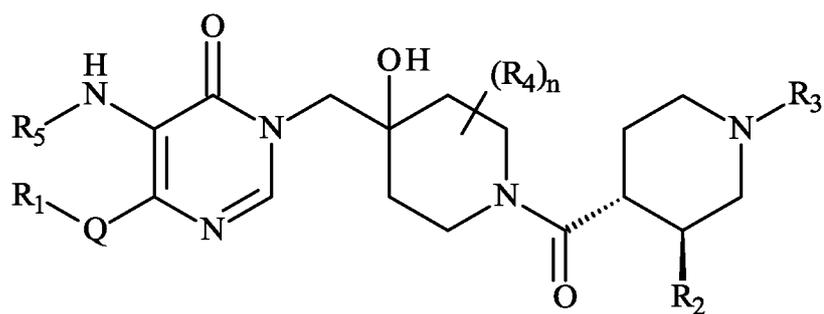
Среди фармацевтически приемлемых оснований могут быть упомянуты, не подразумевая каких-либо ограничений, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, *трет*-бутиламин и т.д.

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

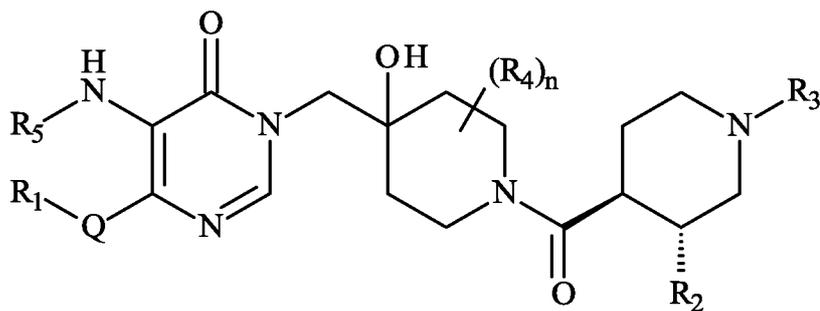
Среди циклоалкильных групп могут быть упомянуты, не подразумевая  
15 каких-либо ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д.

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

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

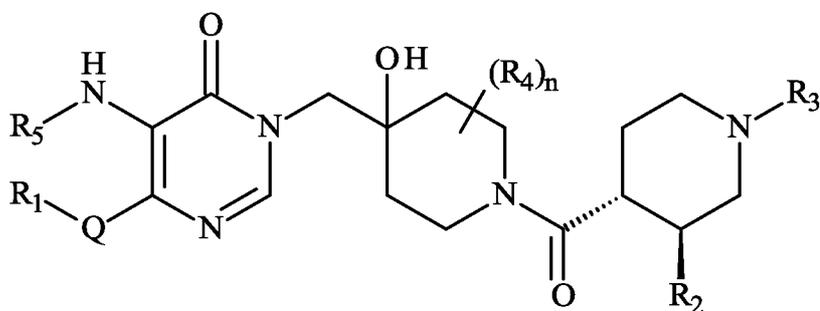


или



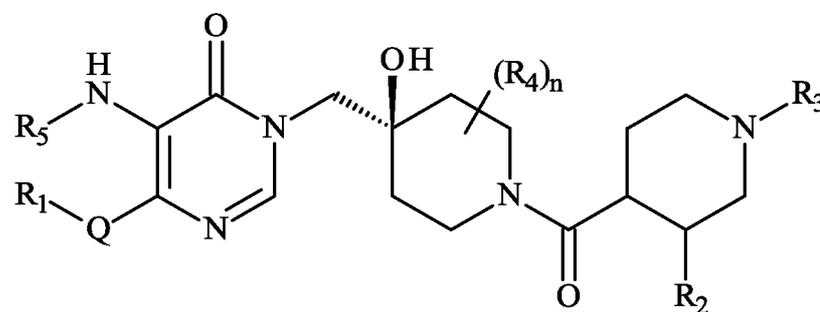
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q и n являются такими, как определено для формулы (I).

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

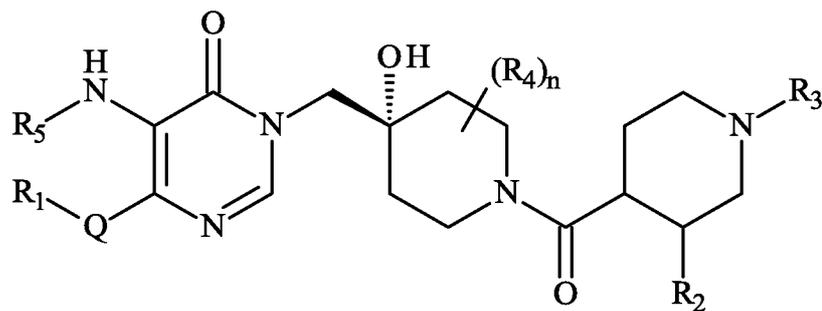


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Q и n являются такими, как определено для формулы (I).

10 В другом варианте осуществления, когда R<sub>4</sub> представляет собой атом галогена и n означает целое число, равное 1 или 2, создается новый асимметричный атом углерода, обеспечивающий два возможных изомера, как представлено ниже:

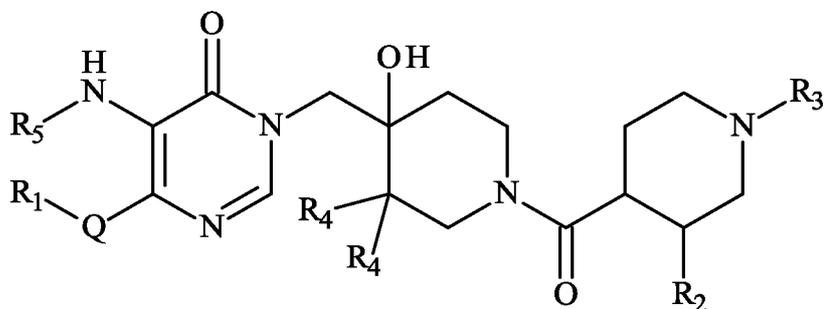


или

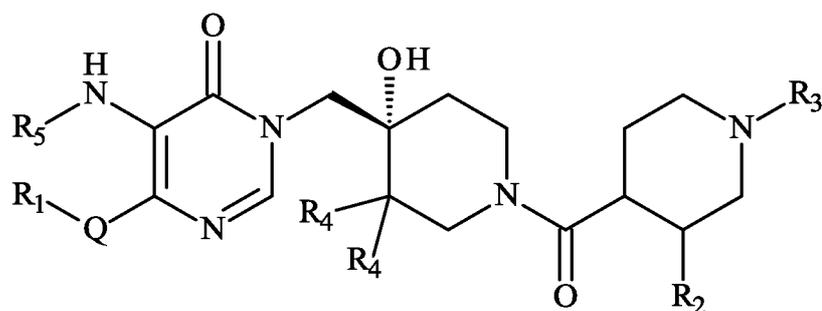


где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, Q и n являются такими, как определено для формулы (I), и R<sub>4</sub> является таким, как определено выше.

Предпочтительно, когда R<sub>4</sub> представляет собой атом галогена и n означает  
5 целое число, равное 2, обеспечивая следующую формулу:



причем предпочтительный изомер имеет S-конфигурацию, как представлено ниже:



10 где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> и Q являются такими, как определено для формулы (I), и R<sub>4</sub> является таким, как определено выше.

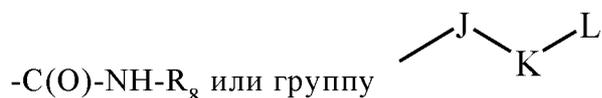
Q предпочтительно представляет собой атом кислорода.

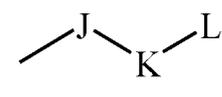
R<sub>1</sub> предпочтительно представляет собой арильную группу или гетероарильную группу. Более предпочтительно, R<sub>1</sub> представляет собой  
15 фенильную группу или пиридиновую группу. Еще более предпочтительно, R<sub>1</sub> представляет собой фенильную группу. В предпочтительном варианте

осуществления изобретения,  $R_1$  представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ ,  $-Y_1-CN$ ,  $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$ , галогена, циклопропила, где  $Y_1$ ,  $R'$  и  $R''$  являются такими, как определено для формулы (I). Более предпочтительно,  $R_1$  представляет собой фенильную группу, которая замещена 1 - 2 группами, выбранными из фтора, хлора, метокси, трифторметила, трифторметокси, аминометила или *трет*-бутоксикарбониламинометила.

$R_2$  предпочтительно представляет собой арильную группу. Более предпочтительно,  $R_2$  представляет собой фенильную группу.

$R_3$  предпочтительно представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную гидроксид( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, группу  $-C(O)-OR_8$ , группу



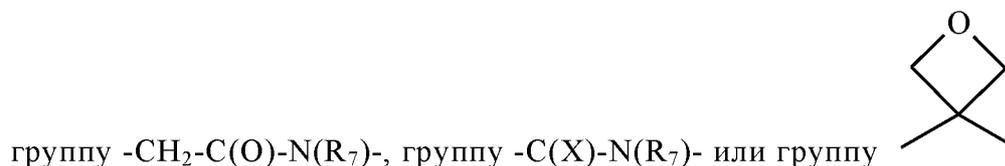
Более предпочтительно,  $R_3$  представляет собой группу .

Предпочтительно,  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом фтора. Более предпочтительно,  $R_4$  представляет собой атом водорода. В другом варианте осуществления, когда  $R_4$  представляет собой атом фтора и  $n$  равно 2, оба атома фтора предпочтительно представляют собой группу гем-дифтор.

Предпочтительно,  $R_5$  представляет собой атом водорода.

Предпочтительно,  $R_6$  представляет собой атом водорода или группу  $-C(O)-OR_8$ . Более предпочтительно,  $R_6$  представляет собой атом водорода.

В предпочтительных соединениях изобретения,  $J$  представляет собой группу  $-C(O)-$ , группу  $-CH_2-$ , группу  $-CH[C(O)-O-CH_2-CH_3]-$ , группу  $-SO_2-$ ,



Предпочтительно,  $J$  представляет собой группу  $-C(O)-$ , группу  $-CH_2-$ , группу  $-SO_2-$ , или группу  $-C(O)-NH-$ . Более предпочтительно,  $J$  представляет собой группу  $-C(O)-$ . Предпочтительно,  $J$  представляет собой группу  $-CH_2-$ . В другом предпочтительном варианте,  $J$  представляет собой группу  $-C(O)-NH-$ .

К предпочтительно представляет собой связь или группу  $-C_{u_1}$ -, выбранную из фенильной группы, пиррольной группы, тиенильной группы, тиазолильной группы, оксазолильной группы, имидазолильной группы, пиразолильной группы, пиридиной группы, пиримидиной группы, дигидроиминодиоксиной группы, циклопропильной группы или циклобутильной группы. Более предпочтительно, К предпочтительно представляет собой связь или группу  $-C_{u_1}$ -, выбранную из фенильной группы, тиенильной группы, тиазолильной группы, имидазолильной группы, пиридиной группы, пиримидиной группы или дигидроиминодиоксиной группы.

Предпочтительно,  $C_{u_1}$  представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу. Предпочтительно,  $C_{u_1}$  представляет собой циклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которые замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ , оксо, галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу, или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной ( $C_1-C_6$ )алкильной группой. Предпочтительно,  $C_{u_1}$  представляет собой фенильную группу, пиррольную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, дигидроиминодиоксиновую группу, циклопропильную группу или циклобутильную группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ , оксо, галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу, или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой. Еще более предпочтительно, Су<sub>1</sub> представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу или дигидротиенодиоксиновую группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', оксо, галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, или пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой. Предпочтительно, Су<sub>1</sub> представляет собой фенильную группу, пиррольную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, дигидротиенодиоксиновую группу, циклопропильную группу или циклобутильную группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из метила, фтора или хлора. Более предпочтительно, Су<sub>1</sub> представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу или дигидротиенодиоксиновую группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из метила, фтора или хлора.

Предпочтительно, L представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -Су<sub>2</sub>, группу -CH<sub>2</sub>-Су<sub>2</sub> или группу -CF<sub>2</sub>-Су<sub>2</sub>. Более предпочтительно, L представляет собой группу -Су<sub>2</sub>. Предпочтительно, Су<sub>2</sub> представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидиновую группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пиррольную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу,

пиридинильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, дигидроиндолильную группу, изохинолинильную группу, дигидротиенодиоксинильную группу, бензотиазолильную группу или хиназолинонильную группу. Более  
5 предпочтительно,  $Su_2$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, пиридинильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу,  
10 изохинолинильную группу или хиназолинонильную группу.

Предпочтительно,  $Su_2$  представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которые замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-$   
15  $C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ , оксо, галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1-$   
 $C_6$ )алкильную группу, или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует неароматическое кольцо, состоящее из 5-  
20 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной ( $C_1-C_6$ )алкильной группой. Более предпочтительно,  $Su_2$   
представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидинильную группу, тетрагидропиранильную  
25 группу, фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиридинильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, дигидроиндолильную группу, изохинолинильную группу, дигидротиенодиоксинильную группу,  
30 бензотиазолильную группу или хиназолинонильную группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ , оксо, галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу,

или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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

5 рассматриваемый второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной ( $C_1$ - $C_6$ )алкильной группой. Еще более предпочтительно,  $Su_2$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу,

10 пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пиридазиновую группу, индолильную группу, изохинолиновую группу или хиназолиновую группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ , оксо, галогена, где

15  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует неароматическое кольцо, состоящее из 5-7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота,

20 при этом следует понимать, что рассматриваемый второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной ( $C_1$ - $C_6$ )алкильной группой. Предпочтительно,  $Su_2$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидиновую группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пирролильную группу,

25 тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пиридазиновую группу, индолильную группу, дигидроиндолильную группу, изохинолиновую группу, дигидротиенодиоксиновую группу, бензотиазолильную группу или

30 хиназолиновую группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из фтора, брома, йода, хлора, метила, трифторметила, метокси, этокси, оксо и  $-Y_1-NR'R''$ , где  $Y_1$  означает связь и  $R'$  и  $R''$  представляют собой метильную группу или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует пиперазиновую группу, более

предпочтительно 4-метилпиперазинильную группу, морфолинильную группу или пирролидинильную группу. Более предпочтительно,  $Su_2$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, пиридиныльную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, изохинолинильную группу или хиназолинонильную группу, и указанные группы замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из фтора, брома, йода, хлора, метила, трифторметила, метокси, этокси, оксо и  $-Y_1-NR'R''$ , где  $Y_1$  означает связь и  $R'$  и  $R''$  представляют собой метильную группу или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует пиперазинильную группу, более предпочтительно 4-метилпиперазинильную группу, морфолинильную группу или пирролидинильную группу.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения,  $K$  представляет собой фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, пиридиныльную группу, пиримидинильную группу, дигидротиенодиоксиныльную группу, циклопропильную группу или циклобутильную группу, и  $L$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидинильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, бензильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу или пиридиныльную группу. Более предпочтительно,  $K$  представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиныльную группу, пиримидинильную группу или дигидротиенодиоксиныльную группу, и  $L$  представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, бензильную группу, пирролильную группу или пиридиныльную группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-NR'R''$ , галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу. Еще более предпочтительно,  $K$  представляет собой

фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, имидазолильную группу, пиридинильную группу, пиримидинильную группу или дигидротиенодиоксинильную группу, и L представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, бензильную группу, пирролильную группу или пиридинильную группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из фтора, хлора, метила, трифторметила и  $-Y_1-NR'R''$ , где  $Y_1$  означает связь и  $R'$  и  $R''$  представляют собой метильную группу.

10 В предпочтительном варианте осуществления, K представляет собой тиенильную группу и L представляет собой пиридинильную группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-NR'R''$ , галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу.

В другом предпочтительном варианте, K представляет собой пиридинильную группу и L представляет собой фенильную группу, пирролильную группу или пиридинильную группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-NR'R''$ , галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу.

20 В другом предпочтительном варианте, K представляет собой пиримидинильную группу и L представляет собой фенильную группу или пиридинильную группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного ( $C_1-C_6$ )алкила, линейного или разветвленного галоген( $C_1-C_6$ )алкила,  $-Y_1-NR'R''$ , галогена, где  $R'$  и  $R''$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкильную группу.

30 В другом предпочтительном варианте, K представляет собой тиазолильную группу и L представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, бензильную группу или пиридинильную группу, и указанные группы

могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-NR'R'', галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу.

В другом предпочтительном варианте, К представляет собой имидазолильную группу и L представляет собой пиридиновую группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-NR'R'', галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу.

В другом предпочтительном варианте, К представляет собой фенильную группу и L представляет собой пиридиновую группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-NR'R'', галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу.

В другом предпочтительном варианте, К представляет собой дигидроотиодиноксиновую группу и L представляет собой пиридиновую группу, и указанные группы могут быть замещены 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-NR'R'', галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу.

Другими соединениями изобретения, которым отдают предпочтение, являются те, где К представляет собой связь, и L представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиразиниловую группу, пиримидиновою группу, пиридазиновою группу, индолиловую группу, дигидроиндолиловую группу, изохинолиновую группу, дигидроотиодиноксиновую группу, бензотиазолиловую группу или хиназолинониловую группу.

Более предпочтительно, К представляет собой связь, и L представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пиридазиновую группу, индолильную группу, изохинолиновую группу или хиназолиновую группу, и каждая из указанных групп может быть замещена 1 или 2 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, или пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой. Еще более предпочтительно, К представляет собой связь, и L представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, пиридазиновую группу, индолильную группу, изохинолиновую группу или хиназолиновую группу, и каждая из указанных групп может быть замещена 1 или 2 группами, выбранными из фтора, брома, йода, хлора, метила, трифторметила, метокси, этокси, оксо и -Y<sub>1</sub>-NR'R'', где Y<sub>1</sub> означает связь и пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует пиперазиновую группу, более предпочтительно 4-метилпиперазиновую группу, морфолиновую группу или пирролидиновую группу.

В предпочтительном варианте осуществления, группу -J-K-L, присоединенную к пиперидиновому кольцу, определяют таким образом, что J представляет собой группу -C(O)-, К представляет собой группу -Су<sub>1</sub>-, и L представляет собой группу -Су<sub>2</sub>.

В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -CH<sub>2</sub>-, К представляет собой связь, и L представляет собой группу -Су<sub>2</sub>.

В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -C(O)-, K представляет собой связь, и L представляет собой группу -Cu<sub>2</sub>.

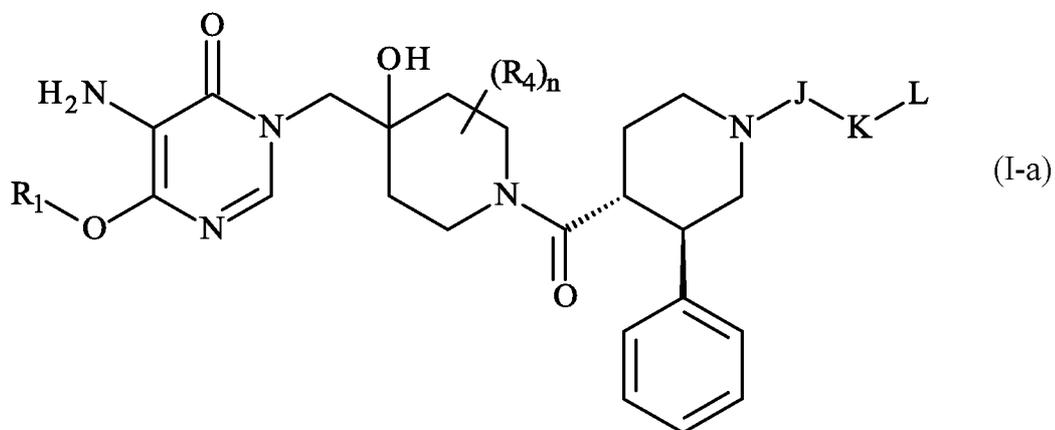
5 В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -CH<sub>2</sub>-, K представляет собой группу -Cu<sub>1</sub>-, и L представляет собой группу -Cu<sub>2</sub>.

В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -C(O)NH-, K представляет собой связь, и L представляет собой группу -Cu<sub>2</sub>.

10 В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -C(O)NH-, K представляет собой группу -Cu<sub>1</sub>-, и L представляет собой группу -Cu<sub>2</sub>.

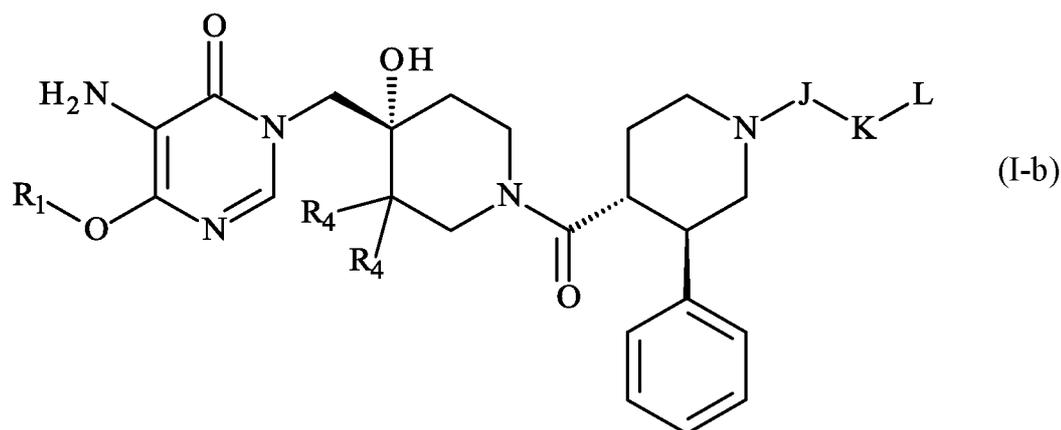
15 В другом предпочтительном варианте, группу -J-K-L определяют таким образом, что J представляет собой группу -SO<sub>2</sub>-, K представляет собой связь, и L представляет собой группу -Cu<sub>2</sub>.

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



где R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, J, K, L и n являются такими, как определено для формулы (I).

20 В другом предпочтительном варианте изобретения, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-b):



где R<sub>1</sub>, J, K и L являются такими, как определено для формулы (I), и R<sub>4</sub> представляет собой атом галогена, более предпочтительно, атом фтора.

Предпочтительно, R<sub>8</sub> представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу. Более предпочтительно, R<sub>8</sub> представляет собой *трет*-бутильную группу или 2,2,2-трифторэтильную группу.

