



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123794** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**C07D 487/04** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)

A61P 35/00

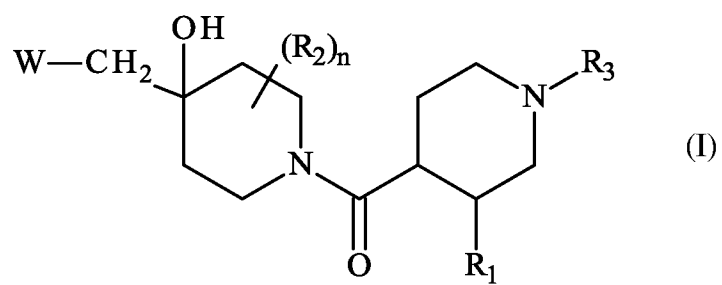
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	a 2019 00217	(72) Винахідник(и):	Котші Андраш (HU), Вебер Чаба (HU), Вашаш Аттіла (HU), Мольнар Балаж (HU), Кішш Арпад (HU), Маціаш Альба (GB), Мюррей Джеймс Брук (GB), Левковіч Елоді (FR), Генесте Олів'є (FR), Шанрійон Майя (FR), Демерль Дідьє (FR)
(22) Дата подання заявки:	09.06.2017	(73) Володілець (володільці):	ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France (FR), ВЕРНАЛІС (АР ЕНД ДІ) ЛІМІТЕД, 100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Berkshire, WINNERSH Berkshire RG41 5RD, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	03.06.2021	(74) Представник:	Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1655392	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/030218 A1 WO 2008/108957 A2
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.06.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2019, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	02.06.2021, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2017/064067, 09.06.2017		

(54) НОВІ ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНІЛУ, СПОСІБ ЇХНЬОГО ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ**(57)** Реферат:

Сполуки формули (I):

UA 123794 C2



де R_1 , R_2 , R_3 , n та W є такими, як визначено у описі.
Медикаменти.

Даний винахід стосується нових похідних піперидинілу, способу їхнього отримання та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Сполуки за даним винаходом є новими і мають дуже цінні фармакологічні характеристики у галузі апоптозу та онкології.

Убіквітінація є процесом контролю основних клітинних функцій, таких як обмін білка та гомеостаз, активація і локалізація білка. Убіквітин є поліпептидом, що складається з 76 амінокислот, який ковалентно приєднується до пострасляційно модифікованих білкових субстратів через ізопептидний зв'язок. Ферменти, що розщеплюють убіквітин (DUB), представляють собою в більшості цистеїнові протеази, які розщеплюють зв'язок убіквітин-убіквітин або зв'язок убіквітин-білок в Cter-гліцині убіквітіну. Приблизно 100 DUB регулюють тисячі убіквінованих білків, а потім спостерігається деяка надмірність регуляції де-убіквінованих субстратів.

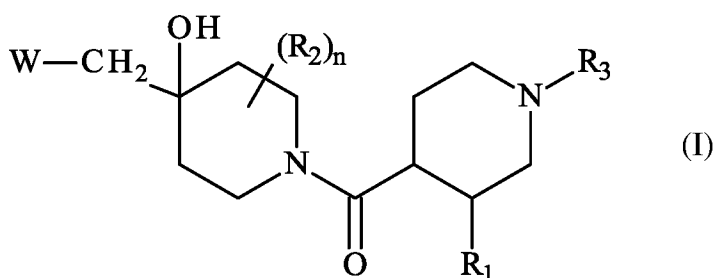
Дисрегуляція DUB була пов'язана з декількома захворюваннями, такими як нейродегенеративні та інфекційні захворювання (Edelman et al., Expert Rev. Mol. Med. 2011, 13, 1-17) та людські злоякісні новоутворення (Pal et al., Cancer Res. 2014, 74, 4955-4966). Відповідно, надлишкова експресія ферментів DUB або підвищення їхньої активності були пов'язані з численними типами раку (Luise et al., Plos One 2011, 6, e15891; Rolan et al., Mol. Carcinog. 2006, 45, 260-269) та поганим прогнозом.

Убіквітин-специфічна протеаза 7 (USP7), також відома як пов'язана з вірусом Герпесу убіквітин-специфічна протеаза (HAUSP), належить до сімейства, що деубеквітинізує. Як повідомлялося, USP7 стабілізує численні онкогени, задіяні у виживанні та проліферації через розвиток клітинного циклу, апоптоз, відновлення ДНК, реплікацію ДНК та регуляцію епігенетичного фактору (Nicholson et al., Cell Biochem. Biophys. 2011, 60, 61-68). Додатково, USP7, як було показано, регулює імунну відповідь завдяки запаленню та модуляції Treg (Van Loosdregt et al., Immunity 2013, 39, 259-27; Collieran et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110, 618-623). USP7 була також задіяна в інших патологічних станах, таких як затримка нервово-психологічного розвитку (Hao et al., Mol. Cell 2015, 59, 956-969) та вірусна інфекція (Holowaty et al., Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 731-732).