Предпочтительными соединениями изобретения являются:

- 5-амино-3-{[(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-((3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметокси)феноксипиримидин-4(3*H*)-он];
- 5 - 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(бензолсульфонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 10 - 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(3-бромбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(5-бромпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 15 - 5-амино-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он)-3-((4-гидрокси-1-((3*R*,4*R*)-1-(6'-метил[3,3'-бипиридин]-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он)-3-((4-гидрокси-1-((3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-бензоил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 5-амино-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он)-3-((4-гидрокси-1-((3*R*,4*R*)-1-(1-метил-1*H*-индол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(3-фтор-5-йодтиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-(3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);
- 30 - 5-амино-3-((1-((3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-6-(4-фторфеноксипиримидин-4(3*H*)-он);

- 5-амино-3-({(4*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он};
- 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он};
- 15 - 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-бромтиазол-5-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{{(3*R*,4*R*)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-этоксibenзоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бензил-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-[(пиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-метил-2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- (3*R*,4*R*)-4-(4-{{5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-*N*-(4-метоксифенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- 30 - (3*R*,4*R*)-4-(4-{{5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид;

- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-*N*-(3-бромфенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- 5 - (3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-*N*-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[1-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-имидазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,6-диметилпиридин-4-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-бром-5-фторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[5-хлор-3-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)бензоил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-метилхиназолин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-хлор-1-метилиндол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-дифторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-фторпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[4*S*]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[[4*S*]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклогексил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]сульфонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклопентил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-хлор-5-метилбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(5-пиррол-1-ил)пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклобутил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(3-пиридилокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[(2-фенилпиримидин-4-ил)метил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- -амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

5 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(6-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;

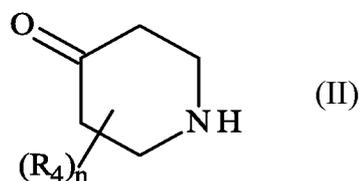
10 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(3-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

15 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;

20 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он.

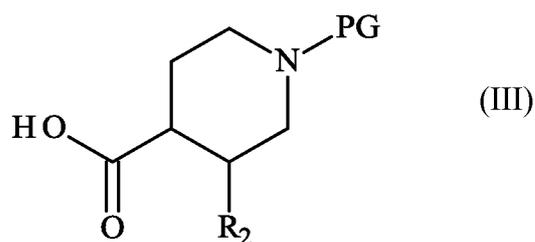
Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



25

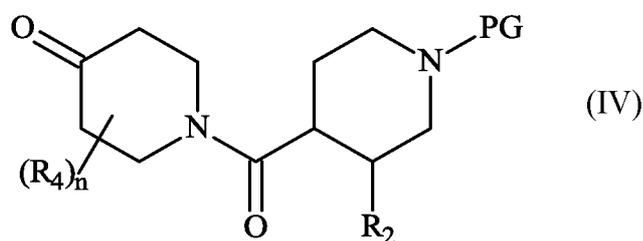
где  $R_4$  и  $n$  являются такими, как определено для формулы (I),

которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III):

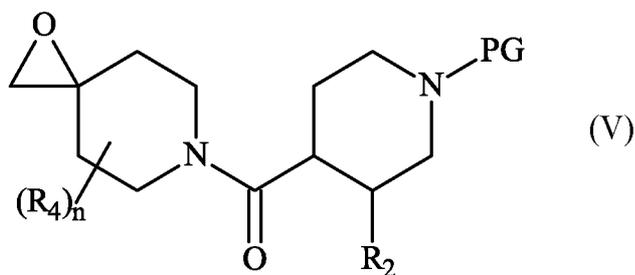


где  $R_2$  является таким, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу аминной функции,

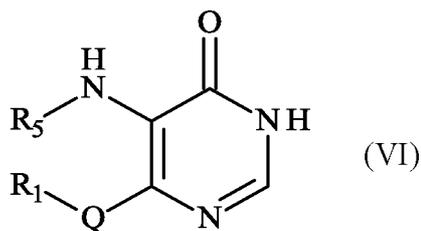
5 с получением соединения формулы (IV):



где  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  и PG являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) далее превращают в эпоксидное соединение формулы (V):

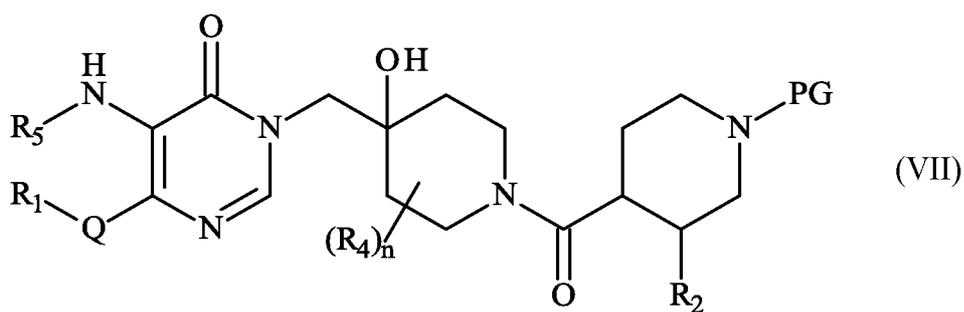


10 где  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  и PG являются такими, как определено выше, соединение формулы (V) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (VI):

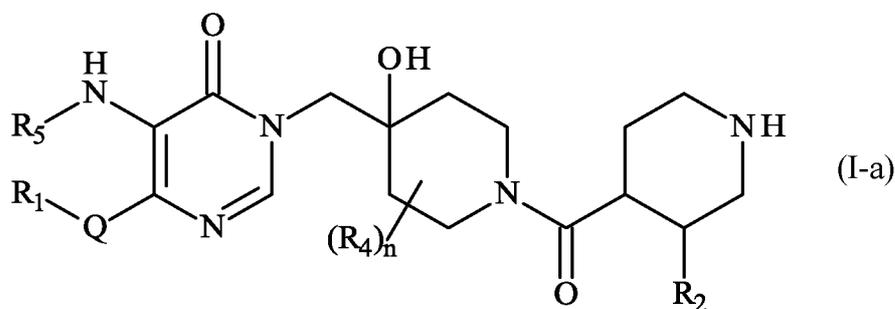


15 где  $R_1$ ,  $R_5$  и Q являются такими, как определено для формулы (I),

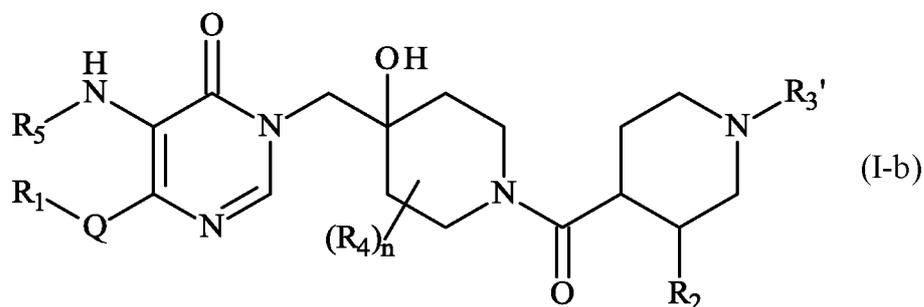
с получением соединения формулы (VII):



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$ ,  $n$  и  $PG$  являются такими, как определено выше,  
соединение формулы (VII) подвергают реакции удаления защитной группы  
5  $PG$  с получением соединения формулы (I-a), частного случая соединения  
формулы (I):

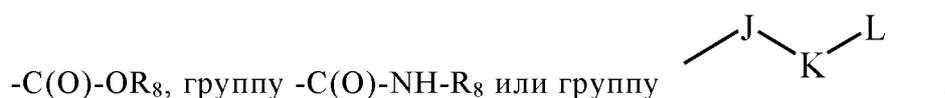


где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$  и  $n$  являются такими, как определено выше,  
соединение формулы (I-a), частный случай соединения формулы (I), далее  
10 подвергают реакции замещения по атому азота пиперидина с получением  
соединения формулы (I-b):



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$  и  $n$  являются такими, как определено выше, и  $R_3'$   
представляет собой линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу,  
15 линейную или разветвленную галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, линейную или

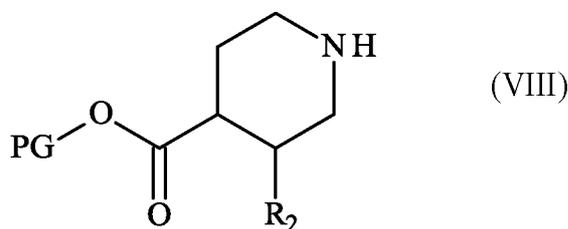
разветвленную гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C(O)-R<sub>8</sub>, группу



каждое из соединения формулы (I-a) и соединения формулы (I-b), которые составляют всю совокупность соединений формулы (I), затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, превратить, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и необязательно разделить на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

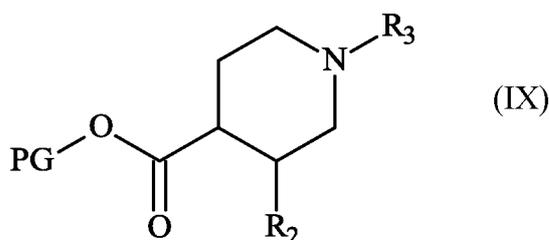
при этом следует понимать, что в любое время, признанное подходящим в ходе описанного выше способа, некоторые группы (гидроксид, амино...) исходных реагентов или промежуточных соединений синтеза могут быть защищены, впоследствии лишены защиты и функционализированы, как того требует синтез.

В другом варианте осуществления изобретения, соединения формулы (I) можно получить, используя альтернативный способ, который отличается тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (VIII):



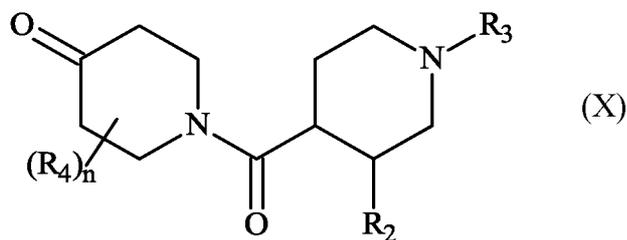
где R<sub>2</sub> является таким, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу функции карбоновой кислоты,

которое подвергают реакции замещения по атому азота пиперидина с получением соединения формулы (IX):

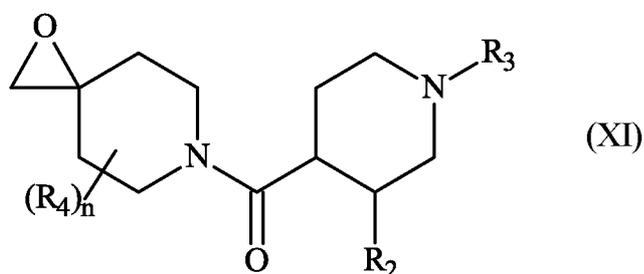


где R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются такими, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу функции карбоновой кислоты,

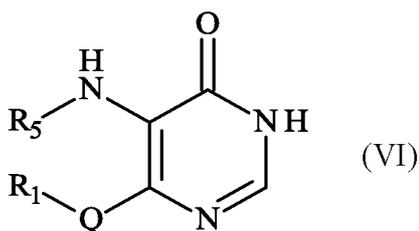
соединение формулы (IX), после реакции удаления защитной группы PG, далее подвергают сочетанию с соединением формулы (II), с получением соединения формулы (X):



5 где R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (X) далее превращают в эпоксидное соединение формулы (XI):



10 где R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и n являются такими, как определено выше, соединение формулы (XI) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (VI):



15 где R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> и Q являются такими, как определено для формулы (I), с получением соединения формулы (I), которое 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,

20 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.

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

10 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, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

15 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  
20 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  
25 комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. В частности, эти фармацевтические композиции вызывают интерес для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств, особенно для лечения злокачественных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.  
30 Предпочтительно, эти 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.

5 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.

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

15 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,

20 ♦ *как связующие:* силикат магния-алюминия, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,

♦ *как разрыхлители:* агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

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

30 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.

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

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

### **Общие методики**

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

Флэш-хроматографию выполняли на приборе ISCO CombiFlash Rf 200i с предварительно заправленными силикагелевыми картриджами (RediSep<sup>®</sup> R<sub>f</sub> Gold High Performance).

Тонкослойную хроматографию проводили на 5×10 см пластинах, покрытых силикагелем Merck Type 60 F<sub>254</sub>.

Нагревание микроволновым излучением выполняли в приборе Anton Parr MonoWave или CEM Discover<sup>®</sup>.

Операции очистки с помощью препаративной ВЭЖХ выполняли на системе HANBON NP7000 Liquid Chromatography с Gemini-NX<sup>®</sup> 5 мкм C18, 250 мм × 50 мм в.д. колонкой, работая при скорости потока 99.9 мл × мин<sup>-1</sup> с УФ детектированием на диодной матрице (210 – 400 нм) и используя 5 мМ водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> и MeCN в качестве элюентов, если не указано иное.

Аналитическая ЖХ-МС: соединения настоящего изобретения характеризовали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрологии (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 MeCN, или в смеси ТГФ/Н<sub>2</sub>О (1:1) с помощью 5 мкл петлевого дозатора. ЖХМС анализы выполняли на двух приборах, один из которых работал с основными, а другой с кислыми элюентами.

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

Кислая ЖХМС: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1.8 мкм, 50 мм × 4.6 мм в.д. колонка при 40 °С и при скорости потока 1 мл × мин<sup>-1</sup>, 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.

<sup>1</sup>Н-ЯМР исследования выполняли на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц и спектрометре Bruker Avance III 400 МГц, используя ДМСО-d<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя. <sup>1</sup>Н ЯМР данные представляли в виде дельта-значений, приведенных в миллионных долях (м.д.), используя остаточный пик растворителя (2.50 м.д. для ДМСО-d<sub>6</sub> и 7.26 м.д. для CDCl<sub>3</sub>) в качестве внутреннего стандарта. Картины расщепления обозначены в виде: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), sept (септет), m (мультиплет), br. (широкий сигнал), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt

(широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbgs (очень широкий синглет), dd (дублет дублетов), td (триплет дублетов), dt (дублет триплетов), dq (дублет квартетов), ddd (дублет дублета дублетов), dm (дублет мультиплетов), tm (триплет мультиплетов), qm (квартет мультиплетов).

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

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

15 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.

20 Химические 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

25	Сокращение	Обозначение
	абс.	абсолютный
	водн.	водный
	AtaPhos*PdCl <sub>2</sub>	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)- дихлорпалладий(II)
30	Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
	конц.	концентрированный
	ДХМ	дихлорметан
	ДЕЕ	диэтиловый эфир
	дисп.	дисперсия

	ДМФА	диметилформаид
	EDC.HCl	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида
	экв.	эквивалент
5	ЖХ	жидкостная хроматография
	MeCN	ацетонитрил
	Me-ТГФ	2-метилтетрагидрофуран
	MSM	метилсульфинилметан
	MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
10	к.т.	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TMP.MgCl.LiCl	комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-хлорид магния – хлорид лития (1:1)

15

### **Общая Методика 1**

4-хлор-6-метокси-5-нитропиримидин (1.0 экв.), подходящий фенол (1.2 экв.) и карбонат калия (1.2 экв.) растворяли в MeCN. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С до завершения превращения, затем к реакционной смеси добавляли воду. MeCN упаривали. Остаток экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R2a-R2n**.

20

### **Общая Методика 2**

В автоклав загружали соединение **Синтеза R2a-R2h** и **R2k-R2n** (1.0 экв.), никелевый катализатор Ренея (10 мас./мас.%) и 1,4-диоксан, и затем создавали атмосферу азота. После этого его заполняли газообразным H<sub>2</sub> под давлением 10 – 15 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 колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R3a-R3h** и **R3k-R3n**.

30

### **Общая Методика 3**

Соединение **Синтеза R3a-R3n** (1.0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане, затем добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (3.0-5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С до завершения превращения, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R4a-R4n**.

### **Общая Методика 4**

Соединение **Синтеза R4a-R4n** (1.0 экв.), подходящее эпоксидное производное (1.0 экв.) и карбонат калия (3.0 экв.) растворяли в ДМФА. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С до завершения превращения. Реакционную смесь непосредственно вводили через шприцевой фильтр в систему препаративной ВЭЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  – MeCN, градиент 5-90 %). Фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, затем сушили в вакууме при 50 °С в течение ночи.

### **Общая Методика 5: 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, затем растворители упаривали при пониженном давлении с получением подходящего аминного производного.

### **Общая Методика 6: Ацилирование**

Подходящий амин (1.0 экв.), EDC.HCl (3.0 экв.) и соответствующую карбоновую кислоту (1.0 экв.) перемешивали в пиридине при к.т. в течение 2-24 часов.

Выделение продукта реакции, методика 1:

Реакционную смесь упаривали, остаток вносили в ДМФА и вводили в систему препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворители упаривали при пониженном давлении.

Выделение продукта реакции, методика 2:

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

5 **Общая Методика 7: Получение мочевины из изоцианата**

10 Подходящий амин (1.0 экв.) и изоцианато-производное (1.3 экв.) растворяли в ДХМ и перемешивали при к.т. до завершения превращения. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, растворяли в ДМФА и вводили в систему препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением подходящего производного мочевины.

**Общая Методика 8: Получение мочевины из амина**

15 Бис(трихлорметил)карбонат (0.5 экв.) растворяли в MeCN, затем добавляли подходящий алкил/арил-амин (1.5 экв.) и перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли N,N-диэтилэтанамин (5.0 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли производное аминопиримидона (150 мг, 0.2876 ммоль, 1.0 экв.) в 2 мл MeCN и перемешивали при к.т. до завершения превращения. Затем добавляли 6 н. раствор  $\text{NH}_3$  в метаноле и смесь упаривали при пониженном давлении, растворяли в смеси ДМФА/метанол, и затем полученный раствор вводили в систему препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением подходящего производного мочевины.

25

**Общая Методика 9: Алкилирование/сульфонилирование**

30 Подходящий амин (1.0 экв.), соответствующий сульфонилхлорид/алкилгалогенид (1.3 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.0 экв.) перемешивали в ДМФА при к.т. до завершения превращения. Смесь упаривали при пониженном давлении, растворяли в смеси ДМФА/метанол, и затем полученный раствор вводили в систему препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении.

### **Общая Методика 10: Восстановительное аминирование**

Подходящий амин (100 мг, 0.1797 ммоль), альдегидное производное (1.3 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (5.0 экв.) и уксусную кислоту (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и перемешивали при к.т. до завершения превращения.

5 Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении.

### **Общая Методика 11**

10 Соответствующий галогенированный компонент (1.0 экв.), соответствующую бороновую кислоту (2.5 экв.),  $\text{ATAphos}^*\text{PdCl}_2$  (0.1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.5 экв.) разбавляли ТГФ и водой (1:1). Смесь продували азотом и нагревали в микроволновой печи при 80 °C в течение 100-150 минут. Реакционную смесь вводили через шприцевой фильтр в систему препаративной

15 ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении.

### **Синтез R2a: 4-(4-хлорфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 4-хлорфенол в качестве реагента,

20 получали соединение **Синтеза R2a**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$ : 281.0203; найдено: 281.0198 ( $\text{M}^+$  форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.6 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.1 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 162.5, 161, 158.7, 150.7, 131, 130.3,

25 124.1, 56.7.

### **Синтез R2b: 4-(3-хлор-5-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 3-хлор-5-метоксифенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2b**. МСВР, рассчитано для

30  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ : 311.0309; найдено: 312.0377 ( $(\text{M}+\text{H})^+$  форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.63 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 162.5, 161.4, 160.9, 158.7, 153.3, 134.6, 114.7, 112.9, 107.6, 56.7, 56.5.

**Синтез R2c: 4-(4-хлор-3-фторфенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 4-хлор-3-фторфенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2c**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_7ClFN_3O_4$ :  
5 299.0109; найдено: 300.0179 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.72 (t, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.24 (dm, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 162.5, 160.7, 158.7, 157.7, 151.3, 131.6, 120.9, 119.9, 117.8, 112.1, 56.8.

10

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

Используя **Общую Методику 1** и 4-фтор-3-метоксифенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2d**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_{10}FN_3O_5$ : 295.0605; найдено: 296.0675 ((M+H)<sup>+</sup> форма).  
15

<sup>1</sup>H-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).

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

20

**Синтез R2e: 4-метокси-5-нитро-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 3-(трифторметил)фенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2e**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_8F_3N_3O_4$ : 315.0467; найдено: 316.0545 ((M+H)<sup>+</sup> форма).  
25

<sup>1</sup>H-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).

<sup>13</sup>C-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.

30

**Синтез R2f: 4-метокси-5-нитро-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 3-(трифторметокси)фенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2f**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_8F_3N_3O_5$ : 331.0416; найдено: 332.0488 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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.

5

#### **Синтез R2g: 4-метокси-5-нитро-6-феноксипиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и фенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2g**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ : 247.0593; найдено: 248.0672 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 8.59 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (tm, 1H), 7.27 (dm, 2H), 4.1 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.4, 161.1, 158.7, 152, 130.4, 126.8, 122.1, 56.6.

#### **Синтез R2h: 4-(4-фторфенокси)-6-метокси-5-нитропириимидин**

Используя **Общую Методику 1** и 4-фторфенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2h**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_4$ : 265.0499; найдено: 265.0496 (M<sup>+</sup> форма).

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 8.59 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.1 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.4, 161.6, 158.6, 124.1, 117, 56.7.

#### **Синтез R2j: 4-(6-метокси-5-нитропириимидин-4-ил)оксибензонитрил**

25 Используя **Общую Методику 1**, исходя из 4-гидроксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2j**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ : 272.0546; найдено: 273.0621 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.12 (s, 3H).

30  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.6, 160.6, 158.7, 155.4, 134.9, 123.5, 118.8, 109.9, 56.8.

**Синтез R2k: 4-метокси-5-нитро-6-(3-пиридилокси)пиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и пиридин-3-ол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2k**. МСВР, рассчитано для  $C_{10}H_8N_4O_4$ : 248.0546; найдено: 249.0615 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

$^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 148.8, 147.9, 143.8, 130.2, 125.1, 120.9, 56.7.

10 **Синтез R2l: 4-(6-метокси-5-нитропиримидин-4-ил)оксибензальдегид**

Используя **Общую Методику 1** и 4-гидроксибензальдегид в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2l**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_9N_3O_5$ : 275.0542; найдено: 276.0612 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 10.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (dm, 2H), 7.53 (dm, 2H), 4.12 (s, 3H).

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

20 **Синтез R2m: 4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 4-хлор-3-метоксифенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2m**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_{10}ClN_3O_5$ : 311.0309; найдено: 312.0385 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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 (100 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.4, 161, 158.7, 155.8, 151.6, 130.7, 119, 114.9, 107.7, 57, 56.7.

30 **Синтез R2n: 4-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-6-метокси-5-нитропиримидин**

Используя **Общую Методику 1** и 4-циклопропил-3-метоксифенол в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R2n**. МСВР, рассчитано для  $C_{15}H_{15}N_3O_5$ : 317.1012; найдено: 318.10810 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 8.58 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.88/0.62 (m+m, 4H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.7, 125.5, 113.4, 105, 56.6, 56.2, 9.5, 8.2.

5

### **Синтез R3a: 4-(4-хлорфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2a** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3a**. МСВР, рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 251.0462; найдено: 252.0523 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 <sup>1</sup>H-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).

<sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.1, 154.3, 153, 142.8, 129.8, 128.8, 123.3, 117.4, 54.4.

### 15 **Синтез R3b: 4-(3-хлор-5-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2b** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3b**. МСВР, рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 281.0567; найдено: 282.0645 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 161.2, 158.3, 155.8, 153.8, 142.8, 134.3, 117.8, 113.6, 110.7, 106.5, 56.3, 54.5.

### **Синтез R3c: 4-(4-хлор-3-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

25 Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2c** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3c**. МСВР, рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 269.0367; найдено: 270.044 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.06 (dm, 1H), 4.97 (br., 2H), 3.96 (s, 3H).

30 <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 158.3, 157.7, 153.9, 153.7, 142.7, 131.2, 118.7, 117.7, 115.4, 110.7, 54.5.

**Синтез R3d: 4-(4-фтор-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2d** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3d**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_{12}FN_3O_3$ : 265.0863; найдено: 266.0931 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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-d6)  $\delta$  м.д. 142.9, 116.2, 113.3, 108.1.

**Синтез R3e: 4-метокси-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-амин**

10 Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2e** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3e**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_{10}F_3N_3O_2$ : 285.0725; найдено: 286.0796 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

15  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 158.3, 154.5, 153.9, 142.8, 131.3, 130.7, 125.5, 124.3, 121.5, 118.1, 54.5.

**Синтез R3f: 4-метокси-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-амин**

20 Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2f** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3f**. МСВР, рассчитано для  $C_{12}H_{10}F_3N_3O_3$ : 301.0674; найдено: 302.0742 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

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

25  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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.

**Синтез R3g: 4-метокси-6-феноксипиримидин-5-амин**

30 Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2g** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3g**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_{11}N_3O_2$ : 217.0851; найдено: 218.092 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

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

**Синтез R3h: 4-(4-фторфенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

5 Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2h** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3h**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$ : 235.0757; найдено: 235.07503 ( $\text{M}^+$  форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.74 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

10  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 159.2, 157.9, 154.9, 150.1, 142.9, 123.4, 116.4, 54.4.

**Синтез R3j: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензонитрил**

15 Соединение **Синтеза R2j** (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  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Суспензию фильтровали через целит, промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и целит промывали снова с помощью смеси ДХМ- $\text{MeOH}$ . Все органические фазы собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (на колонке  $\text{C-18 Gemini-NX}$  5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  –  $\text{MeCN}$ , градиент 5-90 %). Фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R3j**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ : 242.0804; найдено: 243.088 ( $(\text{M}+\text{H})^+$  форма).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.88 (dm, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (dm, 2H), 5.04 (br., 2H), 3.97 (s, 3H).

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

30 **Синтез R3k: 4-метокси-6-(3-пиридилокси)пиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2k** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3k**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ : 248.0546; найдено: 249.0615 ( $(\text{M}+\text{H})^+$  форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 162.5, 160.9, 158.7, 148.8, 147.9, 143.8, 130.2, 125.1, 120.9, 56.7.

5

**Синтез R3l: 4-(5-амино-6-метоксипиримидин-4-ил)оксибензальдегид**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2l** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3l**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ : 245.08; найдено: 246.0873 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

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

15 **Синтез R3m: 4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2m** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3m**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : 281.0567; найдено: 282.0637 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

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

25 **Синтез R3n: 4-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-6-метоксипиримидин-5-амин**

Используя **Общую Методику 2**, исходя из соединения **Синтеза R2n** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R3n**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ : 287.127; найдено: 288.13500 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.86/0.59 (m+m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 142.9, 125.3, 113, 104.7, 56.1, 54.4, 9.5, 8.

**Синтез R4a: гидрохлорид 5-амино-4-(4-хлорфенокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3a** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4a**. МСВР, рассчитано для  $C_{10}H_8ClN_3O_2$ : 237.0305; найдено: 238.0379 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.92 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.4, 153, 152.9, 141.8, 129.8, 128.8, 122.5.

10

**Синтез R4b: гидрохлорид 5-амино-4-(3-хлор-5-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3b** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4b**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$ : 267.0411; найдено: 268.0482 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 13.18 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (brs, 3H), 6.9 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 161.3, 159.5, 155.3, 155.3, 144.2, 134.4, 113.5, 111, 106.5.

20

**Синтез R4c: гидрохлорид 5-амино-4-(4-хлор-3-фторфенокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3c** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4c**. МСВР, рассчитано для  $C_{10}H_7ClFN_3O_2$ : 255.0211; найдено: 256.0283 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.97 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 6.74 (brs, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.5, 157.7, 154, 152.1, 141.7, 131.2, 117.9, 115.2, 109.9.

30

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

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3d** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4d**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_{10}FN_3O_3$ : 251.0706; найдено: 252.0777 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-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).

<sup>13</sup>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.

10

**Синтез R4e: гидрохлорид 5-амино-4-[3-(трифторметил)фенокси]-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3e** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4e**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_8F_3N_3O_2$ : 271.0569; найдено: 272.0634 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 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).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 159.4, 155.1, 148.9, 138.3, 131.3, 130.6, 124.1, 120.8, 116.7.

20

**Синтез R4f: 5-амино-4-[3-(трифторметокси)фенокси]-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3f** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4f**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_8F_3N_3O_3$ : 287.0518; найдено: 288.0592 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-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).

<sup>13</sup>C-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.

30

**Синтез R4g: 5-амино-4-фенокси-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3g** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4g**. МСВР, рассчитано для  $C_{10}H_9N_3O_2$ : 203.0695; найдено: 204.077 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

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

5  $^{15}\text{N}$ -ЯМР (50 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 233, 171, 39.

**Синтез R4h: гидрохлорид 5-амино-4-(4-фторфенокси)-1H-пиримидин-6-она**

10 Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтез R3h** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4h**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ : 221.0601; найдено: 222.0669 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.87 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 160.7, 159.5, 158.2, 149.8, 143.4, 122.9, 116.6.

15

**Синтез R4j: 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензонитрил**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3j** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4j**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ : 228.0647; найдено: 229.0718 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 12.54 (s, 1H), 7.82 (dm, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (dm, 2H), 4.93 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 159.5, 159.1, 145.1, 135.6, 134.5, 123.3, 119.7, 119.3, 105.8.

25 **Синтез R4k: 5-амино-4-(3-пиридилокси)-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3k** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4k**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ : 204.0647; найдено: 205.0722 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 12.5 (brs, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.34 (dm, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (dm, 1H), 7.4 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H).

**Синтез R4l: 4-[(5-амино-6-оксо-1H-пиримидин-4-ил)окси]бензальдегид**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3l** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4l**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_9N_3O_3$ : 231.0644; найдено: 232.0714 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

$^{13}C$ -ЯМР (100 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 192.1, 159.6, 131.9, 119.2.

10 **Синтез R4m: гидроклорид 5-амино-4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-она**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3m** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4m**. МСВР, рассчитано для  $C_{11}H_{10}ClN_3O_3$ : 267.0411; найдено: 268.0481 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  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).

$^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 141.1, 130.3, 113.2, 106.2, 56.8.

20 **Синтез R4n: 5-амино-4-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-1H-пиримидин-6-он**

Используя **Общую Методику 3**, исходя из соединения **Синтеза R3n** в качестве реагента, получали соединение **Синтеза R4n**. МСВР, рассчитано для  $C_{14}H_{15}N_3O_3$ : 273.1113; найдено: 274.1183 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 12.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.84/0.56 (m+m, 4H).

$^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 135.7, 125.3, 111.3, 103.4, 56, 9.5, 7.9.

**Синтез R5a: трет-бутил (3R,4R)-4-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат**

30 *Стадия 1: трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-оксопиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат*

Гидрат гидроклорида 4-пиперидона (0.969 г, 6.3 ммоль), EDC.HCl (3.623 г, 18.9 ммоль) и (3R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-3-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (1.928 г, 6.3 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл) и

перемешивали при к.т. в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали с целитом и очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH, градиент) с получением указанного в заголовке продукта. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 386.2206; найдено: 409.2093 [(M+Na)<sup>+</sup> форма].

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (s, 9H), 4.14-1.50 (m, 16H), 7.32-7.15 (m, 5H).

*Стадия 2: Синтез R5a*

*трет*-бутил (3*R*,4*R*)-4-[(4-оксопиперидин-1-ил)карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (5 г, 155 ммоль, 1.0 экв.) и йодид  
10 триметилсульфоксония (85.41 г, 388 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (150 мл) и МТВЕ (150 мл). NaOH (15.5 г, 388 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (21.6 мл) (~40 % раствор). К смеси добавляли водн. раствор NaOH и перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до к.т., фильтровали через набивку  
15 целита, осадок на фильтре промывали с помощью МТВЕ (2 x 60 мл). К органическому слою добавляли воду (150 мл) и после экстрагирования слои разделяли. Водн. слой экстрагировали дополнительным количеством МТВЕ (2 x 60 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и после фильтрования упаривали с получением соединения **Синтеза R5a** в виде бежевой  
20 твердой пены. МСВР, рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 400.2362; найдено: 423.2247 [(M+Na)<sup>+</sup> форма].

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1.41 (s, 9H), 1.79-0.86 (m, 6H), 2.61-2.51 (m, 2H), 4.16-2.73 (m, 10H), 7.33-7.18 (m, 5H).

25 **Синтез R5b: трет-бутил (3*R*,4*R*)-4-(4,4-дифтор-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат**

*Стадия 1: трет-бутил (3*R*,4*R*)-4-(3,3-дифтор-4,4-дигидропиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат*

Гидрат гидрохлорида 3,3-дифторпиперидин-4-она (3.61 г, 19.041 ммоль),  
30 EDC.HCl (10.951 г, 57.123 ммоль) и (3*R*,4*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонил-3-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (6.397 г, 20.945 ммоль) растворяли в пиридине (80 мл) и перемешивали при к.т. в течение 17 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА и затем продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10

мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 440.2123; найдено: 463.2008 [(M+Na)<sup>+</sup> форма].

5            *Стадия 2: Синтез R5b*

*трет-Бутил (3R,4R)-4-(3,3-дифтор-4,4-дигидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат* (1.048 г, 2.379 ммоль, 1.0 экв.) и йодид триметилсульфоксония (1.309 г, 5.948 ммоль, 2.5 экв.) загружали в круглодонную колбу и растворяли/суспендировали в MeCN (30 мл) и МТВЕ (30  
10 мл). NaOH (238 мг 5.948 ммоль, 2.5 экв.) растворяли в воде (7 мл). К смеси добавляли водн. раствор NaOH и перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до к.т., добавляли 15 г  $\text{MgSO}_4$  и 30 мл МТВЕ, спустя 10 минут смесь фильтровали, неорганическое твердое  
15 вещество промывали 2 x 30 мл МТВЕ, и маточную жидкость упаривали при пониженном давлении. Затем добавляли 10 г  $\text{MgSO}_4$  и ДХМ, затем смесь фильтровали и промывали с помощью 20 мл ДХМ. Органический растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R5b**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 436.2174; найдено: 459.20595 [(M+Na)<sup>+</sup> форма].

20

**Синтез R6a: 3-фтор-5-йодтиофен-2-карбоновая кислота**

*Стадия 1: 3-фтор-5-йодтиофен-2-карбоксилат и метил 3-фтор-4,5-дийодтиофен-2-карбоксилат*

          К раствору метил 3-фтортиофен-2-карбоксилата (2.42 г, 15.1 ммоль) в ТГФ  
25 (10 мл) по каплям добавляли TMR.MgCl.LiCl (1 н. в смеси ТГФ/толуол, 25 мл, 25 ммоль) при -45 °С в течение 5 минут. После 30 минут перемешивания к смеси добавляли йод (4.04 мг, 15.9 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -45 °С. После нагревания (1 час) к смеси при перемешивании добавляли насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл, водн.). Смесь экстрагировали с помощью DEE (5 x 10 мл). Объединенный  
30 органический слой упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент) с получением 3-фтор-5-йодтиофен-2-карбоксилата и метил 3-фтор-4,5-дийодтиофен-2-карбоксилата, по отдельности.

Метил 3-фтор-5-йодтиофен-2-карбоксилат

ГХ-МС рассчитано для  $C_6H_4FIO_2S$ : 285.8961; найдено: 285.9 [(M, EI) форма].

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 7.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

5  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 159.4, 158.8, 128.5, 117.2, 86.4, 52.8.

Метил 3-фтор-4,5-дйодтиофен-2-карбоксилат

ГХ-МС рассчитано для  $C_6H_4FIO_2S$ : 411.7927; найдено: 411.9 [(M, EI) форма].

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 3.8 (s, 3H).

10  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 159, 158.2, 117.4, 96.1, 90.6, 53.1.

*Стадия 2: Синтез R6a*

Метил 3-фтор-5-йодтиофен-2-карбоксилат (1.188 г, 4.135 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (867 мг, 20.7 ммоль) перемешивали в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) при 70 °С в течение 1 часа. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (25 мл, водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R6a**. ГХ-МС рассчитано для  $C_5H_2FIO_2S$ : 271.8804; найдено: 271.9 [(M, EI) форма].

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 13.48 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H).

20  $^{13}C$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 160.4, 158.3, 128.5, 119, 85.1.

**Синтез R6b: 4-бром-5-хлор-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота**

*Стадия 1: метил 5-бром-3-фтортиофен-2-карбоксилат*

К раствору метил 3-фтортиофен-2-карбоксилата (320 мг, 2 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли TMR.MgCl.LiCl (1 н. в смеси ТГФ/толуол, 4 мл, 4 ммоль) при -45 °С в течение 5 минут. После 25 минут перемешивания к смеси добавляли 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (716 мг, 2.2 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -45 °С. После нагревания (30 минут) к смеси при перемешивании добавляли насыщ. раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл, водн.). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенный органический слой упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент) с получением указанного в заголовке продукта. ГХ-МС рассчитано для  $C_6H_4BrFO_2S$ : 237.9099; найдено: 237.8 [(M, EI) форма].

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  м.д. 7.52 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6):  $\delta$  м.д. 159.5, 158.2, 123.2, 119.6, 113.8, 53.0.

*Стадия 2: метил 4-бром-5-хлор-3-фтортиофен-2-карбоксилат*

К раствору метил 5-бром-3-фтортиофен-2-карбоксилата (210 мг, 0.878 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли ТМР.MgCl.LiCl (1 н. в смеси ТГФ/толуол, 2 мл, 2 ммоль) при  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 5 минут. После 20 минут перемешивания к смеси добавляли 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтан (236 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) при  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . После нагревания (30 минут) к смеси при перемешивании добавляли насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл, водн.). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенный органический слой упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -MeCN, градиент) с получением указанного в заголовке продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 3.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 159, 154.4, 132.2, 111.3, 104.2, 53.4.

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376.5 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. -107.25.

15 *Стадия 3: Синтез R6b*

Метил 4-бром-5-хлор-3-фтортиофен-2-карбоксилат (116 мг, 0.424 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (53.3 мг, 1.27 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в метаноле (1.5 мл) и воде (1.5 мл) при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 20 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R6b**.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, MSM-d6):  $\delta$  (м.д.) 14.07 (brs, 1H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, MSM-d6):  $\delta$  (м.д.) 160.0, 153.8, 131.2, 113.4, 103.9.

$^{19}\text{F}$ -ЯМР (376.48 МГц, MSM-d6):  $\delta$  (м.д.) -108.9.

25

**Синтез R7a: этил (3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат**

*Стадия 1: гидрохлорид этил (3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата*

В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере  $\text{N}_2$  (3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (953 мг; 3,12 ммоль; 1.0 экв.) суспендировали в абс. EtOH (18.2 мл; 312 ммоль; 100 экв.). После охлаждения до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  на ледяной бане, с помощью шприца добавляли тионилхлорид с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась ниже  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Затем суспензию перемешивали в течение 60 часов при  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Раствор охлаждали до к.т., во время чего в колбе образовывались белые кристаллы.

Осадок собирали путем фильтрования; фильтрат выдерживали при -18 °С в течение 2 часов, во время чего большая часть продукта выпала в осадок и его отфильтровывали снова. Объединенные белые кристаллы промывали охлажденными на льду EtOH (5 мл) и DEE (2 x 10 мл) и затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта.

*Стадия 2: Синтез R7a*

В одногорлой 50 мл колбе гидрохлорид (3*R*,4*R*)-этил 3-фенилпиперидин-4-карбоксилата (270 мг; 1.0 ммоль; 1.0 экв.) растворяли в H<sub>2</sub>O (5 мл). К раствору добавляли ДХМ (10 мл). Затем к двухфазной системе добавляли NaHCO<sub>3</sub>, растворенный в воде (0.6*M*; 252 мг; 3.0 ммоль; 3.0 экв.). Смесь энергично перемешивали в течение 40 минут. Органический слой отделяли; неорганическую фазу экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха с получением соединения **Синтеза R7a**. МСВР, рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 233.1416; найдено: 234.1487 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 7.29-7.14 (m, 5H), 3.8 (q, 2H), 2.98/2.57 (dm+m, 2H), 2.87/2.53 (dm+m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (vbrs, 1H), 1.8/1.54 (dm+m, 2H), 0.87 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 59.8, 53.3, 48.1, 46.6, 45.4, 30.4, 14.3.

**Синтез R7b: (3*R*,4*R*)-этил 1-(3-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат**

В одногорлой 50 мл колбе к перемешиваемому раствору оксетан-3-она (288 мг; 4.0 ммоль; 2.0 экв.) и соединения **Синтеза R7a** (467 мг; 2.0 ммоль; 1.0 экв.) в стабилизированном амиленом ДХМ (0.2*M*; 10 мл) добавляли 1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол (262 мг; 2.2 ммоль; 1.1 экв.) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 90 минут и упаривали досуха при 50 °С. Сырой продукт использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

**Синтез R8a: (3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилоксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: этил (3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилоксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат*

5 Бромид фенилмагния (0.3M; 6 мл; 1.8 ммоль; 2.0 экв.) добавляли с помощью шприца в высушенную пламенем 3-горлую 100 мл колбу, оснащенную термометром, азотоподводящей трубкой и заглушкой. К раствору реактива Гриньяра по каплям добавляли  $ZnCl_2$  (2.0M раствор в Me-ТГФ; 0.540 мл; 1.08 ммоль; 1.2 экв.), поддерживая температуру в диапазоне 25-30 °С.

10 Образовавшийся цинкорганический реагент перемешивали при к.т. в течение 15 минут с последующим добавлением соединения **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 4.5 мл; 0.9 ммоль; 1.0 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась в диапазоне 25-30 °С с помощью водяной бани. Раствор перемешивали в течение 30 минут при к.т., затем гасили водой (3 мл). К

15 суспензии добавляли DEE (20 мл) и насыщенный раствор  $Na_2CO_3$  (3 мл), и перемешивали в течение еще 5 минут. Белую суспензию фильтровали через короткую набивку целита, которую промывали с помощью 3 x 15 мл DEE. Фильтрат промывали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  (5 мл), сушили на  $Na_2SO_4$  и концентрировали на ротормном испарителе при пониженном давлении досуха.

20 Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат 3/1). Фракции упаривали с получением этил (3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилоксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для  $C_{23}H_{27}NO_3$ : 365.1991; найдено: 366.2062 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.42-7.09 (m, 10H), 4.79-4.69 (m, 4H), 25 3.8 (m, 2H), 3.44 (td, 1H), 3.01 (td, 1H), 2.93/1.62 (d+td, 2H), 2.81/1.54 (dm+t, 2H), 1.89/1.75 (dm+qd, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 174.1, 80.1/79.9, 66.6, 59.9, 53.1, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8a*

30 Этил (3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилоксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (375 мг, 1.026 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (172 мг, 4.104 ммоль, 4.0 экв.) перемешивали в этаноле (5 мл) и воде (5 мл) при к.т. в течение 28 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. водным раствором HCl. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с

получением соединения **Синтеза R8a**. МСВР, рассчитано для  $C_{21}H_{23}NO_3$ : 337.1678; найдено: 338.1743 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.89 (s, 1H), 3 (m, 1H), 7.41-7.08 (m, 10H), 4.81-4.68 (m, 4H), 2.93/1.59 (m+m, 2H), 2.79/1.48 (m+m, 2H), 2.36 (m, 1H),  
5 1.93/1.73 (m+m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 66.6, 53.4, 47, 45.8, 45.4, 29.7.

**Синтез R8b: (3R,4R)-1-[3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

10 *Стадия 1: Синтез бромида (2-фторфенил)магния*

В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере N<sub>2</sub> 1-бром-2-фторбензол (0.984 мл; 9.0 ммоль; 6.0 экв.) растворяли в 18 мл абс. ТГФ. Раствор охлаждали до -10 °С. Затем с помощью шприца добавляли раствор хлорида изопропилмагния (0.5М в абс. ТГФ; 18 мл; 9.0 ммоль; 6.0 экв.), поддерживая при этом температуру ниже  
15 -5 °С. Реактив Гриньяра выдерживали при температуре между -10 °С и -5 °С и непосредственно использовали на следующей стадии.

*Стадия 2: Этил (3R,4R)-1-(3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере N<sub>2</sub>, раствор бромида (2-  
20 фторфенил)магния (0.25М в абс. ТГФ; 36 мл; 9.0 ммоль; 6.0 экв.) приготавливали в соответствии с вышеописанной Стадией 1. К свежеприготовленному реактиву Гриньяра с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0М в абс. Ме-ТГФ; 2.5 мл; 4.9 ммоль; 3.3 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После  
25 перемешивания в течение 5 минут до образования прозрачного раствора, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2М в абс. ТГФ; 7.5 мл; 1.5 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 3 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом  
30 температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (85/15

гексаны/этилацетат) приводила к получению этил (3R,4R)-1-(3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата в виде бесцветного масла.