Надлишкова експресія USP7 була пов'язана з пізніми стадіями раку та поганим прогнозом у легенях, нейробластомою, мієломою, простатою, раком товстого кишечника та молочної залози. Хоча деякі інгібітори були опубліковані у літературі, більшість з них не селективні та, на сьогодні, жодні інгібітори USP7 не надійшли до клінічних випробувань (Kemp et al., Progress in Medicinal Chemistry 2016, 55, 149-192). Тому існує терапевтична потреба у таких сполуках, що інгібують активність білка USP7.

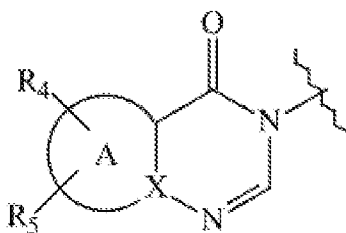
Додатково до того, що вони є новими, сполуки за даним винаходом мають проапоптотичні та/або антипроліферативні властивості, що надає змогу використовувати їх у патологіях, що включають дефект апоптозу, таких, як, наприклад, у лікуванні раку та імунних та автоімунних захворювань.

Даний винахід стосується зокрема сполук формули (I):



де:

- R₁ являє собою арильну групу або гетероарильну групу,
- R₂ являє собою атом водню або атом галогену,
- R₃ являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, нерозгалужений або розгалужений гало(C₁-C₆)алкіл, -C(O)-R₈ групу, -C(O)-OR₈ групу,
- n являє собою ціле число, що дорівнює 0, 1 або 2,



- W являє собою групу , де:

- A являє собою гетероарильний цикл,

- X являє собою атом вуглецю або атом азоту,

5 - R₄ являє собою атом водню, атом галогену, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, -Y₁-NR₆R₇ групу, -Y₁-OR₆ групу, нерозгалужену або розгалужену гало(C₁-C₆)алкільну групу, оксо групу, -Y₁-Cy₁ групу, -Cy₁-R₇ групу, -Cy₁-OR₇ групу, або -Y₁-NR₆-C(O)-R₇ групу,

10 - R₅ являє собою атом водню, атом галогену, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, ціано групу, або -гідрокси(C₁-C₆)алкільну групу,

- R₆ являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або -Y₂-Si[(C₁-C₄)алкіл]₃ групу,

- R₇ являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або -Y₂-Cy₂ групу,

15 - Y₁ та Y₂ один незалежно від іншого являють собою зв'язок або нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₄)алкіленову групу,

- R₈ являє собою атом водню або нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

- Cy₁ та Cy₂ один незалежно від іншого, являють собою циклоалкільну групу, гетероциклоалкільну групу, арильну групу, або гетероарильну групу,

20 зрозуміло, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну або інданільну групу,

- "гетероарил" означає будь-яку моно- або конденсовану біциклічну групу, що складається з від 5 до 10 елементів кільця, які мають щонайменше один ароматичний фрагмент та що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту,

25 - "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або конденсовану біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 7 елементів кільця,

- "гетероциклоалкіл" означає будь-яку неароматичну моно- або конденсовану біциклічну групу, що містить від 3 до 10 елементів кільця, та що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту,

30 можливим є те, щоб арильні, гетероарильні, циклоалкільні та гетероциклоалкільні групи, визначені таким чином, були заміщені від 1 до 4 групами, вибраними з нерозгалуженого або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, нерозгалуженого або розгалуженого (C₂-C₆)алкенілу, нерозгалуженого або розгалуженого (C₂-C₆)алкінілу, нерозгалуженого або розгалуженого гало(C₁-C₆)алкілу, -Y₁-OR', -Y₁-NR'R'', -Y₁-S(O)_m-R', оксо (або N-оксиду, якщо прийнятно), нітро, 35 ціано, -C(O)-R', -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -Y₁-NR'-C(O)-R'', -Y₁-NR'-C(O)-OR'', галогену, циклопропілу, та піридинілу, які можуть бути заміщені нерозгалуженою або розгалуженою (C₁-C₆)алкільною групою,

зрозуміло, що R' та R'', один незалежно від іншого, являють собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкокси групу, нерозгалужений або розгалужений гало(C₁-C₆)алкіл, нерозгалужену або розгалужену гідрокси(C₁-C₆)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкільну групу, фенільну групу, циклопропілметильну групу, тетрагідропіранільну групу,

40 або замісники пари (R', R'') утворюють разом з атомом азоту, на якому вони розташовані, неароматичний цикл, що складається з від 5 до 7 елементів циклу, що може містити додатково до атому азоту другий гетероатом, вибраний з кисню та азоту, зрозуміло, що атом азоту, що розглядається, може бути заміщений від 1 до 2 груп, що являють собою атом водню, або нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

та зрозуміло, що m являє собою ціле число, що дорівнює 0, 1 та 2,

50 їхні енантіомери, діастереомери та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Серед фармацевтично прийнятих кислот можна зазначити, без будь-яких обмежень, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфонову кислоту, оцтову

кислоту, трифторооцтову кислоту, молочну кислоту, піровиноградну кислоту, малонову кислоту, янтарну кислоту, глутарову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, щавлеву кислоту, метансульфонову кислоту, камфорну кислоту тощо.