*Стадия 3: Синтез R8b*

5       Этил (3R,4R)-1-(3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (300 мг, 0.782 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (65.6 мг, 1.565 ммоль, 2.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при к.т. в течение 56 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой  
10 и сушили с получением соединения **Синтеза R8b**. МСВР, рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>3</sub>: 355.1584; найдено: 356.1653 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.93 (brs, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.81/4.76/4.74 (d+d+s, 4H), 3.03/1.64 (d+t, 2H), 3.02 (t, 1H), 2.89/1.53 (d+t, 2H), 2.42 (t, 1H),  
15 1.95/1.75 (ddd+ddd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 175.8, 160.6, 142.7, 130.6, 130.2, 128.7, 128.2, 127, 124.4, 123.7, 116.2, 79.2/79, 64.8, 53.3, 47, 45.8, 45.3, 29.7

**Синтез R8c: (3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-**

20 **фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: этил (3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор бромиды (4-фторфенил)магния (0.5M в абс. ТГФ; 24 мл; 12.0 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °С на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. Ме-ТГФ; 3.3 мл; 6.6 ммоль; 3.3 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут до образования прозрачного раствора, к цинкорганическому реагенту по каплям  
30 добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 10 мл; 2.0 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в

течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл конц. раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (4/1 гексаны/этилацетат) приводила к  
5 получению этил (3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$ : 383.1897; найдено: 384.196 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.24 (t, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.74/4.69 (d+d, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.8 (q, 2H), 3 (t, 1H),  
10 2.92/1.59 (dd+t, 2H), 2.8/1.53 (dd+d, 2H), 2.46 (t, 1H), 1.89/1.74 (ddd+ddd, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 174.1, 161.6, 142.1, 133.5, 129.9, 128.7, 128.2, 127.1, 114.9, 80.1, 79.9, 66.2, 59.9, 53, 47.2, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3.

#### *Стадия 2: Синтез R8c*

15 Этил (3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (130 мг, 0.339 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (28.4 мг, 0.678 ммоль, 2.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 80 °С в течение 41 часа. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой  
20 и сушили с получением соединения **Синтеза R8c**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ : 355.1584; найдено: 356.1659 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.40-7.10 (br., 9H), 3.01 (br., 1H), 4.90-4.60 (br., 4H), 2.92/1.58 (br.+br., 2H), 2.79/1.48 (br.+br., 2H), 2.39 (br., 1H), 1.94/1.73 (br.+br., 2H).

25 <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 80, 53.3, 47.1, 45.8, 45.4, 29.7.

#### **Синтез R8d: (3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

30 *Стадия 1: этил (3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере  $\text{N}_2$  с помощью шприца добавляли раствор хлорида метилмагния (0.5M в ТГФ; 24 мл; 12.0 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10°C на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl и с помощью шприца добавляли раствор  $\text{ZnCl}_2$  (2.0 M в абс. Me-ТГФ; 3.3

мл; 6.6 ммоль; 3.3 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и 5 °С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2М в абс. ТГФ; 10 мл; 2.0 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (3/1 гексаны/этилацетат) приводила к получению этил (3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 303.1834; найдено: 304.1909 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.4/4.06 (d+d, 2H), 4.4/4.11 (d+d, 2H), 3.82 (q, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.58/2.18 (dd+td, 2H), 2.46/2.14 (dd+td, 2H), 1.92/1.69 (ddd+ddd, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 174.2, 142.2, 128.6, 128.2, 127.1, 81.2, 81.1, 60.1, 59.9, 52.4, 47.6, 45.7, 44.7, 29.6, 14.8, 14.3

*Стадия 2: Синтез R8d*

Этил (3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (69 мг, 0.227 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (19.0 мг, 0.454 ммоль, 2.0 экв.) перемешивали в этаноле (2 мл) и воде (2 мл) при 80 °С в течение 41 часа. Смесь частично упаривали, водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.) и экстрагировали с помощью 2 x 5 мл ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R8c**. МСВР, рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 275.1521; найдено: 276.1592 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400/500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.52-11.62 (br., 1H), 7.50-7.00 (br., 5H), 5.20-3.95 (br., 4H), 3.62-2.01 (br., 6H), 2.32-1.57 (br., 2H), 1.64/1.23 (br.+br., 3H).

**Синтез R8e: (3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: этил (3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

5 В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор хлорида изопропилмагния (0.5M в абс. ТГФ; 31 мл; 15.6 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °С на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. Ме-ТГФ; 4.3 мл; 6.6 ммоль; 3.3 экв.) с такой скоростью, чтобы температура  
10 поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут до образования прозрачного раствора, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 13 мл; 2.6 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл конц.  
15 раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл конц. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха.  
20 Очистка с помощью флэш-хроматографии (83/17 гексаны/этилацетат) приводила к получению этил (3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата в виде бесцветного масла. МСВР, рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 331.2148; найдено: 332.22154 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H),  
25 4.52/4.23 (d+d, 2H), 4.47/4.23 (d+d, 2H), 3.82 (q, 2H), 2.89/2.5 (d+t, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.75/2.49 (d+t, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91/1.63 (d+dd, 2H), 0.97 (d, 6H), 0.88 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 174.3, 142.3, 128.6, 128.2, 127.1, 74.7, 74.5, 66.2, 59.9, 53.9, 47.8, 46.6, 46.3, 31.3, 30.3, 18.4, 14.3.

30 *Стадия 2: Синтез R8e*

Этил (3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (280 мг, 0.844 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (106 мг, 2.534 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при к.т. в течение 44 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н.

раствором HCl (водн.) и упаривали с целитом. Затем продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием ДХМ и MeOH в качестве элюентов. Растворители упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R8e**. МСВР, рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 303.1834; найдено: 304.1902 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. (m, 5H), 4.52/4.47/4.24 (br./br.+br., 4H), 2.91/2.5 (br.+br., 2H), 2.87 (br., 1H), 2.75/2.45 (br.+br., 2H), 2.63 (br., 1H), 2.08 (br., 1H), 1.95/1.63 (d+br., 2H), 0.96 (d, 6H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 74.5, 54.1, 47.4, 46.4, 46, 31, 30.4, 18.4.

10

**Синтез R8f: (3R,4R)-1-[3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(o-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат*

15 В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *орто*-метилфенил-MgBr (0.41M в абс. ТГФ; 21 мл; 8.6 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °C на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0 M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 2.3 мл; 4.6 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °C и -5 °C. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 7.1 мл; 1.43 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °C и -5 °C. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °C. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. 25  
30 Очистка с помощью флэш-хроматографии (4:1 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>: 379.2148; найдено: 380.2222 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.29-6.93 (m, 9H), 4.95-4.81 (m, 4H), 3.82/3.79 (m+m, 2H), 3.08/2.22 (m+m, 2H), 2.97/2.23 (m+m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.93/1.64 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 59.9, 53.2, 47.8, 46.1, 45.8, 29.8, 20, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8f*

(3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(*o*-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (369 мг, 0.972 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (122 мг, 2.917 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (4 мл) и воде (4 мл) при 50 °С в течение 80 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8f**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 351.1834; найдено: 352.1907 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.3 (brs, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.92/4.9/4.85 (d+d+d, 4H), 3.07/2.2 (d+t, 2H), 2.96/2.17 (d+t, 2H), 2.86 (td, 1H), 2.53 (td, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.96/1.61 (ddd+ddd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 175.9, 142.7, 139.1, 136.6, 131.8, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127, 125.5, 77.1/77, 68.8, 53.4, 47.6, 46, 45.7, 30.1, 20.

**Синтез R8g: (3R,4R)-1-[3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 1-(3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *орто*-метоксифенил-MgBr (0.35M в абс. ТГФ; 17 мл; 6.0 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °С на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0 M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.6 мл; 3.2 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 5 мл; 1.00 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

5 Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (4:1 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>: 395.2097; найдено: 396.2171 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.27 (m, 1H), 7.27-7.12 (7, 5H), 7.02 (dm, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.88 (dm, 1H), 4.82-4.6 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.1/1.65 (m+m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.96/1.62 (m+m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.89/1.75 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H).

15 <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 129.7, 129.3, 120.3, 112.3, 59.8, 55.7, 53.3, 47.5, 45.9, 45.9, 29.7, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8g*

(3R,4R)-этил 1-(3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (274 мг, 0.692 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (87 мг, 2.078 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (4 мл) и воде (4 мл) при 45 °С в течение 20 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8g**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 367.1783; найдено: 368.1855 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.33 (brs, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.78/4.71/4.64 (d+d+d, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.1/1.63 (d+t, 2H), 2.99 (td, 1H), 2.93/1.56 (d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 1.92/1.72 (ddd+ddd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 176, 157.8, 143, 129.7, 129.3, 128.7, 128.2, 127, 125, 120.4, 112.3, 79.2/79.1, 65.8, 55.7, 53.6, 47.4, 46.1, 45.5, 30.

**Синтез R8h: (3R,4R)-3-фенил-1-[3-[3-(трифторметил)фенил]оксетан-3-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(3-(трифторметил)фенил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат*

5 В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфера N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *мета*-трифторметилфенил-MgBr (0.35M в абс. ТГФ; 12 мл; 4.2 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °C на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.1 мл; 2.24 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы  
10 температура поддерживалась между -10 °C и -5 °C. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 3.5 мл; 0.70 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °C и -5 °C. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором  
15 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °C. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха.  
20 Очистка с помощью флэш-хроматографии (4:1 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(3-(трифторметил)фенил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: 433.1865; найдено: 434.1934 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.69 (dm, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.52 (brs, 25 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.27-7.13 (m, 5H), 4.81-4.71 (m, 4H), 3.81/3.77 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.99/1.58 (m+m, 2H), 2.88/1.52 (m+m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89/1.75 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 132, 129.3, 124.5, 124.2, 59.9, 52.9, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.2.

30 *Стадия 2: Синтез R8h*

(3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(3-(трифторметил)фенил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (235 мг, 0.542 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (68 мг, 1.626 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 45 °C в течение 18 часов. Смесью частично упаривали и водный остаток

подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8h**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: 405.1552; найдено: 406.1624 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.94 (brs, 1H), 7.79-7.4 (m, 4H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.78 (brd, 4H), 3.01/1.56 (br.+br., 2H), 3 (br., 1H), 2.87/1.45 (br.+br., 2H), 2.41 (br., 1H), 1.94/1.75 (br.+br., 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 128.7, 128.3, 128.2, 79.7, 53, 47, 45.8, 45.4, 29.6.

10        **Синтез R8i: (3R,4R)-1-[3-(3-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 1-(3-(3-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *мета*-фторфенил-MgBr (0.35M в абс. ТГФ; 13.7 мл; 4.8 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °C на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.3 мл; 2.6 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °C и -5 °C. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 4.0 мл; 0.80 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °C и -5 °C. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °C. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (7:3 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(3-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>3</sub>: 383.1897; найдено: 384.198 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.41 (m, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.99 (dm, 1H), 4.79-4.66 (m, 4H), 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m,

1H), 2.94/1.63 (m+m, 2H), 2.83/1.55 (m+m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130.1, 124, 114.8, 114.5, 59.9, 53, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3.

5            *Стадия 2: Синтез R8i*

(3R,4R)-этил            1-(3-(3-фторфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (245 мг, 0.638 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (80 мг, 1.916 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 45 °С в течение 42 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8i**. МСВР, рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 355.1584; найдено: 356.1654 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10            <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.91 (brs, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.93/1.61 (d+d, 2H), 2.8/1.49 (d+d, 2H), 2.39 (t, 1H), 1.93/1.73 (dd+dd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130, 128.7, 128.3, 127, 124, 114.8, 114.5, 80/79.7, 53.3, 47, 45.8, 45.4, 29.7.

20            **Синтез R8j: (3R,4R)-1-[3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 1-(3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

25            В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере N<sub>2</sub> 1,3-дибромбензол (0.93 мл; 7.7 ммоль; 7 экв.) растворяли в 8 мл абс. ТГФ. Раствор охлаждали до -10 °С. Затем с помощью шприца добавляли раствор *i*-PrMgCl (1.3M в абс. ТГФ; 5.1 мл; 6.6 ммоль; 6.0 экв.), поддерживая при этом температуру ниже -5 °С, Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -10 °С с получением раствора *мета*-бромфенил-MgBr.

30            В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере N<sub>2</sub> приготавливали раствор *мета*-бромфенил-MgBr (0.46M в абс. ТГФ; 14 мл; 6.6 ммоль; 6.0 экв.). К свежеприготовленному реактиву Гриньяра с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.76 мл; 3.52 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и -5

°С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2М в абс. ТГФ; 5.5 мл; 1.1 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (75:25 гексаны/ЕtОAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>3</sub>: 443.1096; найдено: 444.1167 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.51 (dm, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28-7.14 (m, 5H), 7.17 (dm, 1H), 4.78-4.66 (m, 4H), 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.94/1.62 (m+m, 2H), 2.83/1.54 (m+m, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.9/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130.6, 130.4, 130.4, 127, 59.9, 53, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8j*

(3R,4R)-этил 1-(3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (303 мг, 0.681 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (85 мг, 2.045 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 45 °С в течение 42 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8j**. МСВР, рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>: 415.0783; найдено: 416.0847 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.9 (brs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.76-4.68 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.94/1.61 (d+t, 2H), 2.81/1.48 (d+t, 2H), 2.42 (t, 1H), 1.94/1.73 (d+dd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130.6, 130.4, 130.3, 128.7, 128.3, 127, 127, 79.9/79.7, 53.2, 46.9, 45.8, 45.4, 29.7.

**Синтез R8k: (3R,4R)-1-[3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 1-(3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

5 В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *мета*-хлорфенил-MgBr (0.42M в абс. ТГФ; 15.7 мл; 6.6 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °C на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.8 мл; 3.5 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы  
10 температура поддерживалась между -10 °C и -5 °C. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 5 мл; 1.1 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °C и -5 °C. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором  
15 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °C. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха.  
20 Очистка с помощью флэш-хроматографии (7:3 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>: 399.1601; найдено: 400.1672 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.43-7.09 (m, 9H), 4.79-4.65 (m, 4H),  
25 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.94/1.62 (m+m, 2H), 2.84/1.54 (m+m, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.9/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 59.9, 53, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8k*

(3R,4R)-этил 1-(3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-  
30 карбоксилат (353 мг, 0.882 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (111 мг, 2.648 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (3 мл) и воде (3 мл) при 45 °C в течение 42 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой

и сушили с получением соединения **Синтеза R8k**. МСВР, рассчитано для  $C_{21}H_{22}ClNO_3$ : 371.1288; найдено: 372.1355 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.91 (brs, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.8-4.67 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.94/1.6 (d+t, 2H), 2.81/1.48 (d+t, 2H), 2.41 (t, 1H), 1.94/1.73 (d+dd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130.1, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.1, 126.6, 79.9/79.7, 53.2, 46.9, 45.8, 45.4, 29.7.

10        **Синтез R8l: (3R,4R)-3-фенил-1-[3-(*n*-толил)оксетан-3-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(*n*-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *пара*-метилфенил-MgBr (0.50M в абс. ТГФ; 15 мл; 7.5 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °С на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 2.0 мл; 4.0 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 6.3 мл; 1.25 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (7:3 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(*n*-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для  $C_{24}H_{29}NO_3$ : 379.2148; найдено: 380.2219 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 7.27-7.13 (m, 5H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.91/1.61 (m+m, 2H), 2.78/1.54 (m+m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.88/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 128.7, 127.7, 59.9, 53.1, 47.2, 45.8,  
5 45.6, 29.4, 21.2, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8I*

(3R,4R)-Этил 3-фенил-1-(3-(*n*-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (295 мг, 0.777 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (98 мг, 2.332 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (4 мл) и воде (4 мл) при 50 °С в течение 20 часов.  
10 Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8I**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: 351.1834; найдено: 352.19090 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 12.41 (brs, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (t, 1H),  
15 7.16 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.74/4.69 (d+d, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.99 (td, 1H), 2.9/1.59 (d+t, 2H), 2.76/1.5 (d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.91/1.72 (ddd+ddd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 175.8, 142.7, 136.6, 134.3, 128.7, 128.7,  
20 128.2, 127.8, 127, 80.2, 80, 66.3, 53.4, 47, 45.8, 45.3, 29.7, 21.2.

**Синтез R8m: (3R,4R)-1-[3-(4-метоксифенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: (3R,4R)-этил 1-(3-(4-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

В трехгорлую 100 мл колбу в атмосфере N<sub>2</sub> с помощью шприца добавляли раствор *пара*-метоксифенил-MgBr (0.50M в абс. ТГФ; 15 мл; 7.5 ммоль; 6.0 экв.). Раствор реактива Гриньяра охлаждали до -10 °С на охлаждающей бане со смесью лед-NaCl, и с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0M в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 2.0 мл; 4.0 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы  
25 температура поддерживалась между -10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли  
30 соединение **Синтеза R7b** (0.2M в абс. ТГФ; 6.3 мл; 1.25 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 5 мл насыщ. раствором

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

5 Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (7:3 гексаны/EtOAc) приводила к получению (3R,4R)-этил 1-(3-(4-метоксифенил)оксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>: 395.2097; найдено: 396.2173 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.27-7.13 (m, 5H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.77-4.65 (m, 4H), 3.82/3.77 (m+m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3 (m, 1H), 2.89/1.61 (m+m, 2H), 2.77/1.55 (m+m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.88/1.73 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 129.1, 113.4, 59.9, 55.5, 53.1, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3.

15 *Стадия 2: Синтез R8m*

(3R,4R)-этил 3-фенил-1-(3-(*n*-толил)оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат (295 мг, 0.777 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (98 мг, 2.332 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (4 мл) и воде (4 мл) при 50 °С в течение 20 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением соединения **Синтеза R8m**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 367.1783; найдено: 368.1856 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12.3 (brs, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 4.73/4.68 (d+d, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (td, 1H), 2.89/1.59 (d+t, 2H), 2.75/1.48 (d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 1.92/1.72 (ddd+ddd, 2H).

25 <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 175.8, 158.6, 142.7, 129.3, 129.1, 128.7, 128.2, 127, 113.5, 80.3, 80.1, 66.1, 55.5, 53.4, 47, 45.8, 45.4, 29.7.

**Синтез R8n: (3R,4R)-1-[3-(2-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота**

*Стадия 1: этил (3R,4R)-1-[3-(2-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат*

5 В трехгорлой 100 мл колбе в атмосфере N<sub>2</sub> 1-бром-2-хлорбензол (1.5 г; 7.7 ммоль; 7 экв.) растворяли в 8 мл абс. ТГФ. Раствор охлаждали до -10 °С. Затем с помощью шприца добавляли раствор *i*-PrMgCl.LiCl (1.3М в абс. ТГФ; 5 мл; 6.6 ммоль; 6.0 экв.), поддерживая при этом температуру ниже -5 °С. Реактив  
10 Гриньяра перемешивали при температуре между -10 °С и -5 °С в течение 1 часа с получением раствора *орто*-хлорфенил-MgBr (0.5М в абс. ТГФ; 13 мл; 6.6 ммоль; 6.0 экв.). К свежеприготовленному реактиву Гриньяра с помощью шприца добавляли раствор ZnCl<sub>2</sub> (2.0М в абс. 2-метилтетрагидрофуране; 1.76 мл; 3.52 ммоль; 3.2 экв.) с такой скоростью, чтобы температура поддерживалась между -  
15 10 °С и -5 °С. После перемешивания в течение 5 минут, к цинкорганическому реагенту по каплям добавляли соединение **Синтеза R7b** (0.2М в абс. ТГФ; 7.5мл; 1.5 ммоль; 1.0 экв.), поддерживая температуру все еще между -10 °С и -5 °С. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение 20 минут, затем гасили 3 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, поддерживая при этом температуру ниже 30 °С. К  
20 полученной в результате суспензии добавляли 40 мл ДХМ, затем энергично перемешивали в течение 5 минут. Взвесь фильтровали через короткую набивку целита, разбавляли 60 мл ДХМ, затем промывали 10 мл насыщ. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем упаривали досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии (70:30 гексаны/EtOAc) приводила к  
25 получению этил (3R,4R)-1-[3-(2-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилата. МСВР, рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>: 399.1601; найдено: 400.1678 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.46-7.05 (m, 4H), 7.28-7.15 (m, 5H), 4.93-4.69 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3.25/1.88 (m+m, 2H), 3.11/1.85 (m+m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.92/1.74 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H).

30 <sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 59.9, 53.4, 47.4, 46.1, 46, 29.6, 14.3.

*Стадия 2: Синтез R8n*

Этил (3R,4R)-1-[3-(2-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбоксилат (203 мг, 0.507 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (64 мг, 1.522 ммоль, 3.0 экв.) перемешивали в этаноле (4 мл) и воде (4 мл) при 50 °С в течение

20 часов. Смесь частично упаривали и водный остаток подкисляли 1 н. раствором HCl (водн.). Растворитель упаривали, полученный осадок очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный, 0.2 мас.% раствор HCOOH-MeCN, градиент) и упаривали с получением соединения **Синтеза R8m**. МСВР, рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>: 371.1288; найдено: 372.13610 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 11.94 (brs, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.9/4.73 (d+d, 2H), 4.84/4.74 (d+d, 2H), 3.23/1.86 (d+t, 2H), 3.09/1.78 (d+t, 2H), 2.97 (td, 1H), 2.45 (td, 1H), 1.96/1.71 (ddd+ddd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 175.9, 142.7, 135.1, 132.7, 131.2, 130.9, 129.8, 128.7, 128.2, 127.1, 127, 89, 77.9, 68.1, 53.7, 47.2, 46.3, 45.6, 30.

**Синтез R9b: 1-[(3R,4R)-1-[3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-он**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **Синтеза R8b** и гидрата гидрохлорида 4-пиперидона в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R9b**. МСВР, рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 436.2162; найдено: 437.22339 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.43-7.10 (m, 9H), 4.85-4.72 (m, 4H), 3.79-3.21 (m, 4H), 3.24-1.68 (m, 8H), 2.19-1.53 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 207.5, 172.8.

**Синтез R9c: 1-[(3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-он**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **Синтеза R8c** и гидрата гидрохлорида 4-пиперидона в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R9c**. МСВР, рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 436.2162; найдено: 437.2228 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.24-7.11 (m, 9H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3.71/3.66/3.51/3.28 (m+m+m+m, 4H), 3.13 (t, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.88/1.67 (t+d, 2H), 2.81/1.67 (dd+t, 2H), 2.12/2.07/1.81/1.61 (m+m+m+m, 4H), 1.75/1.68 (m+m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 80.3/80, 52.5, 45.8, 45.6, 43.3/40.4, 42.8, 41.3/40.8, 29.7.

5 **Синтез R9d: 1-[(3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-он**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **Синтеза R8d** и гидрата гидрохлорида 4-пиперидона в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R9d**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ : 356.21; найдено: 357.2159 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.42/4.41/4.12/4.07 (d+d+d+d, 4H), 3.75/3.72/3.59/3.3 (m+m+m+m, 4H), 3.14 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.56/2.25 (d+t, 2H), 2.47/2.29 (d+t, 2H), 2.16/2.14/1.85/1.63 (m+m+m+m, 4H), 1.78/1.73 (t+t, 2H), 1.28 (s, 3H).

15  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 207.5, 172.9, 143.1, 128.7, 128.3, 127, 81.3/81.2, 60.2, 51.8, 45.8, 44.8, 43.4/40.5, 43.2, 41.2/40.8, 29.9, 14.7.

**Синтез R9e: 1-[(3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-он**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **Синтеза R8e** и гидрата гидрохлорида 4-пиперидона в качестве реагентов, получали соединение **Синтеза R9e**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ : 384.2413; найдено: 385.2485 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.52/4.49/4.25/4.24 (d+d+d+d, 4H), 3.79-1.60 (m, 14H), 3.19 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.11 (m, 1H), 0.99 (d, 6H).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  м.д. 207.6, 173, 143.2, 128.7, 128.3, 127, 74.7/74.6, 66.2, 46.6, 43.5, 31.2, 18.5/18.4.

30 **Синтез R10b: [(3R,4R)-1-[3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенил-4-пиперидил]-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон**

Соединение **Синтеза R9b** (180 мг, 0.412 ммоль) и йодид триметилсульфоксония (1.031 ммоль, 2.5 экв.) перемешивали в MeCN (8 мл) и МТВЕ (8 мл) при к.т., и к смеси добавляли раствор NaOH (1.031 ммоль, 2.5 экв.) в воде (1.1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 21

часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 8 мл ДХМ и 5 мл воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 2 x 8 мл ДХМ. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R10b**. МСВР, рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 450.2319; найдено: 451.2384 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.38 (m, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 4.81/4.74 (d+d, 4H), 4.75 (s, 4H), 3.74-0.89 (m, 14H), 3.14 (t, 1H), 3 (m, 1H), 2.56/2.52 (t+dd, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 130.7, 130.1, 128.6, 128.3, 126.9, 124.4, 116.2, 79.3, 79.1, 53.4/53.1, 45.7, 42.5/42.4.

**Синтез R10c: [(3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенил-4-пиперидил]-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон**

Соединение **Синтеза R9c** (68 мг, 0.156 ммоль) и йодид триметилсульфоксония (0.389 ммоль, 2.5 экв.) перемешивали в MeCN (3 мл) и МТВЕ (3 мл) при к.т., и к смеси добавляли раствор NaOH (0.389 ммоль, 2.5 экв.) в воде (0.4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 19 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 3 мл ДХМ и 2 мл воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 2 x 3 мл ДХМ. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R10c**. МСВР, рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 450.2319; найдено: 451.2396 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.28-7.10 (m, 9H), 4.79-4.66 (s, 4H), 3.77-2.88 (m, 6H), 3.18-1.57 (m, 6H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.37-0.87 (m, 4H).

**Синтез R10d: [(3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенил-4-пиперидил]-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанон**

Соединение **Синтеза R9d** (14 мг, 0.039 ммоль) и йодид триметилсульфоксония (0.098 ммоль, 2.5 экв.) перемешивали в MeCN (2 мл) и МТВЕ (2 мл) при к.т., и к смеси добавляли раствор NaOH (0.098 ммоль, 2.5 экв.) в воде (0.2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 19 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток

растворяли в 2 мл ДХМ и 2 мл воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 2 x 2 мл ДХМ. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R10d**. МСВР, рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 370.2256; найдено: 371.2340 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.30-7.12 (m, 5H), 4.44-4.04 (d+d, 4H), 3.81-2.97 (m, 6H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.62-2.18 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.44-0.89 (m, 4H), 1.27 (s, 3H).

10 **Синтез R10e: [(3R,4R)-1-(3-изопропилпексетан-3-ил)-3-фенил-4-пиперидил]-(1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метанол**

Соединение **Синтеза R9e** (30 мг, 0.078 ммоль) и йодид триметилсульфония (0.195 ммоль, 2.5 экв.) перемешивали в MeCN (2 мл) и МТВЕ (2 мл) при к.т., и к смеси добавляли раствор NaOH (0.195 ммоль, 2.5 экв.) в воде (0.2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 3 мл ДХМ и 3 мл воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 2 x 3 мл ДХМ. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении с получением соединения **Синтеза R10e**. МСВР, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 398.257; найдено: 399.2646 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.40-7.05 (m, 5H), 4.55-4.18 (m, 4H), 3.90-2.50 (m, 12H), 2.1 (m, 1H), 1.80-0.90 (m, 6H), 0.99 (d, 6H).

25 **Синтез R11a: 5-амино-3-[[[(3S,4S)-3-фтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он и 5-амино-3-[[[(3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он**  
и

30 **Синтез R11b: 5-амино-3-[[[(3R,4S)-3-фтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он и 5-амино-3-[[[(3S,4R)-3-фтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он**

Гидроксид натрия (216 мг, 2.5 экв., 5.4088 ммоль) растворяли в воде (0.4 мл) и добавляли к перемешиваемой смеси *трет*-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (470 мг, 2.1635 ммоль) и йодида триметилсульфония (1:1)

(2.5 экв., 5.4088 ммоль), растворенной в ацетонитриле (3 мл) и 2-метокси-2-метилпропане (3 мл). Затем смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Затем к этой смеси добавляли карбонат калия (598 мг, 2 экв., 4.327 ммоль) и соединение **Синтеза R4h** (649 мг, 1 экв., 2.163 ммоль) и перемешивали при 70 °С в течение 17 часов. Затем реакционную смесь упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент) и упаривали. Затем продукт снова очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, 48 % (ACN) изократический метод) и упаривали с получением:

- смеси *трет*-бутил (3S,4S)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил (3R,4R)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, и

- смеси *трет*-бутил (3S,4R)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил (3R,4S)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата.

Смесь *трет*-бутил (3S,4S)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил (3R,4R)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата подвергали реакции с использованием **Общей Методики 5** с получением соединений **Синтеза R11a**. МСВР, рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 352.1347; найдено: 353.1413 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.69 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.09 (dd, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.41 (ddd, 1H), 4.2/3.98 (d+d, 2H), 2.87/2.78 (m+m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.42/1.33 (m+m, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.2, 158.8, 151, 146.8, 139.2, 121.8, 120.1, 116.4, 92, 71.7, 51.6, 45.5, 40.8, 35.

Смесь *трет*-бутил (3S,4R)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил (3R,4S)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата подвергали реакции с

использованием **Общей Методики 5** с получением смеси соединений **Синтеза R11b**. МСВР, рассчитано для  $C_{16}H_{18}F_2N_4O_3$ : 352.1347; найдено: 353.1418 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.65 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.09 (dd, 2H),  
5 5.33 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38/3.75 (dd+d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 2.94/2.85 (td+dd, 2H),  
2.64 (m, 2H), 1.92 (br., 2H), 1.59/1.14 (td+dt, 2H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.3, 158.8, 151, 146.8, 139.3, 121.7,  
120.2, 116.4, 90.6, 70.5, 51.4, 46, 40.8, 32.2.

## 10        **ПРИМЕРЫ**

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

### 15        ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-хлорфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 1)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 1**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{40}ClN_5O_6$ : 637.2667; найдено: 638.2738 ((M+H)<sup>+</sup>  
20 форма).

### 25        ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(3-хлор-5-метоксифенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 2)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4b** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 2**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{42}ClN_5O_7$ : 667.2773; найдено: 668.286 (M+H)<sup>+</sup>  
форма).

### 30        ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-хлор-3-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 3)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4c** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

3. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{39}ClFN_5O_6$ : 655.2573; найдено: 678.2461 (M+Na)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фтор-3-метоксифенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 4)

10       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4d** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 4**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{42}FN_5O_7$ : 651.3068; найдено: 652.3146 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15       ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-6-оксо-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 5)

20       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 5**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{40}F_3N_5O_6$ : 671.2931; найдено: 672.2993 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25       ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-6-оксо-4-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 6)

30       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4f** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 6**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{40}F_3N_5O_7$ : 687.288; найдено: 688.2958 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

35       ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[(5-амино-6-оксо-4-феноксипиримидин-1-ил)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 7)

40       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4g** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 7**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{41}N_5O_6$ : 603.3057; найдено: 604.314 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 8)

5 Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 8**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{40}FN_5O_6$ : 621.2963; найдено: 622.3033 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-6-оксо-4-феноксипиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 9)

15 Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4g** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 9**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ : 639.2869; найдено: 662.2762 ((M+Na)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 10)

25 Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 10**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{38}F_3N_5O_6$ : 657.2774; найдено: 680.2659 ((M+Na)<sup>+</sup> форма).

30 ▪ 5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 11)

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 10** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения

**ПРИМЕРА 11.** МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{30}F_3N_5O_4$ : 557.225; найдено: 558.2314 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5     ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 12)**

10     Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 9** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 12**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ : 539.2344; найдено: 540.2406 (M+H)<sup>+</sup> форма).

15     ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-1-[[2-метилпиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(*3H*)-он (ПРИМЕР 13)**

20     Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 13**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ : 663.2781; найдено: 664.2849 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25     ▪ **гидрохлорид 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 14)**

30     Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 1** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 14**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$ : 537.2143; найдено: 538.2222 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 15)**

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 2** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 15**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_5$ : 567.2249; найдено: 568.232 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10

▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 16)**

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 3** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 16**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ : 555.2048; найдено: 556.2118 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20

▪ **гидрохлорид 5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 17)**

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 4** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 17**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_5$ : 551.2544; найдено: 552.2614 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ гидрохлорид 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 18)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 5** в качестве  
5 реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 18**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_4$ : 571.2407; найдено: 572.2466 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ гидрохлорид 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 19)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 6** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 19**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_5$ : 587.2355; найдено: 588.2414 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 20)

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 7** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением  
20 соединения **ПРИМЕРА 20**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{33}N_5O_4$ : 503.2533; найдено: 504.2602 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 21)

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 8** в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент).  
30 Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения **ПРИМЕРА 21**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{32}FN_5O_4$ : 521.2438; найдено: 522.2499 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 22)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 14** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 22**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{40}ClN_7O_5S$ : 753.25; найдено: 754.2583 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 23)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 15** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 23**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{42}ClN_7O_6S$ : 783.2606; найдено: 784.2664 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 24)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 16** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 24**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}ClFN_7O_5S$ : 771.2406; найдено: 772.2473 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 25)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 17** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 25**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{42}FN_7O_6S$ : 767.2902; найдено: 768.2968 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 26)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 18** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 26**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{40}F_3N_7O_5S$ : 787.2764; найдено: 788.284 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 27)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 19** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 27**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{40}F_3N_7O_6S$ : 803.2713; найдено: 804.27833 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(тиазол-4-карбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 28)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и тиазол-4-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 28**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{33}FN_6O_5S$ : 632.2217; найдено: 633.2285 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 29)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 29**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{34}BrFN_6O_5S$ : 724.1479; найдено: 725.1548 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(бензолсульфонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 30)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и бензолсульфонилхлорида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 30**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}FN_5O_6S$ : 661.2371; найдено: 662.2443 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(3-бромбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 31)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-бромбензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 31**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{35}BrFN_5O_5$ : 703.1805; найдено: 704.1875 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-метил-3-пиридил)бензоил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 32)**

20 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 31** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 32**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{41}FN_6O_5$ : 716.3123; найдено: 717.3189 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(5-бромпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 33)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 33**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{34}BrFN_6O_5$ : 704.1758; найдено: 705.1831 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(6'-метил[3,3'-бипиридин]-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 34)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 33** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 34**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{40}FN_7O_5$ : 717.3075; найдено: 718.3149 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 35)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 33** и фенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 35**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{39}FN_6O_5$ : 702.2966; найдено: 703.3035 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-бензоил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 36)**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и бензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 36**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}FN_5O_5$ : 625.27; найдено: 626.2775 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(1-метил-1*H*-индол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 37)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-метилиндол-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 37**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{39}FN_6O_5$ : 678.2966; найдено: 679.3032 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(1-метил-5-фенилпиррол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 38)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-метил-5-фенилпиррол-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 38**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{41}FN_6O_5$ : 704.3123; найдено: 705.3197 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(3-фтор-5-йодтиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 39)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и соединения **Синтеза R6a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 39**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{32}F_2IN_5O_5S$ : 775.1137; найдено: 776.1198 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-3-[(1-{{(3R,4R)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 40)**

20 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 39** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 40**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{38}F_2N_6O_5S$ : 740.2592; найдено: 741.2675 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({(4S)-1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 41)**

30 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 41**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{32}BrF_3N_6O_5S$ : 760.129; найдено: 761.139 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 42)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 29** и [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 42**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 791.2513; найдено: 792.258 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 43)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 29** и [6-(диметиламино)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 43**. МСВР, рассчитано для C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 766.3061; найдено: 767.3131 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 44)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 41** и (4-фторфенил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 44**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 776.2404; найдено: 777.2481 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 45)**

30 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 45**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 773.2607; найдено: 774.2668 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 46)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 20** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 46**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 719.289; найдено: 720.2948 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 47)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 47**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 737.2795; найдено: 738.2863 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 48)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 29** и (4-фторфенил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 48**. МСВР, рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 740.2592; найдено: 741.2661 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 49)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 49**. МСВР, рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 646.2374; найдено: 647.2452 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[(2-бромтиазол-5-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 50)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-бром-5-(бромметил)тиазола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 50**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{34}BrFN_6O_4S$ : 696.153; найдено: 697.1602 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 51)**

Используя **Общую Методику 10**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбальдегида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 51**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{40}FN_7O_4S$ : 709.2847; найдено: 710.2918 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{{(3R,4R)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 52)**

20 Используя **Общую Методику 10**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-фторбензальдегида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 52**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}F_2N_5O_4$ : 629.2814; найдено: 630.2878 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 53)**

30 Используя **Общую Методику 10**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбальдегида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 53**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{38}F_3N_7O_4S$ : 745.2658; найдено: 746.2726 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 54)**

Используя **Общую Методику 10**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-фторбензальдегида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 54**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{35}F_4N_5O_4$ : 665.2625; найдено: 666.2686 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-{{1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-этоксibenзоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 55)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-этоксibenзойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 55**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{40}FN_5O_6$ : 669.2963; найдено: 670.3033 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 56)**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 56**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{46}FN_7O_5$ : 723.3544; найдено: 724.3609 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{{5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]хиназолин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 57)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-оксо-3*H*-хиназолин-6-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 57**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{36}FN_7O_6$ : 693.2711; найдено: 694.2768 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-[(3R,4R)-4-[4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбонил]индолин-2,3-дион (ПРИМЕР 58)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2,3-диоксоиндолин-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 58**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{35}FN_6O_7$ : 694.2551; найдено: 695.2622 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[(5-бром-2-тиенил)сульфонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 59)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-бромтиофен-2-сульфонилхлорида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 59**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{33}BrFN_5O_6S_2$ : 745.1039; найдено: 15 746.1123 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **(3R,4R)-4-[4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N,3-дифенилпиперидин-1-карботиоамид (ПРИМЕР 60)**

20 Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и изотиоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 60**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_4S$ : 656.2581; найдено: 657.2656 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(2-бензил-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 61)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-бензил-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали 30 соединение **ПРИМЕРА 61**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{41}FN_6O_5S$ : 736.2843; найдено: 737.2903 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-[(пиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 62)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и гидрохлорида 3-(хлорметил)пиридина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 62**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{37}FN_6O_4$ : 612.286; найдено: 613.2922 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 63)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 63**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{36}FN_7O_4$ : 613.2813; найдено: 614.2890 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 64)**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метил-2-морфолинотиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 64**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{42}FN_7O_6S$ : 731.2902; найдено: 732.2964 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 65)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метил-2-пирролидин-1-илтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 65**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{42}FN_7O_5S$ : 715.2952; найдено: 716.3019 ((*M*+*H*)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-метил-2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 66)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 66**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}FN_6O_5S$ : 722.2687; найдено: 723.2770 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-бром-2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин-7-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 67)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-бром-2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин-7-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 67**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{35}BrFN_5O_7S$ : 767.1425; найдено: 768.1486 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 68)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 67** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 68**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{41}FN_6O_7S$ : 780.2742; найдено: 781.2803 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-бромфенил)сульфонил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 69)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-бромбензолсульфонилхлорида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 69**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{35}BrFN_5O_6S$ : 739.1475; найдено: 740.1540 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

30

▪ **этил 2-[(3R,4R)-4-[4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенил-1-пиперидил]-2-фенилацетат (ПРИМЕР 70)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и этил  
5 2-бром-2-фенилацетата в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 70**.  
МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ : 683.3119; найдено: 684.3224 и 684.3192  
((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[4(S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он, диастереоизомер 1 (ПРИМЕР 71)**

и

15 ▪ **5-амино-3-[[4(S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилциклобутанкарбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он, диастереоизомер 2 (ПРИМЕР 72)**

Использовали **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 3-фенилциклобутанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 71** и соединения **ПРИМЕРА 72**.

20 **ПРИМЕР 71**: МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{40}F_3N_5O_5$ : 715.2982; найдено: 716.3053 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

**ПРИМЕР 72**: МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{40}F_3N_5O_5$ : 715.2982; найдено: 716.3044 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 73)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2,2-диметилоксирана в качестве реагентов, получали соединения **ПРИМЕРА 73**.  
30 МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{40}FN_5O_5$ : 593.3013; найдено: 594.3078 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **2-[(3R,4R)-4-[4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенил-1-пиперидил]-N-метил-N-фенилацетамид (ПРИМЕР 74)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-бром-N-метил-N-фенилацетамида в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 74**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{41}FN_6O_5$ : 668.3123; найдено: 669.3199 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2,2-дифтор-2-фенилацетил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 75)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2,2-дифтор-2-фенилуксусной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 75**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_3N_5O_5$ : 675.2668; найдено: 676.274 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N,3-дифенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 76)**

20 Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и изоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 76**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ : 640.2809; найдено: 641.2878 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **(3R,4R)-4-[(4S)-4-[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N,3-дифенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 77)**

Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и изоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 77**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{35}F_3N_6O_5$ : 676.2621; найдено: 677.269 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-метил-N,3-дифенилпиперидин-1-карбоксами́д (ПРИМЕР 78)**

Соединение ПРИМЕРА 21 (150 мг, 0.2786 ммоль), N-метил-N-фенилкарбамоилхлорид (1.3 экв., 0.373 ммоль), N,N-диэтилэтанамин (2.0 экв., 0.5752 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем добавляли 5 мл изопропилового спирта, и затем продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения ПРИМЕРА 78. МСВР, рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 654.2966; найдено: 655.3051 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-бензил-3-фенилпиперидин-1-карбоксами́д (ПРИМЕР 79)**

Используя Общую Методику 7, исходя из соединения ПРИМЕРА 21 и изоцианатометилбензола в качестве реагентов, получали соединение ПРИМЕРА 79. МСВР, рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 654.2966; найдено: 655.3025 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **(3R,4R)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-N-(4-метоксифенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксами́д (ПРИМЕР 80)**

Используя Общую Методику 7, исходя из соединения ПРИМЕРА 21 и 1-изоцианато-4-метоксибензола в качестве реагентов, получали соединение ПРИМЕРА 80. МСВР, рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 670.2915; найдено: 671.299 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30 ▪ **(3R,4R)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенил-N-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксами́д (ПРИМЕР 81)**

Используя Общую Методику 7, исходя из соединения ПРИМЕРА 21 и 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензола в качестве реагентов, получали соединение

**ПРИМЕРА 81.** МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_4N_6O_5$ : 708.2683; найдено: 709.276 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-(2,4-диметоксифенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 82)**

10       Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-изоцианато-2,4-диметоксибензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 82**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{41}FN_6O_7$ : 700.3021; найдено: 701.3091 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15       ▪ **(3R,4R)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-N-(3-бромфенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 83)**

20       Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-бром-3-изоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 83**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}BrFN_6O_5$ : 718.1915; найдено: 719.1973 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25       ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-(4-фторфенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 84)**

30       Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-фтор-4-изоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 84**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}F_2N_6O_5$ : 658.2715; найдено: 659.2782 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

35       ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 85)**

40       Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 83** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 85**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{42}FN_7O_5$ : 731.3231; найдено: 732.3295 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенил-N-тиазол-2-илпиперидин-1-карбоксаид (ПРИМЕР 86)**

5 Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и тиазол-2-амина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 86**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{34}FN_7O_5S$ : 647.2326; найдено: 648.2396 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксаид (ПРИМЕР 87)**

15 Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1,3-бензотиазол-2-амина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 87**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}FN_7O_5S$ : 697.2483; найдено: 698.2558 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенил-N-[4-(трифторметил)тиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксаид (ПРИМЕР 88)**

25 Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-(трифторметил)тиазол-2-амина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 88**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{33}F_4N_7O_5S$ : 715.22; найдено: 716.2273 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-N-(2-фторфенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксаид (ПРИМЕР 89)**

Используя **Общую Методику 7**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-фтор-2-изоцианатобензола в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 89**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}F_2N_6O_5$ : 658.2715; найдено: 659.2779 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 90)**

Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2,2,2-трифторэтанамина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 90**. МСВР, рассчитано для  $C_{31}H_{34}F_4N_6O_5$ : 646.2527; найдено: 647.2617 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-метилпиридин-4-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 91)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-метилпиридин-4-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 91**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ : 640.2809; найдено: 641.28822 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 92)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-метилпиридин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 92**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ : 640.2809; найдено: 641.28802 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(6-метилпиридин-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 93)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 93**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ : 640.2809; найдено: 641.2876 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(4-метилпиридин-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 94)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метилпиридин-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 94**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ : 640.2809; найдено: 641.2868 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(2-бром-1-метил-1H-имидазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 95)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-бром-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 95**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{35}BrFN_7O_5$ : 707.1867; найдено: 708.1924 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3R,4R)-1-[1-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 96)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 95** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 96**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{41}FN_8O_5$ : 720.3184; найдено: 721.3253 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(2,6-диметилпиридин-4-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 97)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2,6-диметилпиридин-4-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 97**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{39}FN_6O_5$ : 654.2966; найдено: 654.2966 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-({1-[(3R,4R)-1-(3-бром-5-фторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 98)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕР 21** и 3-бром-5-фторбензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 98**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{34}BrF_2N_5O_5$ : 721.1711; найдено: 722.1787 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-фтор-5-йодтиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 99)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 18** и соединения **Синтеза R6a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 99**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{32}F_4IN_5O_5S$ : 825.1105; найдено: 826.12 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 100)**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 18** и 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 100**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{34}BrF_3N_6O_5S$ : 774.1447; найдено: 775.1515 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-фтор-5-(6-метил-3-пиридил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 101)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 99** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 101**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{38}F_4N_6O_5S$ : 790.256; найдено: 791.2615 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 102)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и  
5 изохинолин-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 102**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{37}FN_6O_5$ : 676.2809; найдено: 677.28794 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 103)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 41** и [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали  
15 соединение **ПРИМЕРА 103**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{35}F_6N_7O_5S$ : 827.2325; найдено: 828.2406 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-3-[[{(4*S*)-3,3-дифтор-1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-фтор-5-йодтиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 104)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и  
соединения **Синтеза R6a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 104**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{30}F_4IN_5O_5S$ : 811.0948; найдено: 812.1033 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 105)**

30 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 104** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 105**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{36}F_4N_6O_5S$ : 776.2404; найдено: 777.2477 (( $M+H$ )<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(4-бром-5-хлор-3-фтортиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 106)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и соединения **Синтеза R6b** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 106**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{31}BrClF_2N_5O_5S$ : 761.0886; найдено: 762.09571 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[(1-[(3R,4R)-1-[5-хлор-3-фтор-4-(6-метилпиперидин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 107)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 106** и (6-метил-3-пиперидил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 107**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{37}ClF_2N_6O_5S$ : 774.2203; найдено: 775.2268 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(3-фенилоксетан-3-ил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 108)**

*Стадия 1: трет-бутил 4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбоксилат*

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и трет-бутил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата в качестве реагентов, получали трет-бутил 4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбоксилат. МСВР, рассчитано для  $C_{21}H_{27}FN_4O_5$ : 434.1965; найдено: 435.2033 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.66 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.67 (brs., 2H), 3.93 (s, 2H), 3.66/3.05 (brd+br., 4H), 1.44/1.33 (td+brd., 4H), 1.39 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.1, 158.8, 154.3, 151, 146.8, 139.2, 121.7, 120.2, 116.4, 79, 69.4, 54.4, 39.8, 34.8, 28.6.