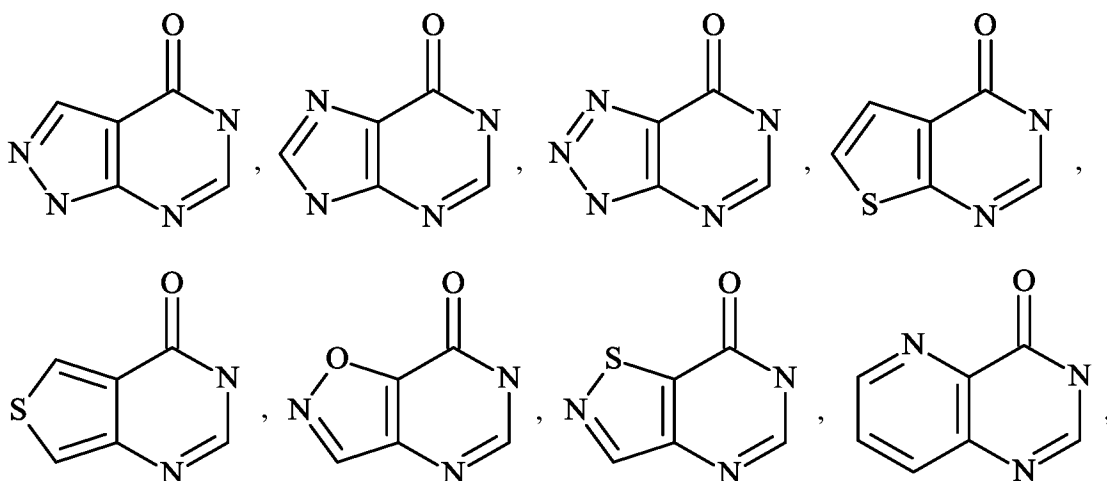
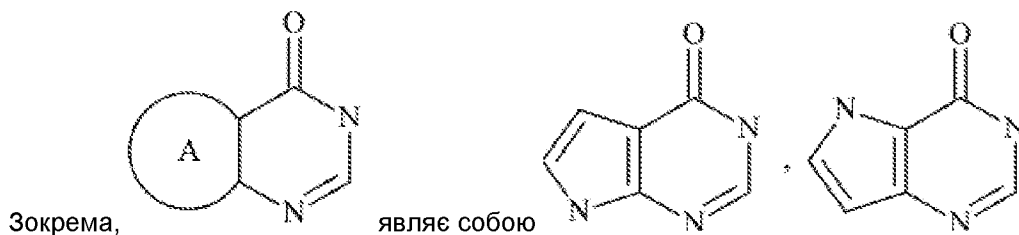
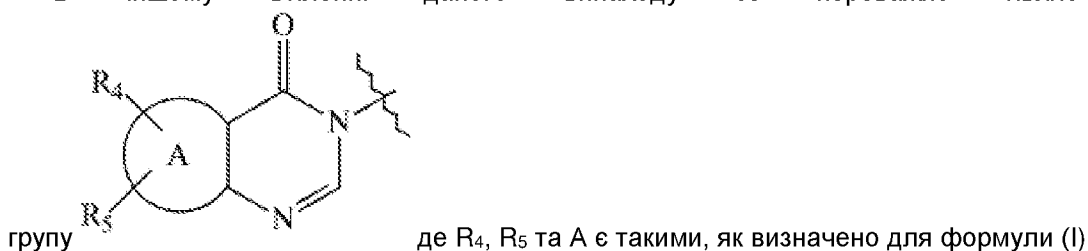
5 Серед фармацевтично прийнятних основ можна зазначити, без будь-яких обмежень, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін тощо.

Серед гетероарильних груп, без будь-яких обмежень, можна зазначити піроліл, фурил, тієніл, тiazоліл, іzотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, піридиноніл, індоліл, дигідроіндоліл, дигідроізоіндоліл, індазоліл, дигідроціклопентатієніл, бензотієніл, тетрагідробензотієніл, бензофураніл, імідазопіридиніл, бензотріазол, бензодіоксоліл, дігідробензодіоксиніл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, дигідрохіноксалініл, дигідротієнодіоксолініл, хіназоліноніл, піролопіридазиніл, дигідропіролізиніл, тетрагідроіндолізиніл тощо.