*Стадия 2: гидрохлорид 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она*

Используя **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил 4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-1-карбоксилата, получали гидрохлорид 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она. МСВР, рассчитано для  $C_{16}H_{19}FN_4O_3$ : 334.1441; найдено: 335.1508 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9.1/8.88 (m+m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.12/2.98 (m+m, 4H), 1.79/1.56 (m+m, 4H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 159.2, 153, 145.3, 122.8, 116.6, 53.9, 39.5, 31.4.

*Стадия 3: ПРИМЕР 108*

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 108**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{40}FN_5O_5$ : 653.3013; найдено: 654.308 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 109)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R10b** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 109**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ : 671.2919; найдено: 672.2981 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 110)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R10c** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 110**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ : 671.2919; найдено: 672.2996 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 111)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R10d** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 111**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{38}FN_5O_5$ : 591.2857; найдено: 592.2925 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(3-изопропилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 112)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4h** и соединения **Синтеза R10e** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 112**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{42}FN_5O_5$ : 619.317; найдено: 620.324 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 113)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4g** и соединения **Синтеза R10d** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 113**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{39}N_5O_5$ : 573.2951; найдено: 574.302 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 114)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4g** и соединения **Синтеза R10e** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 114**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{40}FN_5O_5$ : 653.3013; найдено: 654.3089 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-феноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 115)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтез R4g** и соединения **Синтеза R10c** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 115**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{40}FN_5O_5$ : 653.3013; найдено: 654.3086 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[3-(пиперидин-3-ил)бензоил]пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил]метил]пиримидин-4(3H)-он (ПРИМЕР 116)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-пиперидил)бензойной кислоты в качестве реагентов, *трет*-бутил 3-[3-[(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбонил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат получали в виде сырого продукта и непосредственно подвергали реакции с использованием **Общей Методики 5** с получением соединения **ПРИМЕРА 116**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{45}FN_6O_5$ : 708.3436; найдено: 709.35076 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

20

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[5-(6-метил-3-пиридил)-2-тиенил]сульфонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 117)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 59** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 117**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{39}FN_6O_6S_2$ : 758.2357; найдено: 759.2423 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[[5-(2-тиенил)-2-тиенил]сульфонил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 118)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 59** и 2-тиенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

118. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}FN_5O_6S_3$ : 749.1812; найдено: 750.1883 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 119)

10       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 12** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 119**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ : 755.2701; найдено: 756.27677 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15       ▪ 5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 120)

20       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 5-метил-1-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 120**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{38}F_3N_7O_5$ : 741.2886; найдено: 742.2948 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25       ▪ 5-амино-3-[(1-{{(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)бензоил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 121)

30       Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 98** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 121**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{40}F_2N_6O_5$ : 734.3028; найдено: 735.3104 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

35       ▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-[5-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он (ПРИМЕР 122)

40       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали

соединение ПРИМЕРА 122. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{34}F_4N_6O_5$ : 694.2527; найдено: 695.2593 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ 6-[(3R,4R)-4-(4-{5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6H)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-метилхиназолин-4(3H)-он (ПРИМЕР 123)

10       Используя Общую Методику 6, исходя из соединения ПРИМЕРА 21 и 3-метил-4-оксохиназолин-6-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение ПРИМЕРА 123. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{38}FN_7O_6$ : 707.2867; найдено: 708.2929 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15       ▪ 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-фтор-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 124)

20       Используя Общую Методику 11, исходя из соединения ПРИМЕРА 99 и [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение ПРИМЕРА 124. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{35}F_7N_6O_5S$ : 844.2278; найдено: 845.2348 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25       ▪ 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 125)

30       Используя Общую Методику 11, исходя из соединения ПРИМЕРА 100 и [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение ПРИМЕРА 125. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{37}F_6N_7O_5S$ : 841.2481; найдено: 842.255 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30       ▪ 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 126)

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 100** и [6-(диметиламино)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 126**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{43}F_3N_8O_5S$ : 816.3029; найдено: 817.3114 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-хлор-1-метилиндол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 127)**

10 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-хлор-1-метилиндол-2-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 127**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{38}ClFN_6O_5$ : 712.2576; найдено: 713.2653 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

15 ▪ **(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфеноксипиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенил-N-[2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид (ПРИМЕР 128)**

20 Используя **Общую Методику 8**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-(трифторметил)анилина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 128**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_4N_6O_5$ : 708.2683; найдено: 709.2756 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-дифторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 129)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3,5-дифторбензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 129**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{34}F_3N_5O_5$ : 661.2512; найдено: 662.2579 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 130)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3,5-дихлорбензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

130. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{34}Cl_2FN_5O_5$ : 693.1921; найдено: 694.1991 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ 5-амино-6-[4-(аминаметил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 131)

10       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

15       Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

20       Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

25       Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 131**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{44}N_8O_5S$ : 748.3156; найдено: 749.32279 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(1-фенилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 132)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 132**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{40}FN_5O_5$ : 665.3013; найдено: 666.3087 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиперидин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 133)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-хлорпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 133**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{34}ClFN_6O_5$ : 660.2263; найдено: 15 661.23313 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-фторпиперидин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 134)**

20 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-фторпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 134**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{34}F_2N_6O_5$ : 644.2559; найдено: 645.26271 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

25 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-ил]оксиметил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 135)**

Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4d** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 135**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{40}F_3N_5O_7$ : 687.288; найдено: 710.2764 ([M+Na]<sup>+</sup> форма).

▪ гидрохлорид [(4S)-4-[[5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-ил]оксиметил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-пиперидил]-[(3R,4R)-3-фенил-4-пиперидил]метанона (ПРИМЕР 136)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 135** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 136**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{32}F_3N_5O_5$ : 587.2355; найдено: 588.2426 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-6-оксо-4-(3-пиридилокси)пиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 137)

Используя **Общую Методику 4** исходя из соединения **Синтеза R4k** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 137**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{40}N_6O_6$ : 604.3009; найдено: 605.3079 ( $[M+H]^+$  форма).

15

▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(*о*-толил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 138)

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8f** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 138**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{42}FN_5O_5$ : 667.317; найдено: 668.3237 ( $[M+H]^+$  форма).

25

▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(2-метоксифенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 139)

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8g** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 139**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ : 683.3119; найдено: 684.3175 ( $[M+H]^+$  форма).

30

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 140)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8n** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 140**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}ClFN_5O_5$ : 687.2624; найдено: 688.2687 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-6-оксо-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 141)**

Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4e** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 141**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{38}F_5N_5O_6$ : 707.2742; найдено: 730.2632 ( $[M+Na]^+$  форма).

20 ▪ **гидрохлорид 5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 142)**

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 141** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 142**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{30}F_5N_5O_4$ : 607.2218; найдено: 608.2283 ( $[M+H]^+$  форма).

30 ▪ **5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 143)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 142** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 143**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}F_5N_7O_4$ : 713.2749; найдено: 714.2814 ( $[M+H]^+$  форма).

5       ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 144)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 142** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 144**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{36}F_5N_7O_4$ : 713.2749; найдено: 714.2813 ( $[M+H]^+$  форма).

10       ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-хлор-3-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 145)**

15       Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтез R4c** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 145**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{37}ClF_3N_5O_6$ : 691.2385; найдено: 714.2275 ( $[M+Na]^+$  форма).

20       ▪ **гидрохлорид 5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 146)**

25       Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 145** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 146**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_4$ : 591.186; найдено: 592.1923 ( $[M+H]^+$  форма).

30       ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 147)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 146** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 147**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_3N_7O_4$ : 697.2391; найдено: 698.2453 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-**[(3R,4R)**]-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 148)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 146** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 148**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_3N_7O_4$ : 697.2391; найдено: 698.2447 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-**[(3R,4R)**]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 149)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 149**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ : 693.2886; найдено: 694.2959 ( $[M+H]^+$  форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-**[(3R,4R)**]-1-[4-метил-2-(2-тиенил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 150)**

Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 29** и 2-тиенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 150**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{37}FN_6O_5S_2$ : 728.2251; найдено: 729.2313 ( $[M+H]^+$  форма).

25 ▪ **гидрохлорид 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-**[(3R,4R)**]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(3-пиридилокси)пиримидин-4-она (ПРИМЕР 151)**

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 137** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 151**. МСВР, рассчитано для  $C_{27}H_{32}N_6O_4$ : 504.2485; найдено: 505.2555 ( $[M+H]^+$  форма).

30

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[3-[3-(трифторметил)фенил]оксетан-3-ил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 152)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8h** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 152**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{39}F_4N_5O_5$ : 721.2888; найдено: 722.2945 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-фторфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 153)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8i** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 153**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ : 671.2919; найдено: 672.2976 ( $[M+H]^+$  форма).

20 ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 154)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 154**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ : 693.2886; найдено: 694.2949 ( $[M+H]^+$  форма).

30 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[3-(*n*-толил)оксетан-3-ил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 155)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8l** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

155. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{42}FN_5O_5$ : 667.317; найдено: 668.3237 ( $[M+H]^+$  форма).

5       ▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(4-метоксифенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 156)

10       Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8m** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 156**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ : 683.3119; найдено: 684.3186 ( $[M+H]^+$  форма).

15       ▪ 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 157)

20       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 5-метилпиридин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 157**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{35}F_3N_6O_5$ : 676.2621; найдено: 677.2682 ( $[M+H]^+$  форма).

25       ▪ 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклогексил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 158)

30       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-циклогексил-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 158**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{45}FN_6O_5S$ : 728.3156; найдено: 729.3221 ( $[M+H]^+$  форма).

35       ▪ 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]сульфонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 159)

40       Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 69** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение

**ПРИМЕРА 159.** МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{41}FN_6O_6S$ : 752.2792; найдено: 753.2871 ( $[M+H]^+$  форма).

5     ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 160)**

10     Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-хлор-4-(хлорметил)пиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 160**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{33}ClF_3N_7O_4$ : 683.2234; найдено: 684.2304 ( $[M+H]^+$  форма).

15     ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклопентил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 161)**

20     Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-циклопентил-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 161**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{43}FN_6O_5S$ : 714.3; найдено: 715.3061 ( $[M+H]^+$  форма).

25     ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-хлор-5-метилбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 162)**

30     Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 3-хлор-5-метилбензойной кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 162**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{37}ClFN_5O_5$ : 673.2467; найдено: 674.2543 ( $[M+H]^+$  форма).

35     ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(5-пиррол-1-илпиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 163)**

40     Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 5-пиррол-1-илпиридин-3-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 163**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{38}FN_7O_5$ : 691.2919; найдено: 692.3003 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 164)**

5 Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 4-хлор-6-(хлорметил)пиримидина, 5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(6-хлорпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он получали в виде сырого продукта и непосредственно подвергали реакции с (6-метил-3-пиридил)бороновой кислотой, используя **Общую Методику 11**, с получением соединения **ПРИМЕРА 164**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}F_3N_8O_4$ : 740.3046; найдено: 741.3119 ( $[M+H]^+$  форма).

15 ▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклобутил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 165)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-циклобутил-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 165**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{41}FN_6O_5S$ : 700.2843; найдено: 701.2913 ( $[M+H]^+$  форма).

20 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-хлорфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 166)**

25 Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4a** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 166**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{38}ClF_2N_5O_6$ : 673.2479; найдено: 696.2384 ( $[M+Na]^+$  форма).

▪ **5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 167)**

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 166** в качестве реагента, сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 мМ водный раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3\text{-MeCN}$ , градиент) и растворитель упаривали с получением соединения **ПРИМЕРА 167**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_4$ : 573.1954; найдено: 574.2028 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  форма).

10

▪ **5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 168)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 167** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 168**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_4$ : 679.2485; найдено: 680.2556 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  форма).

15

▪ **5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(3-пиридилокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 169)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 151** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 169**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ : 720.2842; найдено: 721.2914 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  форма).

20

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 170)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8j** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 170**. МСВР, рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{BrFN}_5\text{O}_5$ : 731.2119; найдено: 732.2182 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  форма).

30

▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-хлорфенил)оксетан-3-ил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 171)**

5       Используя **Общую Методику 6**, исходя из гидрохлорида 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]пиримидин-4-она и соединения **Синтеза R8k** в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 171**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}ClFN_5O_5$ : 687.2624; найдено: 688.2697 ( $[M+H]^+$  форма).

10

▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(3-пиперидил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 172)**

15       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-(1-*трет*-бутоксикарбонил-3-пиперидил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты, *трет*-бутил 3-[5-[(3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбонил]-4-метилтиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат получали в виде сырого продукта и непосредственно подвергали реакции с использованием **Общей Методики 5** с  
20       получением соединения **ПРИМЕРА 172**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{44}FN_7O_5S$ : 729.3109; найдено: 730.3178 ( $[M+H]^+$  форма).

25

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(3-хлор-5-метоксифенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 173)**

30       Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза 4b** и соединения **Синтеза 5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 173**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{40}ClF_2N_5O_7$ : 703.2584; найдено: 604.2122 ( $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$  форма).

▪ гидрохлорид 5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифеноксидифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 174)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 173** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 174**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{32}ClF_2N_5O_5$ : 603.206; найдено: 604.213 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ 5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифеноксидифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 175)

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 174** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 175**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ : 709.2591; найдено: 710.2668 ( $[M+H]^+$  форма).

15 ▪ 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфеноксидипиримидин-4-он (ПРИМЕР 176)

20 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 160** и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 176**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}F_3N_8O_4$ : 740.3046; найдено: 741.3102 ( $[M+H]^+$  форма).

25 ▪ 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[(2-фенилпиримидин-4-ил)метил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфеноксидипиримидин-4-он (ПРИМЕР 177)

30 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 160** и фенилбороновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 177**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{38}F_3N_7O_4$ : 725.2938; найдено: 726.3025 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифенокси)-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 178)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 174** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 178**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ : 709.2591; найдено: 710.2653 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 179)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 179**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{40}F_3N_7O_6S$ : 803.2713; найдено: 804.2772 ( $[M+H]^+$  форма).

20 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-хлор-3-метоксифенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 180)**

Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4m** и соединения **Синтеза 5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 180**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{40}ClF_2N_5O_7$ : 703.2584; найдено: 726.2469 ( $[M+Na]^+$  форма).

30 ▪ **гидрохлорид 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 181)**

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 180** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 181**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{32}ClF_2N_5O_5$ : 603.206; найдено: 604.2127 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 182)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 181** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 182**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ : 709.2591; найдено: 710.2659 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 183)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 181** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 183**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ : 709.2591; найдено: 710.2656 ( $[M+H]^+$  форма).

20 ▪ **5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 184)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 181** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 184**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{40}ClF_2N_7O_6S$ : 819.2418; найдено: 820.2483 ( $[M+H]^+$  форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[4-метил-2-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 185)**

30 Используя **Общую Методику 11**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 41** и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 185**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{37}F_6N_7O_5S$ : 841.2481; найдено: 842.2549 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **трет-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 186)**

5  
Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4n** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 186**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{45}F_2N_5O_7$ : 709.3287; найдено: 732.3172 ( $[M+Na]^+$  форма).

▪ **гидрохлорид 5-амино-6-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-3-[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-она (ПРИМЕР 187)**

15  
Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 186** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 187**. МСВР, рассчитано для  $C_{32}H_{37}F_2N_5O_5$ : 609.2763; найдено: 610.2834 ( $[M+H]^+$  форма).

20  
▪ **5-амино-6-(4-циклопропил-3-метоксифенокси)-3-[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 188)**

25  
Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 187** и 4-(хлорметил)-2-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 188**. МСВР, рассчитано для  $C_{38}H_{43}F_2N_7O_5$ : 715.3293; найдено: 716.3353 ( $[M+H]^+$  форма).

30  
▪ **5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 189)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 189**. МСВР, рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_3N_6O_5S$ : 736.2655; найдено: 737.2724 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 190)**

5 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 190**. МСВР, рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 772.2466; найдено: 773.2533 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

10 ▪ **5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 191)**

15 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и 4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 191**. МСВР, рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 730.2949; найдено: 731.3013 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

20 ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 192)**

25 Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 192**. МСВР, рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 766.2761; найдено: 767.2827 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(3SR,4RS)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат**

и

30 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(3RS,4SR)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 193)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединений **Синтеза R11b** и (3R,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты в

качестве реагентов, получали соединения **ПРИМЕРА 193**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ : 639.2869; найдено: 540.2411 и 540.2424 ( $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$  форма).

5           ▪ *трет*-бутил (3R,4R)-4-[(3SR,4SR)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат

и

10           *трет*-бутил (3R,4R)-4-[(3RS,4RS)-4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (**ПРИМЕР 194**)

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединений **Синтеза R11a** и (3R,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединения **ПРИМЕРА 194**. МСВР, рассчитано для  
15  $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ : 639.2869; найдено: 540.2403 и 540.2401 ( $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$  форма).

20           ▪ гидрохлорид 5-амино-3-[[[(3SR,4RS)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-она

и

25           гидрохлорид 5-амино-3-[[[(3RS,4SR)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-она (**ПРИМЕР 195**)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединений **ПРИМЕРА 193** в качестве реагента, получали соединения **ПРИМЕРА 195**. МСВР, рассчитано для  
30  $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ : 539.2344; найдено: 540.2407 и 540.2410 ( $[M+H]^+$  форма).

30           ▪ гидрохлорид 5-амино-3-[[[(3SR,4SR)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-она

и

**гидрохлорид 5-амино-3-[[[(3RS,4RS)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-она (ПРИМЕР 196)**

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединений **ПРИМЕРА 194** в качестве реагента, получали соединения **ПРИМЕРА 196**. МСВР, рассчитано для  $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ : 539.2344; найдено: 540.2399 и 540.2398 ( $[M+H]^+$  форма).

10 **5-амино-3-[[[(3SR,4RS)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он**

и

**5-амино-3-[[[(3RS,4SR)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 197)**

15 **Используя Общую Методику 6**, исходя из соединений **ПРИМЕРА 195** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединения **ПРИМЕРА 197**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ : 755.2701; найдено: 756.2764 и 756.2767 ( $[M+H]^+$  форма).

20 **5-амино-3-[[[(3SR,4SR)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он**

и

25 **5-амино-3-[[[(3RS,4RS)-3-фтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 198)**

**Используя Общую Методику 6**, исходя из соединений **ПРИМЕРА 196** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединения **ПРИМЕРА 198**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ :  
30 755.2701; найдено: 756.2769 и 756.2759 ( $[M+H]^+$  форма).

**5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 199)**

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 21** и гидрохлорида 4-метил-2-(1-метил-3-пиперидил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 199**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{46}FN_7O_5S$ : 743.3265; найдено: 744.3326 ( $[M+H]^+$  форма).

5

▪ **5-амино-6-[4-(гидроксиметил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 200)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4I** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-формилфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат получали в виде сырого продукта.

*Трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-формилфенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат подвергали реакции с использованием **Общей Методики 5** с получением гидрохлорида 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензальдегида, который подвергали реакции с 2-(хлорметил)-4-метилпиримидином, используя **Общую Методику 9**, с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензальдегида.

4-[5-Амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензальдегид (24 мг, 0.037 ммоль) и борогидрид натрия (1.4 мг, 1 экв.) растворяли в метаноле (3 мл) при к.т. в течение 20 часов. Остаток непосредственно вводили в систему препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент) и упаривали с получением соединения **ПРИМЕРА 200**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{41}N_7O_5$ : 639.3169; найдено: 640.3221 ( $[M+H]^+$  форма).

30

▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 201)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 201**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ : 663.2781; найдено: 664.2846 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 202)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 202**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ : 649.2625; найдено: 650.2687 ( $[M+H]^+$  форма).

15 ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиридазин-3-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 203)**

20 Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидробромида 3-(бромметил)пиридазина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 203**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ : 649.2625; найдено: 650.2687 ( $[M+H]^+$  форма).

25 ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиримидин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 204)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 204**. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ : 649.2625; найдено: 650.2706 ( $[M+H]^+$  форма).

30

▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 205)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-(хлорметил)-4-метилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 205**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ : 663.2781; найдено: 664.2844 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 206)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 2-(хлорметил)-4,6-диметилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 206**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_4$ : 677.2938; найдено: 678.302 ( $[M+H]^+$  форма).

▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(6-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 207)**

20 Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-6-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 207**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ : 663.2781; найдено: 664.2874 ( $[M+H]^+$  форма).

25 ▪ ***трет*-бутил (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат (ПРИМЕР 208)**

Использовали **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5b** в качестве реагентов, и энантиомеры разделяли с помощью хиральной хроматографии с получением соединения **ПРИМЕРА 208**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{38}F_2N_6O_6$ : 664.2821; найдено: 687.2704 ( $[M+Na]^+$  форма).

▪ гидрохлорид 4-[5-амино-1-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила (ПРИМЕР 209)

Используя **Общую Методику 5**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 208** в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 209**. МСВР, рассчитано для  $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4$ : 564.2297; найдено: 565.2355 ( $[M+H]^+$  форма).

10 ▪ 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 210)

Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 209** и 4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, 4-[5-амино-1-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил получали в виде сырого продукта и непосредственно подвергали реакции с использованием **Общей Методики 2** с получением соединения **ПРИМЕРА 210**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{42}F_2N_8O_5S$ : 784.2967; найдено: 785.3033 ( $[M+H]^+$  форма).

20

▪ 5-амино-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-1-(3-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 211)

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-3-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 211**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ : 663.2781; найдено: 664.2847 ( $[M+H]^+$  форма).

30

▪ 5-амино-3-[[**(4S)**]-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[**(3R,4R)**]-3-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он (ПРИМЕР 212)

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 11** и 4-(хлорметил)пиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

212. МСВР, рассчитано для  $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ : 649.2625; найдено: 650.2672 ( $[M+H]^+$  форма).

5       ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 213)**

10       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 213**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ : 679.273; найдено: 680.2784 ( $[M+H]^+$  форма).

15       ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиридазин-3-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 214)**

20       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидробромида 3-(бромметил)пиридазина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 214**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ : 679.273; найдено: 680.2781 ( $[M+H]^+$  форма).

25       ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-3-фенил-1-(пиридазин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 215)**

30       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидрохлорида 2-(хлорметил)пиридазина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 215**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ : 679.273; найдено: 680.2786 ( $[M+H]^+$  форма).

35       ▪ **5-амино-3-[[*(4S)*-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[[*(3R,4R)*]-1-[[4-метилпиридазин-2-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 216)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и 2-(хлорметил)-4-метилпиридазина в качестве реагентов, получали соединение

**ПРИМЕРА 216.** МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ : 693.2886; найдено: 694.2953 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

5       ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 217)**

10       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и 2-(хлорметил)-4,6-диметилпиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 217**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{40}F_3N_7O_5$ : 707.3043; найдено: 708.3094 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

15       ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(6-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 218)**

20       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-6-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 218**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ : 693.2886; найдено: 694.2942 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

25       ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(3-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 219)**

30       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-3-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 219**. МСВР, рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ : 693.2886; найдено: 694.2938 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

30       ▪ **5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифеноксипиримидин-4-он (ПРИМЕР 220)**

Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 136** и 4-(хлорметил)пиримидина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА**

220. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ : 679.273; найдено: 680.2795 ( $[M+H]^+$  форма).

5       ▪ **5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 221)**

10       Используя **Общую Методику 9**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 167** и гидрохлорида 2-(хлорметил)-5-метилпиразина в качестве реагентов, получали соединение **ПРИМЕРА 221**. МСВР, рассчитано для  $C_{34}H_{36}ClF_2N_7O_4$ : 679.2485; найдено: 680.2539 ( $[M+H]^+$  форма).

15       ▪ **5-амино-6-[4-(аминаметил)фенокси]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 222)**

20       Используя **Общую Методику 6**, исходя из соединения **ПРИМЕРА 209** и 3,5-дихлорбензойной кислоты в качестве реагентов, 4-[5-амино-1-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил получали в виде сырого продукта и непосредственно подвергали реакции с использованием **Общей Методики 2** с получением соединения **ПРИМЕРА 222**. МСВР, рассчитано для  $C_{36}H_{36}Cl_2F_2N_6O_5$ : 740.2092; найдено: 741.2176 ( $[M+H]^+$  форма).

25       ▪ ***трет*-бутил N-[[4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксифенил]метил]карбамат (ПРИМЕР 223)**

30       Соединение **ПРИМЕРА 210** (1.0 экв.), *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутилкарбонат (3.8 экв.) и гидрокарбонат натрия (5.0 экв.) растворяли в ТГФ и воде (1:1). Реакционную смесь перемешивали при к.т. до завершения превращения. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над  $MgSO_4$  и растворитель упаривали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Gemini-NX 5 мкм, 5 mM водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением соединения

**ПРИМЕРА 223.** МСВР, рассчитано для  $C_{45}H_{52}N_8O_7S$ : 848.368; найдено: 849.3732 ([M+H]<sup>+</sup> форма).

5       ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 224)**

10       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

15       Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

20       Используя **Общую Методику 9**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и **5-[5-(хлорметил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метилпиридина** в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

25       Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали **ПРИМЕР 224**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{44}N_8O_4S$ : 720.3206; найдено: 721.3275 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

30       ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 225)**

и

**5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 226)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и **5-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты** в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 225** и соединение **ПРИМЕРА 226**.

**ПРИМЕР 225:** МСВР, рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 637.3013; найдено: 638.3085 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

**ПРИМЕР 226:** МСВР, рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 671.2623; найдено: 672.2701 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 227)**

5 Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

10 Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

15 Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

20 Используя **Общую Методику 11**, исходя из 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и [6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

25 Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 227**.

МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{41}F_3N_8O_5S$ : 802.2873; найдено: 803.2939 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5       ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 228)**

10       Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

15       Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при 20       пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

20       Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

25       Используя **Общую Методику 11**, исходя из 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-бром-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и [6-(диметиламино)-3-пиридил]бороновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

30       Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-

ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 228**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{47}N_9O_5S$ : 777.3421; найдено: 778.3506 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5           ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-метил-3-пиридил)пиридин-3-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 229)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

20           Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и **5-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты** в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

Используя **Общую Методику 11**, исходя из 4-[5-амино-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и (6-метил-3-пиридил)бороновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-метил-3-пиридил)пиридин-3-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

30           Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-метил-3-пиридил)пиридин-3-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-

карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 229**. МСВР, рассчитано для  $C_{41}H_{44}N_8O_5$ : 728.3434; найдено: 729.3489 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

5           ▪ **5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 230)**

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтез R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор  $NH_4HCO_3$ -MeCN, градиент). Растворитель упаривали при пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

Используя **Общую Методику 6**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила и изохинолин-5-карбоновой кислоты в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 230**. МСВР, рассчитано для  $C_{39}H_{41}N_7O_5$ : 687.3169; найдено: 688.3237 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

▪ **5-амино-6-[4-(аминаметил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он (ПРИМЕР 231)**

*Стадия 1: 2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-карбальдегид*

5 2-Хлорпиримидин-4-карбальдегид (17.7 г, 124 ммоль), (6-метил-3-пиридил)бороновую кислоту (34 г, 248 ммоль, 2 экв.), бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (1.76 г, 0.02 экв., 2.48 ммоль) и карбонат цезия (80.9 г, 2 экв., 248 ммоль, 100 мас.%) растворяли в ТГФ (85 мл) и воде (85 мл). После перемешивания при 100 °С до завершения превращения, 10 фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу доводили до pH = 7 с помощью 1М HCl, затем экстрагировали с помощью ДХМ. Органические фазы объединяли и упаривали. Сырой продукт растворяли в 500 мл ДХМ, затем добавляли 105 г целита и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Затем продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием ДХМ и EtOAc в качестве элюентов, градиентный метод: 0-50 15 %, с получением 2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-карбальдегида. МСВР, рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 199.0746; найдено: 200.0813 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 10.03 (s, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 2.58 (s, 3H)

20 *Стадия 2: ПРИМЕР 231*

Используя **Общую Методику 4**, исходя из соединения **Синтеза R4j** и соединения **Синтеза R5a** в качестве реагентов, получали *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилат.

25 Использовали **Общую Методику 5**, исходя из *трет*-бутил (3R,4R)-4-[4-[[5-амино-4-(4-цианофенокси)-6-оксопиримидин-1-ил]метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбонил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата в качестве реагента, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ЖХ (на колонке C-18 Luna 10 мкм, 5 мМ водный раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-MeCN, градиент). Растворитель упаривали при 30 пониженном давлении с получением 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила.

Используя **Общую Методику 10**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-

4-ил]оксибензонитрила и 2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-карбальдегида (полученного, как описано для Стадии 1 выше) в качестве реагентов, получали 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрил.

Используя **Общую Методику 2**, исходя из 4-[5-амино-1-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-оксопиримидин-4-ил]оксибензонитрила в качестве реагента, получали соединение **ПРИМЕРА 231**. МСВР, рассчитано для  $C_{40}H_{45}N_9O_4$ : 715.3594; найдено: 716.3677 ((M+H)<sup>+</sup> форма).

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Активность USP7 измеряли, используя меченый родамином-110 по с-концу убиквитин в качестве субстрата (*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 ТСЕР 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 или 4 мкМ субстрата убиквитин-родамин-110 и планшеты считывали каждые 3 минуты в течение 21 минуты 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 процентах 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<sub>50</sub>), определяли, исходя из 11-

точечных кривых доза-эффект, в XL-Fit, используя 4-параметрическую логистическую модель 205 (сигмоидальная модель доза-ответ). Значения  $K_i$  определяли из значений  $IC_{50}$  в соответствии с Cer и др. *Nucleic Acids Res.* 2009, Jul 1; 37(WebServer issue): W441-W445.

5 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**

10 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 формаза, который имеет пурпурный цвет. Число жизнеспособных клеток пропорционально продуцированию солей формаза, а жизнеспособность клеток может быть определена количественно с помощью спектрофотометра по поглощающей способности раствора на длине волны 540 нм (Carmichael и др., 20 *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.

25 **Таблица 1:  $IC_{50}$  ингибирования USP7 и цитотоксичности для Z138 клеток**

ПРИМЕР	$K_i$ (M) USP7 FLINT	$IC_{50}$ (M) МТТ	ПРИМЕР	$K_i$ (M) USP7 FLINT	$IC_{50}$ (M) МТТ
1	1.03E-07	НТ	18	3.29E-07	НТ
2	1.91E-07	НТ	19	3.44E-07	НТ
3	1.25E-07	НТ	20	1.12E-07	НТ
4	1.15E-07	НТ	21	1.03E-07	НТ
5	2.99E-07	НТ	22	3.0E-09	4.0E-09

<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>	<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>
<b>6</b>	3.98E-07	НТ	<b>23</b>	7.46E-09	2.77E-09
<b>7</b>	1.37E-07	НТ	<b>24</b>	4.0E-09	9.9E-09
<b>8</b>	1.31E-07	НТ	<b>25</b>	2.9E-09	2.3E-09
<b>9</b>	8.25E-08	НТ	<b>26</b>	6.1E-09	2.0E-08
<b>10</b>	1.04E-07	НТ	<b>27</b>	8.8E-09	1.7E-08
<b>11</b>	9.94E-08	3.9E-07	<b>28</b>	6.41E-08	1.38E-07
<b>13</b>	2.33E-08	1.06E-08	<b>29</b>	7.1E-09	1.8E-09
<b>14</b>	1.15E-07	НТ	<b>30</b>	2.84E-08	9.1E-09
<b>15</b>	2.86E-07	НТ	<b>31</b>	9.15E-09	5.45E-09
<b>16</b>	2.32E-07	НТ	<b>32</b>	4.6E-09	НТ
<b>17</b>	1.16E-07	НТ	<b>33</b>	7.77E-09	2.55E-09
<b>34</b>	3.58E-09	1.1E-08	<b>66</b>	6.5E-09	4.5E-09
<b>35</b>	1.13E-08	5.0E-09	<b>67</b>	1.4E-08	2.78E-08
<b>36</b>	1.51E-08	8.93E-09	<b>68</b>	4.0E-09	6.67E-09
<b>37</b>	1.36E-08	6.66E-09	<b>69</b>	1.81E-08	2.17E-08
<b>38</b>	1.4E-08	1.1E-08	<b>70</b>	6.3E-08	3.4E-08
<b>39</b>	8.2E-09	1.3E-08	<b>71</b>	1.12E-07	НТ
<b>40</b>	4.19E-09	1.7E-09	<b>72</b>	2.35E-07	НТ
<b>41</b>	6.7E-09	2.5E-09	<b>73</b>	3.26E-07	НТ
<b>42</b>	4.1E-09	3.66E-09	<b>74</b>	7.8E-08	7.0E-08
<b>43</b>	6.42E-09	1.2E-09	<b>75</b>	3.9E-08	4.3E-08
<b>44</b>	1.81E-08	7.4E-09	<b>76</b>	1.7E-08	2.2E-08
<b>45</b>	3.6E-09	1.4E-09	<b>77</b>	3.7E-08	1.3E-08
<b>46</b>	2.9E-09	3.1E-09	<b>78</b>	5.8E-08	1.5E-08
<b>47</b>	2.2E-09	9.2E-10	<b>79</b>	1.21E-07	НТ
<b>48</b>	5.2E-09	3.0E-09	<b>80</b>	1.9E-08	6.2E-09
<b>49</b>	2.49E-08	3.1E-08	<b>81</b>	4.4E-08	5.1E-09
<b>50</b>	7.89E-09	6.17E-09	<b>82</b>	1.6E-08	НТ
<b>51</b>	2.6E-09	1.4E-09	<b>83</b>	4.2E-08	8.5E-09
<b>52</b>	1.3E-08	5.4E-09	<b>84</b>	2.1E-08	1.8E-08

<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>	<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>
<b>53</b>	6.6E-09	3.4E-09	<b>85</b>	9.9E-09	3.4E-08
<b>54</b>	1.3E-08	9.1E-09	<b>86</b>	5.8E-08	8.38E-07
<b>55</b>	1.5E-08	1.2E-08	<b>87</b>	8.8E-08	4.5E-08
<b>56</b>	1.6E-08	4.2E-08	<b>88</b>	1.87E-07	HT
<b>57</b>	5.1E-09	HT	<b>89</b>	2.0E-08	2.6E-08
<b>58</b>	6.51E-09	HT	<b>90</b>	3.45E-07	HT
<b>59</b>	3.58E-08	4.11E-08	<b>91</b>	1.3E-08	7.6E-08
<b>60</b>	7.59E-08	1.28E-07	<b>92</b>	4.9E-09	4.57E-08
<b>61</b>	7.9E-09	1.7E-08	<b>93</b>	5.1E-08	8.64E-08
<b>62</b>	1.4E-08	1.4E-08	<b>94</b>	3.0E-08	4.9E-08
<b>63</b>	1.24E-08	1.63E-08	<b>95</b>	2.1E-08	2.7E-08
<b>64</b>	6.4E-09	8.39E-09	<b>96</b>	7.21E-09	2.73E-08
<b>65</b>	4.2E-09	7.66E-09	<b>97</b>	9.8E-09	4.27E-08
<b>98</b>	3.05E-09	7.0E-09	<b>130</b>	1.83E-09	7.5E-09
<b>99</b>	5.6E-08	1.2E-07	<b>131</b>	6.4E-11	5.3E-09
<b>100</b>	2.4E-08	4.76E-08	<b>132</b>	3.54E-08	4.78E-08
<b>101</b>	1.1E-08	2.53E-08	<b>133</b>	1.52E-09	9.8E-09
<b>102</b>	4.1E-09	9.31E-09	<b>134</b>	3.7E-09	1.7E-08
<b>103</b>	6.4E-09	6.63E-09	<b>135</b>	2.06E-07	HT
<b>104</b>	1.5E-08	3.72E-08	<b>137</b>	2.26E-07	HT
<b>105</b>	2.6E-09	5.08E-09	<b>138</b>	4.5E-08	2.4E-08
<b>106</b>	1.5E-08	1.86E-08	<b>139</b>	1.9E-08	2.46E-08
<b>107</b>	3.3E-09	7.64E-09	<b>140</b>	1.2E-08	2.0E-08
<b>108</b>	6.3E-08	5.0E-08	<b>143</b>	4.2E-08	2.17E-07
<b>109</b>	6.5E-08	1.1E-08	<b>144</b>	2.2E-08	8.02E-08
<b>110</b>	1.82E-07	HT	<b>147</b>	1.9E-08	4.87E-08
<b>111</b>	3.12E-07	HT	<b>148</b>	7.5E-09	3.99E-08
<b>112</b>	2.03E-07	HT	<b>149</b>	1.4E-08	2.41E-08
<b>113</b>	3.06E-08	HT	<b>150</b>	2.19E-08	HT
<b>114</b>	6.6E-08	2.2E-08	<b>151</b>	2.14E-07	HT

<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>	<b>ПРИМЕР</b>	<b>Ki (M) USP7 FLINT</b>	<b>IC<sub>50</sub> (M) МТТ</b>
<b>115</b>	4.18E-07	НТ	<b>152</b>	8.2E-08	2.02E-07
<b>116</b>	8.0E-09	НТ	<b>153</b>	2.87E-08	6.2E-08
<b>117</b>	2.86E-08	2.76E-08	<b>154</b>	7.8E-09	1.14E-08
<b>118</b>	1.23E-07	НТ	<b>155</b>	9.7E-08	5.88E-07
<b>119</b>	1.53E-09	4.3E-09	<b>156</b>	1.4E-07	НТ
<b>120</b>	4.54E-08	4.13E-08	<b>157</b>	4.83E-09	5.18E-09
<b>121</b>	4.68E-09	6.4E-09	<b>158</b>	1.07E-08	5.24E-09
<b>122</b>	1.36E-08	2.3E-08	<b>159</b>	2.22E-08	8.18E-09
<b>123</b>	6.92E-09	4.32E-08	<b>160</b>	1.69E-08	6.47E-09
<b>124</b>	1.2E-08	3.15E-08	<b>161</b>	1.01E-08	3.63E-09
<b>125</b>	7.98E-09	2.66E-08	<b>162</b>	1.27E-08	3.72E-09
<b>126</b>	4.44E-09	2.95E-08	<b>163</b>	9.76E-09	1.41E-09
<b>127</b>	5.93E-09	2.04E-08	<b>164</b>	6.48E-09/ 5.16E-09	1.83E-09
<b>128</b>	3.86E-08	7.5E-08	<b>165</b>	9.33E-09	2.74E-09
<b>129</b>	2.87E-09	5.2E-09	<b>168</b>	3.85E-08	1.38E-08
<b>169</b>	3.47E-09	1.66E-08	<b>201</b>	2.39E-08	7.51E-09
<b>170</b>	7.85E-08	НТ	<b>202</b>	2.18E-08	1.17E-08
<b>171</b>	4.28E-08	3.14E-08	<b>203</b>	4.71E-08	3.3E-08
<b>172</b>	7.64E-09	3.85E-07	<b>204</b>	3.65E-08	2.69E-08
<b>175</b>	8.12E-08	2.65E-08	<b>205</b>	3.58E-08	2.35E-08
<b>176</b>	3.2E-09	1.52E-09	<b>206</b>	3.72E-08	2.05E-08
<b>177</b>	9.99E-09	2.32E-09	<b>207</b>	2.74E-08	1.18E-08
<b>178</b>	7.01E-08	3.18E-08	<b>210</b>	2.15E-10	1.85E-09
<b>179</b>	5.58E-09	1.34E-09	<b>211</b>	2.77E-08	2.49E-08
<b>182</b>	4.04E-08	9.95E-09	<b>212</b>	3.41E-08	2.14E-08
<b>183</b>	3.7E-08	9.5E-09	<b>213</b>	3.64E-08	1.56E-08
<b>184</b>	7.28E-09	3.96E-09	<b>214</b>	4.83E-08	3.13E-08
<b>185</b>	1.3E-08	7.65E-09	<b>215</b>	5.41E-08	2.46E-08
<b>188</b>	6.99E-08	6.9E-08	<b>216</b>	2.57E-08	1.91E-08
<b>189</b>	1.11E-08	6.34E-09	<b>217</b>	4.26E-08	2.31E-08

ПРИМЕР	Ki (M) USP7 FLINT	IC <sub>50</sub> (M) MTT	ПРИМЕР	Ki (M) USP7 FLINT	IC <sub>50</sub> (M) MTT
190	1.24E-08	6.82E-09	218	3.01E-08	1.15E-08
191	1.77E-08	2.01E-08	219	3.03E-08	2.34E-08
192	8.8E-09	8.48E-09	220	9.82E-08	НТ
197	1.4E-08	9.7E-09	221	3.55E-08	1.02E-08
198	1.07E-08	3.14E-09	222	5.58E-10	7.42E-08
199	9.23E-09	3.41E-08	223	4.2E-09	7.32E-08
200	3.0E-08	1.06E-07			

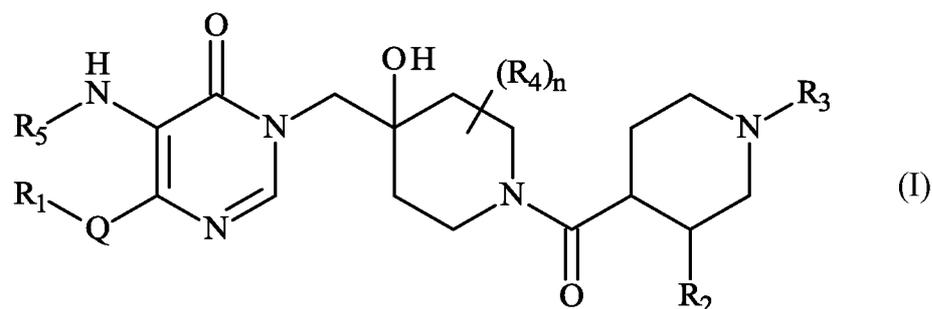
НТ: не тестировалось

**ПРИМЕР С: Фармацевтическая композиция: Таблетки**

5	Соединение, выбранное из Примеров 1 – 231, из расчета на 1000 таблеток, содержащих его в дозировке 5 мг	5 г
	Пшеничный крахмал	20 г
	Маисовый крахмал	20 г
	Лактоза	30 г
10	Стеарат магния	2 г
	Силикагель	1 г
	Гидроксипропилцеллюлоза	2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

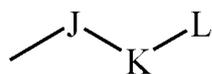
1. Соединение формулы (I):



5 где:

- ◆ Q представляет собой атом кислорода или атом серы,
- ◆ R<sub>1</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,

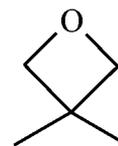
- ◆ R<sub>2</sub> представляет собой арильную группу или гетероарильную группу,
- ◆ R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную гидроксигруппу (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C(O)-R<sub>8</sub>, группу -C(O)-OR<sub>8</sub>, группу -C(O)-NH-R<sub>8</sub> или группу



- ◆ R<sub>4</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,
- ◆ R<sub>5</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,

- ◆ n означает целое число, равное 0, 1 или 2,

- ◆ J представляет собой группу -C(O)-, группу -CH(R<sub>6</sub>)-, группу -SO<sub>2</sub>-,



группу -C(X)-N(R<sub>7</sub>)-, группу -CH<sub>2</sub>-C(O)-N(R<sub>7</sub>)- или группу

- ◆ R<sub>6</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или группу -C(O)-OR<sub>8</sub>,

- ◆ R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,
  - ◆ R<sub>8</sub> представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу или линейную или разветвленную галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу,
  - ◆ K представляет собой связь или группу -C<sub>u1</sub>,
  - ◆ L представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C<sub>u2</sub> или группу -C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>u2</sub>,
  - ◆ X представляет собой атом кислорода или атом серы,
  - ◆ R<sub>9</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена,
  - ◆ C<sub>u1</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которая присоединена к группе J и к группе L,
  - ◆ C<sub>u2</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, при этом следует понимать, что:
    - "арил" означает фенильную, нафтильную или инданильную группу,
    - "гетероарил" означает любую моно- или конденсированную бициклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, содержащую по меньшей мере один ароматический фрагмент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
    - "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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, линейного или разветвленного (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-

$C_6$ )алкила,  $-Y_1-OR'$ ,  $-Y_1-NR'R''$ ,  $-Y_1-S(O)_m-R'$ , оксо,  $N$ -оксида (в соответствующих случаях), пентафторсульфида, нитро,  $-Y_1-CN$ ,  $-C(O)-R'$ ,  $-C(O)-OR'$ ,  $-O-C(O)-R'$ ,  $-Y_1-C(O)-NR'R''$ ,  $-Y_1-NR'-C(O)-R''$ ,  $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$ , галогена, циклопропила и пиридинила, который может быть замещен линейной или разветвленной ( $C_1-C_6$ )алкильной группой,

при этом следует понимать, что:

-  $Y_1$  представляет 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 гидроксид( $C_1-C_6$ )алкильную группу, линейную или разветвленную ( $C_1-C_6$ )алкоксид( $C_1-C_6$ )алкильную группу, формильную группу, фенильную группу, бензильную группу, циклопропильную группу, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранильную группу, или пара заместителей ( $R'$ ,  $R''$ ) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует неароматическое кольцо, состоящее из 4 - 7 кольцевых членов, которое может содержать в дополнение к атому азота второй гетероатом, выбранный из кислорода и азота, при этом следует понимать, что рассматриваемый второй атом азота 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  $Q$  представляет собой атом кислорода.