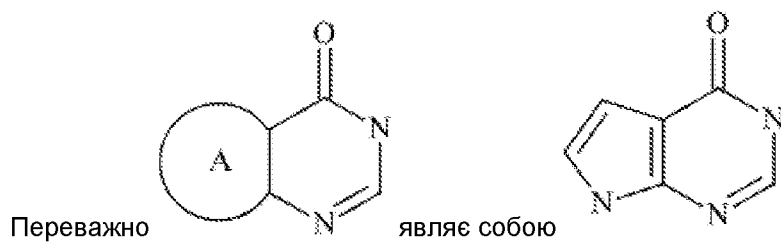
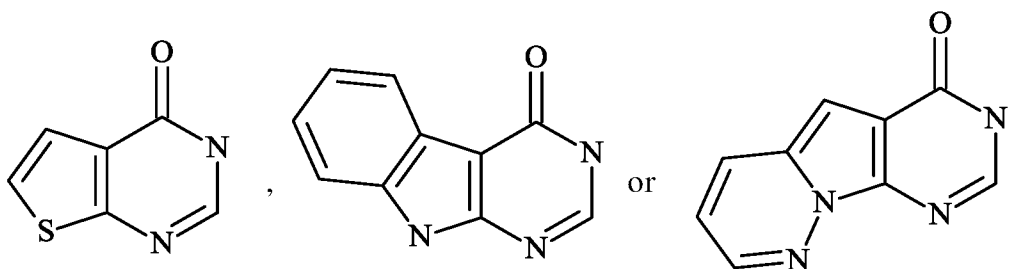
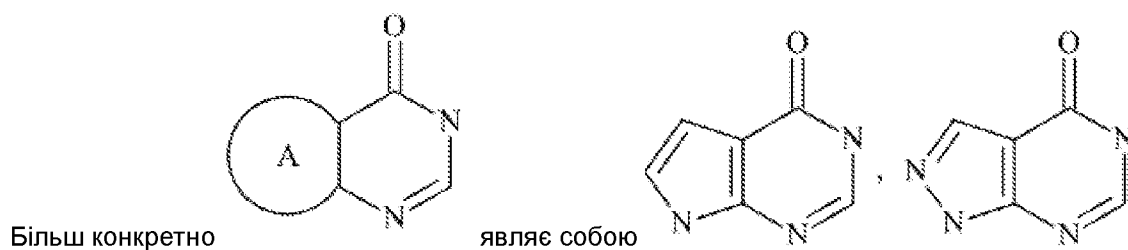
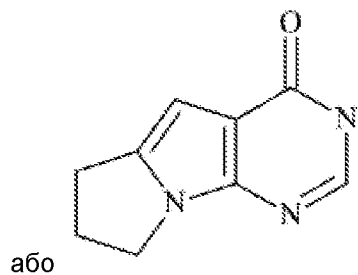
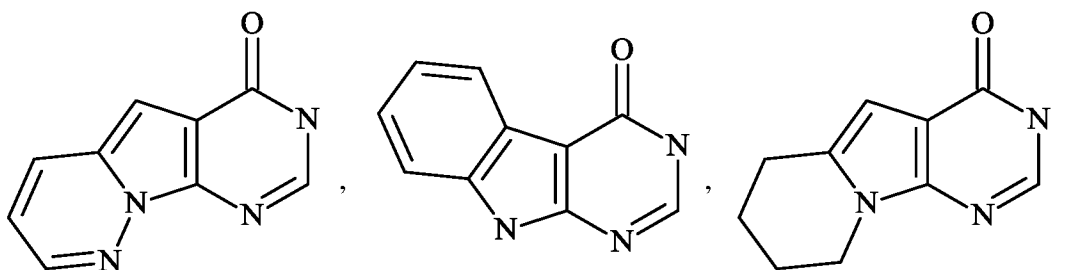
Серед циклоалкільних груп можна зазначити, без будь-яких обмежень, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тощо.

10 Серед гетероциклоалкільних груп можна зазначити, без будь-яких обмежень, пірлідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл тощо.

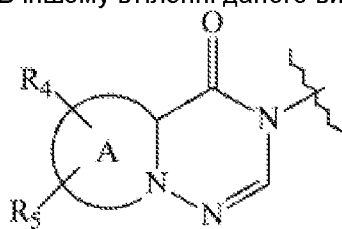
В іншому втіленні даного винаходу W переважно являє собою



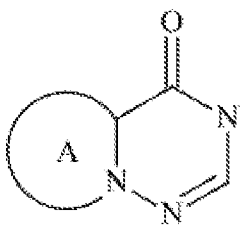
15



5 В іншому втіленні даного винаходу W переважно являє собою групу



де R₄, R₅ та A є такими, як визначено для формули (I)

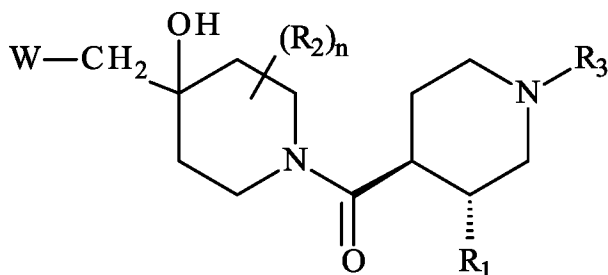


Зокрема

являє собою

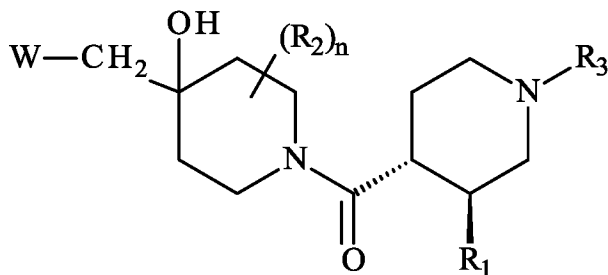
R_1 переважно являє собою фенільну групу.