3. Соединение по пункту 1, где  $R_1$  представляет собой арильную группу или гетероарильную группу.

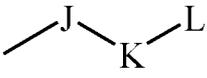
4. Соединение по пункту 3, где  $R_1$  представляет собой фенильную группу или пиридиновую группу.

5. Соединение по пункту 1, где  $R_2$  представляет собой арильную группу.

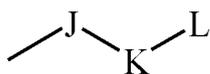
5

6. Соединение по пункту 5, где  $R_2$  представляет собой фенильную группу.

10 7. Соединение по пункту 1, где  $R_3$  представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную гидроксипропильную группу, группу  $-C(O)-$

$OR_8$ , группу  $-C(O)-NH-R_8$  или группу  .

8. Соединение по пункту 7, где  $R_3$  представляет собой группу



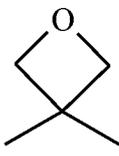
15

9. Соединение по пункту 1, где  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом фтора.

10. Соединение по пункту 1, где  $R_5$  представляет собой атом водорода.

20

11. Соединение по пункту 1, где J представляет собой группу  $-C(O)-$ , группу  $-CH_2-$ , группу  $-CH[C(O)-O-CH_2-CH_3]-$ , группу  $-SO_2-$ , группу  $-CH_2-C(O)-$

$N(R_7)-$ , группу  $-C(X)-N(R_7)-$  или группу  .

25

12. Соединение по пункту 11, где J представляет собой группу  $-C(O)-$ , группу  $-CH_2-$ , группу  $-SO_2-$  или группу  $-C(O)-NH-$ .

13. Соединение по пункту 1, где K представляет собой связь или группу  $-Cu_1-$ , выбранную из фенильной группы, пиррольной группы, тиофенильной

группы, тиазолильной группы, оксазолильной группы, имидазолильной группы, пиразолильной группы, пиридилильной группы, пиримидинильной группы, дигидротиенодиоксинильной группы, циклопропильной группы или циклобутильной группы.

5

**14.** Соединение по пункту 1, где L представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, группу -C<sub>u</sub><sub>2</sub>, группу -CH<sub>2</sub>-C<sub>u</sub><sub>2</sub> или группу -CF<sub>2</sub>-C<sub>u</sub><sub>2</sub>.

10

**15.** Соединение по пункту 1, где C<sub>u</sub><sub>2</sub> представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, которые замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, линейного или разветвленного галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -Y<sub>1</sub>-OR', -Y<sub>1</sub>-NR'R'', оксо, галогена, где R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, или пара заместителей (R', R'') вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует 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 второй атом азота может быть замещен линейной или разветвленной (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группой.

15

20

25

30

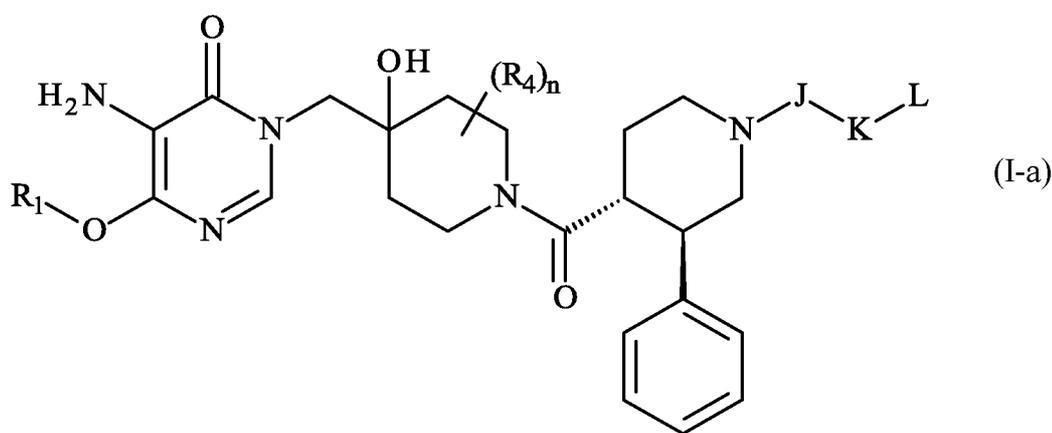
**16.** Соединение по пункту 14 или пункту 15, где C<sub>u</sub><sub>2</sub> представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидинильную группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиридилильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, индолильную группу, дигидроиндолильную группу, изохинолинильную группу, дигидротиенодиоксинильную группу, бензотиазолильную группу или хиназолинонильную группу.

**17.** Соединение по пункту 1, где K представляет собой фенильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу,

оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, пиридиновую группу, пиримидиновую группу, дигидротиенодиоксиновую группу, циклопропильную группу или циклобутильную группу, и L представляет собой циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, пиперидиновую группу, тетрагидропиранильную группу, фенильную группу, бензильную группу, пирролильную группу, тиенильную группу или пиридиновую группу.

18. Соединение по пункту 1, где K представляет собой связь, и L представляет собой фенильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, пиридиновую группу, пиразолильную группу, пиримидиновую группу, пиридазиновую группу, индолильную группу, дигидроиндолильную группу, изохинолильную группу, дигидротиенодиоксиновую группу, бензотиазолильную группу или хиназолинонильную группу.

19. Соединение по пункту 1, которое представляет собой соединение формулы (I-a):



20 где R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, J, K, L и n являются такими, как определено в пункте 1.

20. Соединение по пункту 1, которое представляет собой:  
- 5-амино-3-{[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3H)-он;

- 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-6-(3-хлор-5-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(бензолсульфонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-бромбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-бромпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(6'-метил[3,3'-бипиридин]-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-(5-фенилпиридин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-бензоил-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(1-метил-1*H*-индол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-фтор-5-йодтиофен-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[(1-{{(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-({(4*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-[6-(диметиламино)пиридин-3-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-3-[(4-гидрокси-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-фторфенил)-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-бромтиазол-5-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил}метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-ил}метил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-{{(3*R*,4*R*)-1-[(2-фторфенил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидрокси)пиперидин-4-ил}метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-этоксibenзоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси)пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-бензил-4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси)пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-3-фенил-1-[(пиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 30 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-метил-2-фенил-1,3-тиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидротиено[3,4-*b*][1,4]диоксин-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидрокси)пиперидин-1-карбонил)-*N*-(4-метоксифенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидрокси)пиперидин-1-карбонил)-3-фенил-*N*-[3-
- 15 (трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид;
- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидрокси)пиперидин-1-карбонил)-*N*-(3-бромфенил)-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- (3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1-
- 20 ил]метил]-4-гидрокси)пиперидин-1-карбонил]-*N*-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]-3-фенилпиперидин-1-карбоксамид;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 25 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[(4-гидрокси-1-{(3*R*,4*R*)-1-[1-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-имидазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил)метил]пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,6-диметилпиридин-4-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси)пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-
- 30 фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-бром-5-фторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси)пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-({4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(изохинолин-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5 - 5-амино-3-({(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-метил-2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-5-карбонил}-3-фенилпиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-ил} метил)-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил}-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил}-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 10 - 5-амино-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[5-хлор-3-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)тиофен-2-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 5-амино-3-{{(4*S*)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил} пиперидин-4-ил]метил}-6-феноксипиримидин-4(3*H*)-он;
- 15 - 5-амино-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-фтор-5-(6-метилпиридин-3-ил)бензоил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4(3*H*)-он;
- 6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{{5-амино-4-(4-фторфенокси)-6-оксопиримидин-1(6*H*)-ил]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-3-фенилпиперидин-1-карбонил]-3-метилхиназолин-4(3*H*)-он;
- 20 - 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-метил-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-хлор-1-метилендол-2-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-дифторбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

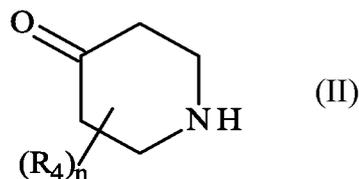
- 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-хлорпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-фторпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-хлор-3-фторфенокси)-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-3-[[4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(5-метилпиридин-3-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклогексил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-метил-3-пиридил)фенил]сульфонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-3-[[4S)-1-[(3R,4R)-1-[(2-хлорпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклопентил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-хлор-5-метилбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-(4-фторфенокси)-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(5-пиррол-1-илпиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-циклобутил-4-метилтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(3-пиридилокси)пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-метил-3-пиридил)пиримидин-4-ил]метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-[(2-фенилпиримидин-4-ил)метил]пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фтор-3-метоксифенокси)пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(2-метилпиримидин-4-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-6-(4-хлор-3-метоксифенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;

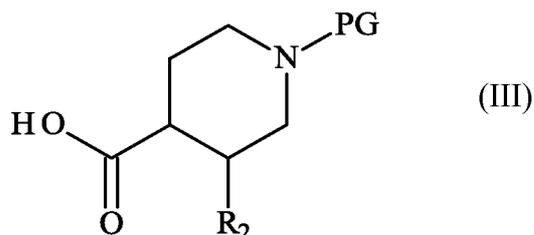
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-[6-метил-5-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5 - 5-амино-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-дифторциклобутил)-4-метилтиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 10 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-(4-метил-2-тетрагидропиран-4-илтиазол-5-карбонил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 15 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(6-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 20 - 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[4-метил-2-(6-метил-3-пиридил)тиазол-5-карбонил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;
- 25 - 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(3-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 5-амино-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-3-фенил-1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]-6-(4-фторфенокси)пиримидин-4-он;
- 30 - 5-амино-6-(4-хлорфенокси)-3-[[[(4S)-3,3-дифтор-4-гидрокси-1-[(3R,4R)-1-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он;

- 5-амино-6-[4-(аминометил)фенокси]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-дихлорбензоил)-3-фенилпиперидин-4-карбонил]-3,3-дифтор-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]пиримидин-4-он.

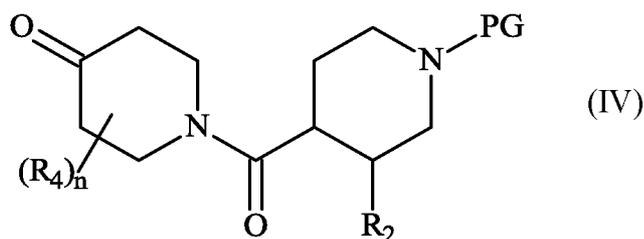
5        **21.** Способ получения соединения формулы (I) по пункту 1, отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II):



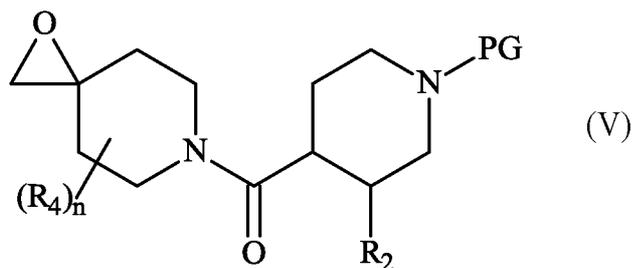
10        где R<sub>4</sub> и n являются такими, как определено для формулы (I), которое подвергают сочетанию с соединением формулы (III):



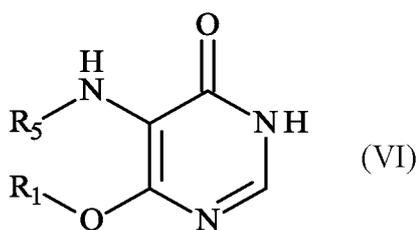
      где R<sub>2</sub> является таким, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу аминной функции, с получением соединения формулы (IV):



15        где R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, n и PG являются такими, как определено выше, соединение формулы (IV) далее превращают в эпоксидное соединение формулы (V):

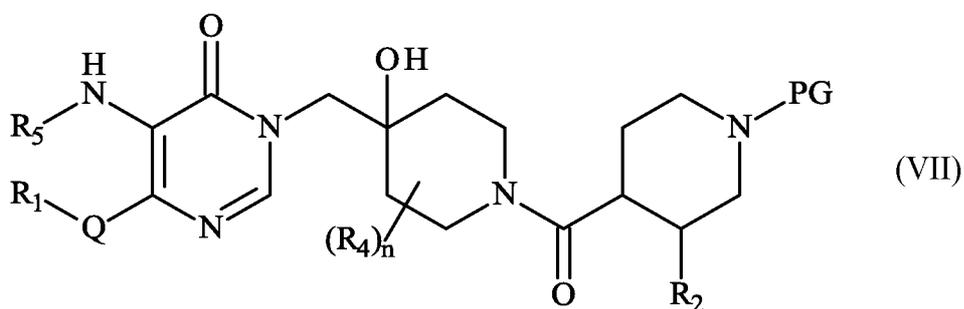


где  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $n$  и  $PG$  являются такими, как определено выше,  
соединение формулы (V) далее подвергают сочетанию с соединением  
формулы (VI):



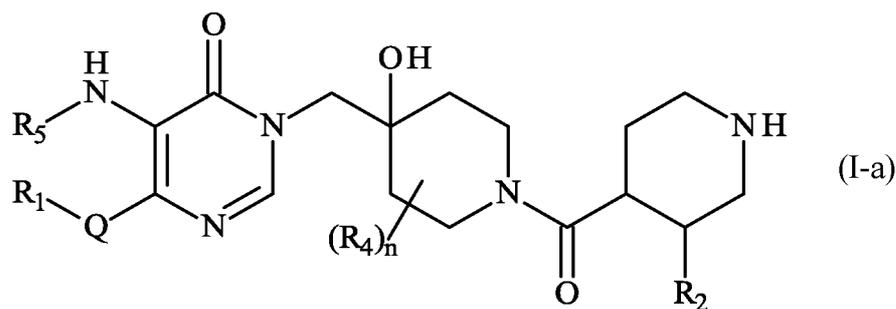
5

где  $R_1$ ,  $R_5$  и  $Q$  являются такими, как определено для формулы (I),  
с получением соединения формулы (VII):

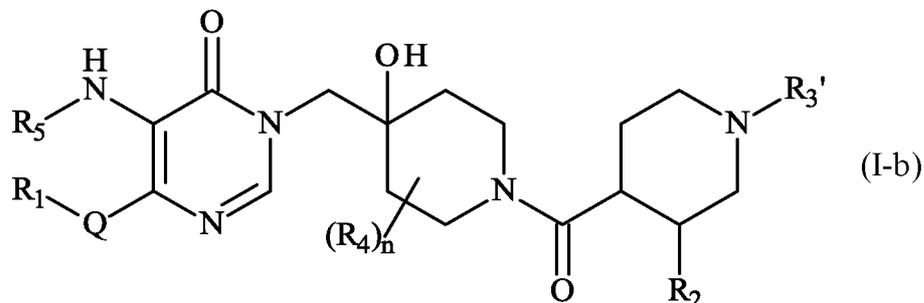


10

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$ ,  $n$  и  $PG$  являются такими, как определено выше,  
соединение формулы (VII) подвергают реакции удаления защитной группы  
 $PG$  с получением соединения формулы (I-a), частного случая соединения  
формулы (I):



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$  и  $n$  являются такими, как определено выше, соединение формулы (I-a), частный случай соединения формулы (I), далее подвергают реакции замещения по атому азота пиперидина с получением соединения формулы (I-b):



5

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $Q$  и  $n$  являются такими, как определено выше, и  $R_3'$  представляет собой линейную или разветвленную ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, линейную или разветвленную галоген( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, линейную или разветвленную гидрокс( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, группу  $-C(O)-R_8$ , группу

10  $-C(O)-OR_8$ , группу  $-C(O)-NH-R_8$  или группу ,

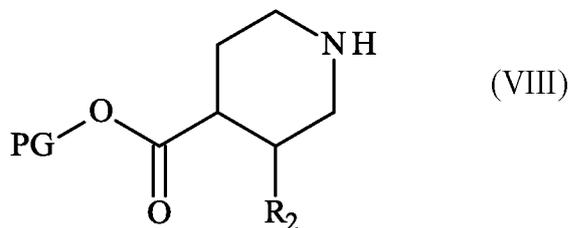
каждое из соединения формулы (I-a) и соединения формулы (I-b), которые составляют всю совокупность соединений формулы (I), затем можно очистить в соответствии с обычными методиками разделения, превратить, при необходимости, в его соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием и необязательно разделить на его изомеры в соответствии с обычными методиками разделения,

15

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

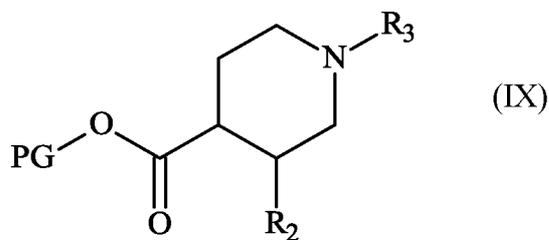
20

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



5 где  $R_2$  является таким, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу функции карбоновой кислоты,

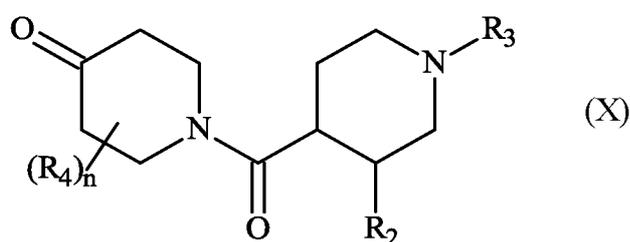
которое подвергают реакции замещения по атому азота пиперидина с получением соединения формулы (IX):



10 где  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено для формулы (I), и PG представляет собой защитную группу функции карбоновой кислоты,

соединение формулы (IX), после реакции удаления защитной группы PG, далее подвергают сочетанию с соединением формулы (II),

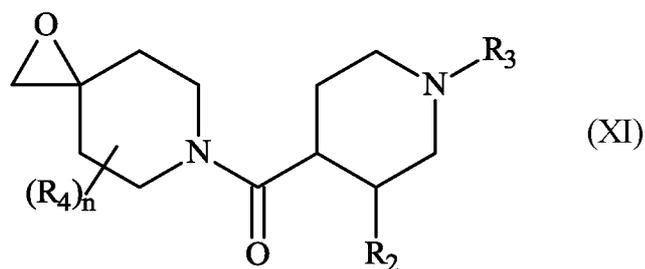
с получением соединения формулы (X):



15

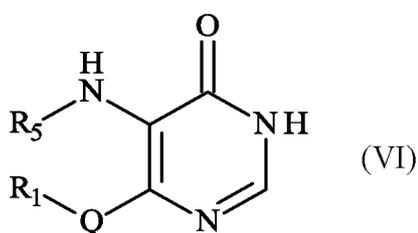
где  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  являются такими, как определено выше,

соединение формулы (X) далее превращают в эпоксидное соединение формулы (XI):



где  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  являются такими, как определено выше,

5 соединение формулы (XI) далее подвергают сочетанию с соединением формулы (VI):



где  $R_1$ ,  $R_5$  и  $Q$  являются такими, как определено для формулы (I),

с получением соединения формулы (I), которое можно очистить в  
10 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  
15 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.

20 **23.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 20 или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

**24.** Фармацевтическая композиция по пункту 23 для применения в качестве проапоптотических и/или антипролиферативных средств.

5 **25.** Фармацевтическая композиция по пункту 24 для применения для лечения злокачественных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

10 **26.** Фармацевтическая композиция по пункту 25 для применения для лечения рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы и матки, хронического лимфоидного лейкоза, рака ободочной кишки, пищевода и печени, лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных заболеваний крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легкого.

15 **27.** Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 20, 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.

20 **28.** Комбинация соединения формулы (I) по любому из пунктов 1 - 20 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.

25 **29.** Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по пункту 28 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

**30.** Комбинация по пункту 28 для применения для лечения злокачественных новообразований.

5 **31.** Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1 - 20 для применения для лечения злокачественных заболеваний, требующих проведения радиотерапии.