Переважно, сполуки формули (I) мають таку транс конфігурацію:

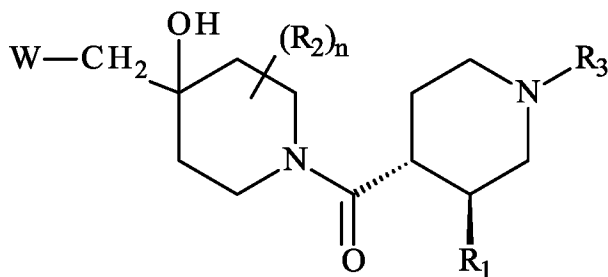


5

або



Більш переважно, сполуки формули (I) відображають транс конфігурацію таким чином:



Переважно, R_2 являє собою атом водню.

10

У деяких переважних втіленнях даного винаходу R_3 являє собою атом водню, метильну групу, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ групу, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ групу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ групу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ групу, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ групу, або $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ групу.

15

У переважних сполуках даного винаходу R_4 являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C_1-C_6)алкілну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_2-C_6)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_2-C_6)алкінілну групу, $-\text{Y}_1-\text{NR}_6\text{R}_7$ групу, $-\text{Y}_1-\text{OR}_6$ групу, нерозгалужену або розгалужену гало(C_1-C_6)алкілну групу, $-\text{Y}_1-\text{Cu}_1$ групу, $-\text{Cu}_1-\text{R}_7$ групу, або $-\text{Cu}_1-\text{OR}_7$ групу.

20

Переважно, Cu_1 являє собою фенільну групу, нафтілну групу, тієнілну групу, тіазолільну групу, піразолільну групу, імідазолільну групу, піридинільну групу, піримідинільну групу, піридинонільну групу, бензодіоксолільну групу, дигідробензодіоксинільну групу, циклопропільну групу, циклобутильну групу або піперидинільну групу.

Переважно, R_5 являє собою атом водню, атом йоду, атом хлору, метильну групу або $-\text{CH}_2-\text{OH}$ групу.

У переважних сполуках даного винаходу R_6 являє собою атом водню, метильну групу або $(CH_2)_2-Si(CH_3)_3$ групу.

R_7 переважно являє собою атом водню, метильну групу, або $-CH_2-Cu_2$ групу.

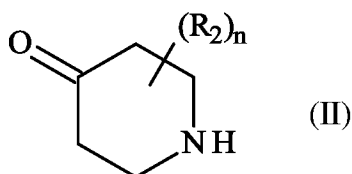
Переважно, Su_2 являє собою фенільну групу.

5 Серед переважних сполук за даним винаходом можна зазначити:

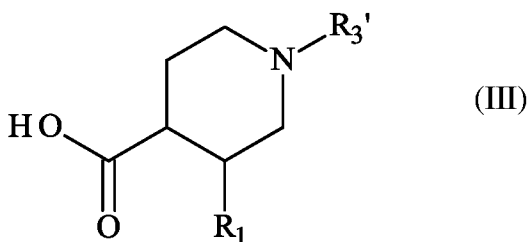
- трет-бутил (3S,4S)-4-({4-гідрокси-4-[(4-оксотієно[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)метил]піперидин-1-іл}карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-(піридин-2-іл)-4,7-дигідро-3H-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- 10 - трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-гідрокси-4-[(7-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4,7-дигідро-3H-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-гідрокси-4-[(1-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-5H-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)метил]піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-[(7-(4-фторо-3-метоксифеніл)-4-оксо-4,7-дигідро-3H-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- 15 - трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-[(1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-оксо-1,4-дигідро-5H-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)метил]-4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 20 - 5-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-1-феніл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-(піридин-2-іл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 25 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-феніл-1-(2,2,2-трифтороетил)піперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 7-(4-фторофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 30 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-(3-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 35 - 7-(4-фторофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 7-(3-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 7-(4-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 40 - 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 45 - 7-(3-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 7-(4-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 7-(4-фторо-3-метоксифеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 50 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-метилпропіл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-5-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он;
- 55 - 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-фторофеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- (3R,4R)-4-[(4-гідрокси-4-[(1-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-5H-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)метил]піперидин-1-іл)карбоніл]-1,1-диметил-3-фенілпіперидин;
- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-метилпропанол)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 60

- 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(3-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 5 - 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(3-хлорофеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-хлорофеніл)-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 3-[(1-[(3R,4R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он;
- 10 - 3-[(1-[(3R,4R)-1-(3,3-диметилбутаноїл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он.

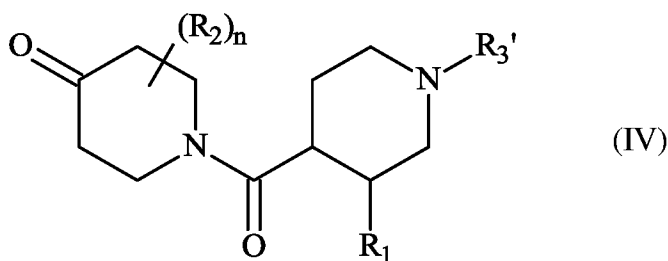
Даний винахід також стосується способу отримання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовується сполука формули (II):



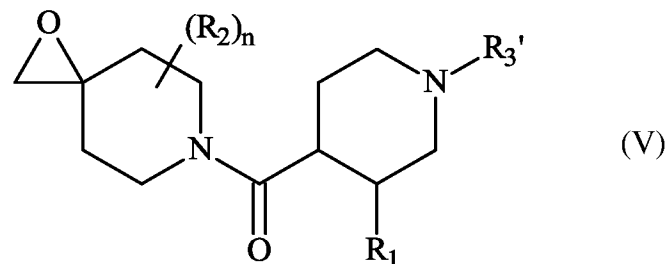
де R_2 та n є такими, як визначено у цій заявці вище (I), яку піддають реакції сполучення зі сполукою формули (III):



де R_1 є таким, як визначено для формули (I), та $R_{3'}$ являє собою $-C(O)-OR_8$ групу, де R_8 є таким, як визначено для формули (I), з отриманням сполуки формули (IV):



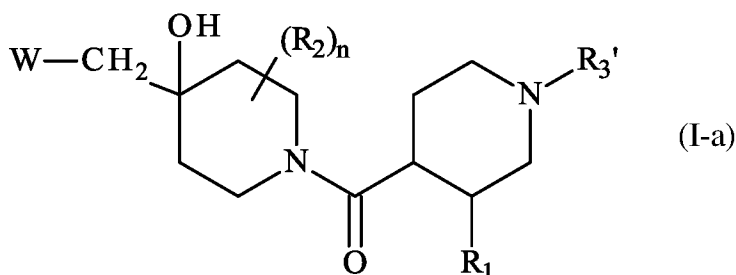
де R_1 , R_2 , $R_{3'}$ та n є такими, як визначено у цій заявці вище, сполуку формули (IV) додатково перетворюють на епоксидну сполуку формули (V):



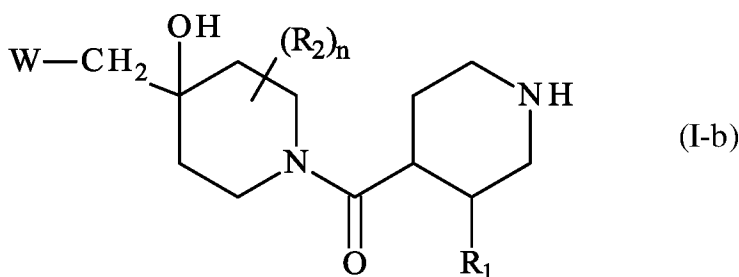
де R_1 , R_2 , $R_{3'}$ та n є такими, як визначено у цій заявці вище, сполуку формули (V) потім піддають сполученню зі сполукою формули (VI):



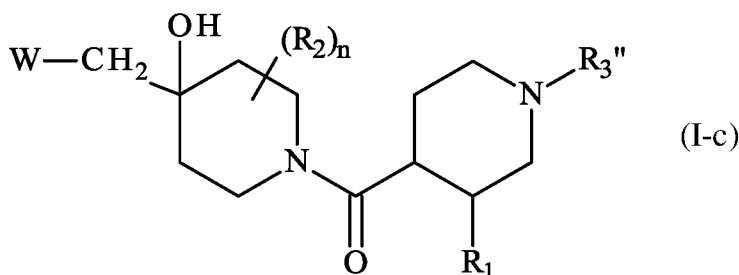
де W є таким, як визначено для формули (I),
з отриманням сполуки формули (I-a), окремого випадку сполук формули (I):



- 5 де R₁, R₂, R₃', n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
де сполука формули (I/a) може бути потім, за необхідності, піддана реакції з видаленням R₃'
групи,
з отриманням сполуки формули (I-b), окремого випадку сполук формули (I):



- 10 де R₁, R₂, n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
де сполука формули (I/b) може бути потім, за необхідності, піддана реакції сполучення зі
сполукою формули R₃'-Cl, де R₃' являє собою нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну
групу, нерозгалужений або розгалужений гало(C₁-C₆)алкіл, або -C(O)-R₈ групу, де R₈ є таким, як
визначено для формули (I),
15 з отриманням сполуки формули (I-c), окремого випадку сполук формули (I):



де R₁, R₂, R₃'', n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
із сполуками формул (I/a) - (I/c), які складають сукупність сполук формули (I), що можуть
бути потім очищені за звичайною методикою розділення, та при бажанні перетворені на їх
адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, яку необов'язково
розділяють на ізомери відповідно до традиційної методики розділення,
зрозуміло, що у будь-який момент, який вважається доцільним в ході описаного вище
процесу, деякі групи (гідрокси, аміно ...) вихідних реагентів або проміжних сполук синтезу
можуть бути захищені, з наступним видаленням захисної групи та функціоналізовані, як того
вимагає синтез.

Сполуки формул (II), (III), (VI) та R₃'-Cl є або комерційно доступними, або їх може отримати
фахівець у цій галузі за допомогою традиційних хімічних реакцій, описаних у літературі.

Фармакологічні дослідження сполук за даним винаходом продемонстрували проапоптотичні
та/або антипроліферативні властивості. Здатність реактивації апоптотичного процесу в ракових
клітинах викликає великий терапевтичний інтерес у лікуванні ракових захворювань та імунних і

автоімунних захворювань.

Серед передбачених методів лікування раку можна зазначити, без будь-яких обмежень, лікування раку сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічного лімфоїдного лейкозу, раку товстої кишки, стравоходу та печінки, лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, лімфом, меланоми, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів. Більш конкретно, сполуки згідно з даним винаходом будуть корисними в лікуванні ракових захворювань, резистентних до хіміотерапії, направленої терапії або радіорезистентних ракових захворювань.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну сполуку формули (I) у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Серед фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом можна зазначити, зокрема, ті, які підходять для перорального, парентерального, носового, підшкірного чи черезшкірного, ректального, під'язичного, очного або респіраторного введення, особливо таблетки або драже, сублінгвальні таблетки, саше, пакетики, капсули, глосети, пастилки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, а також питні або ін'єкційні ампули.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом містять один або декілька ексципієнтів або носіїв, вибраних з розріджувачів, змащувальних речовин, зв'язуючих речовин, агентів розпаду, стабілізаторів, консервантів, абсорбентів, барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів тощо.

Як необмежувальні приклади можна зазначити:

- як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, манітол, сорбіт, целюлоза, гліцерин,
- як змащувальні речовини: кремнезем, тальк, стеарова кислота та її солі магнію та кальцію, поліетиленгліколь,

- як зв'язуючі речовини: магній алюміній силікат, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та полівінілпіролідон,

- як агенти розпаду: агар, альгінова кислота та її натрієва сіль, шипучі суміші.

Дозування варіюється залежно від статі, віку та маси пацієнта, шляху введення, природи терапевтичних показань або будь-яких пов'язаних із цим методів лікування, та знаходиться у діапазоні від 0,01 мг до 1 г на 24 години за одно або декілька введень.

Додатково, даний винахід стосується також комбінації сполуки формули (I) з протираковими агентами, вибраними з генотоксичних агентів, мітотичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасоми, інгібіторів кінази, інгібіторів зв'язування білок-білок, імуномодуляторів, інгібіторів Е3-лігази, терапії Т-клітинним химерним антигенним рецептором та антитіла, а також до фармацевтичних композицій, що містять такий тип комбінації та їх застосування при виробництві лікарських засобів для застосування при лікуванні раку.

Комбінацію сполуки формули (I) з протипухлинним агентом можна вводити одночасно або послідовно. Спосіб введення є переважно пероральним, і відповідні фармацевтичні композиції можуть дозволяти миттєве або уповільнене вивільнення активних інгредієнтів. Додатково, сполуки зазначеної комбінації можуть бути введені у вигляді двох окремих фармацевтичних композицій, кожна з яких містить один з активних інгредієнтів або у вигляді однієї фармацевтичної композиції, в якій активні інгредієнти наявні у суміші.

Сполуки формули (I) також можуть бути застосовані у комбінації з променевою терапією в лікуванні раку.

Наступні отримані продукти та приклади ілюструють даний винахід, але не обмежують його жодним чином.

Загальні процедури

Всі реагенти, отримані з комерційних джерел, використовувались без додаткової очистки. Безводні розчинники отримували з комерційних джерел і використовували без додаткового сушіння.

Флеш-хроматографію проводили на ISCO CombiFlash Rf 200i із попередньо упакованими силікагелевими картриджами (RediSep®Rf Gold High Performance).

Тонкошарову хроматографію проводили з пластинками 5×10 см, покритими силікагелем Merck Type 60 F254.

Мікрохвильове нагрівання проводили в пристрої Anton Parr MonoWave або CEM Discover®.

Препаративні очищення ВЕРХ проводили на системі рідкої хроматографії HANBON NP7000 з колонкою Gemini-NX® 5 мкм C18, 250 мм×50 мм вн.д., зі швидкістю потоку 99,9 мл хв.⁻¹ з УФ діодноматричною детекцією (210-400 нм), використовуючи 5 мМ водний розчин NH₄HCO₃ та MeCN як елюенти, якщо не вказано інше.

Аналітична РХ-МС. Сполуки за даним винаходом характеризували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії-масової спектроскопії (ВЕРХ-МС) на Agilent HP1200 з квадрупольним РХ/МС Agilent 6140, в режимі позитивної або негативної електроспрей іонізації. Діапазон сканування молекулярної маси становить від 100 до 1350. Паралельну УФ детекцію проводили при 210 нм та 254 нм. Зразки постачали у вигляді 1 мМ розчину в АСН або в THF/H₂O (1:1) за допомогою ін'єкції петлевим дозатором 5 мкл. Аналіз РХМС проводили на двох приладах, один з яких працював з основними, а інший з кислими елюентами.

Основна РХ-МС: Gemini-NX, 3 мкм, C18, 50 мм×3,00 мм вн.д. колонка за температури 23 °С при швидкості потоку 1 мл хв.⁻¹, використовуючи 5 мМ бікарбонат амонію (розчинник А) та ацетонітрил (розчинник В) з градієнтом, виходячи з 100 % розчинника А та закінчуючи 100 % розчинником В при різних/певних періодах часу.

Кислотна РХ-МС. ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 мкм, 50 мм×4,6 мм, вн.д. колонка за 40 °С при швидкості потоку 1 мл хв.⁻¹, використовуючи 0,02 % об./об. Водну мурашину кислоту (розчинник А) і 0,02 % об./об. мурашину кислоту в ацетонітрилі (розчинник В) з градієнтом, виходячи з 100 % розчинника А і закінчуючи 100 % розчинника В при різних/певних періодах часу.

Вимірювання ¹H-ЯМР проводили на спектрометрі Bruker Avance III 500 МГц та спектрометрі Bruker Avance III 400 МГц, використовуючи ДМСО-d₆ або CDCl₃ як розчинник. Дані ¹H-ЯМР наведені у формі дельта-значень, представлених у частинах на мільйон (ppm), використовуючи остаточний пік розчинника (2,50 ppm для ДМСО-d₆ і 7,26 ppm для CDCl₃) як внутрішній стандарт. Форми розщеплення позначаються як: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квінтет), sept (септет), m (мультиплет), brs (широкий синглет), brd (широкий дублет), brt (широкий триплет), brq (широкий квартет), brm (широкий мультиплет), vbrs (дуже широкий синглет), dd (дублет дублетів), td (триплет дублетів), dt (дублет триплетів), dq (дублет квартетів), ddd (дублет дублетів дублетів), dm (дублет мультиплетів), tm (триплет мультиплетів), qm (квартет мультиплетів).

Комбіновану газову хроматографію та масову спектроскопію низького дозволу виконували на газовому хроматографі Agilent 6850 та мас-спектрометрі Agilent 5975С, використовуючи колонку розміром 15 м×0,25 мм з покриттям 0,25 мкм HP-5MS та гелієм як газ-носієм. Джерело іонів: EI⁺, 70 еВ, 230 °С, квадруполь: 150 °С, інтерфейс: 300 °С.

МСВД визначали за допомогою Shimadzu IT-TOF, температура джерела іонів 200 °С, ESI +/-, іонізаційна напруга: (+-) 4,5 кВ. Масова роздільна здатність мін. 10000.

Елементні аналізи проводили на елементному аналізаторі Thermo Flash EA 1112.

Перелік скорочень

Скорочення	Назва
абс.	абсолютний
водн.	водний
Ar	аргон
AtaPhos*PdCl ₂	біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін) дихлоропаладій(II)
Boc	трет-бутоксикарбоніл
конц.	концентрований
DCM	дихлорметан
DEE	діетиловий ефір
DIPO	діізопропілоксид
дисп.	дисперсія
DMEDA	N,N'-диметилетилендіамін
DMF	диметилформамід
EDC.HCl	N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид
EEO	етил етаноат
екв.	еквівалент
iPr ₂ NH	ізопропіламін
LC	рідинна хроматографія
LDA	літій діізопропіламід
MeCN	ацетонітрил
MSM	метилсульфінілметан
MTBE	трет-бутил метилефір
PDO	п-діоксан
Pd ₂ (dba) ₃	тріс(дифензиліденацетон)дипаладій
r.t.	кімнатна температура

нас.	насичений
TFA	трифторооцтова кислота
THF	тетрагідрофуран

Загальна процедура 1

5 Стадія 1:

до перемішаного розчину 4-хлоро-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (Продукт R1a; 1,84 г, 12 ммоль, 1 екв.) в абс. DMF (15 мл) додавали гідрид натрію (720 мг, 60 % дисп. у мінеральній олії, 18 ммоль, 1,5 екв.), та перемішували протягом 10 хвилин за r.t. в атмосфері Ar. До реакційної суміші додавали агент, що алкілує, (13,18 ммоль) та перемішували протягом 1-6 годин за r.t. Суміш виливали у воду (150 мл), та потім екстрагували ЕЕО (3 x 150 мл). Поєднаний органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над $MgSO_4$ та випарювали.

10 Стадія 2:

частину цього залишку (1,36 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (571 мг, 13,62 ммоль, 10 екв.) перемішували у суміші PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) за 110 °C протягом 7-36 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1 N водн. HCl розчином. Отриманий у результаті осад відфільтровували, промивали водою та висушували.

15 Загальна процедура 2

Стадія 1:

продукт R1a (460 мг, 3 ммоль, 1 екв.), гетероарил/арил-боронову кислоту (7,5 ммоль) та ацетат міді (II) (817 мг, 4,5 ммоль) перемішували у піридині (10 мл) за 50-60 °C протягом 16-72 годин.

20 Продукт 1:

суміш випаровували над целітом, очищували за допомогою флеш-хроматографії (гептан-ЕЕО, градієнт).

25 Продукт 2:

суміш фільтрували, отриманий у результаті фільтрат очищували за допомогою преперативної PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 mM водний NH_4HCO_3 -MeCN, градієнт).

Стадія 2:

отриману в результаті сполуку (1,36 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (571 мг, 13,62 ммоль, 10 екв.) перемішували у суміші PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) за 110 °C протягом 7-24 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1 N водн. HCl розчином. Отриманий у результаті осад відфільтровували, промивали водою та висушували.

Загальна процедура 3

35 Стадія 1:

продукт R1b (746 мг, 5 ммоль, 1 екв.), гетероарил/арил-йодид (10 ммоль), CuI (286 мг, 1,5 ммоль, 0,3 екв.), R,R-діаміноциклогексан (171 мг, 1,5 ммоль, 0,3 екв.), безводний K_3PO_4 (4,24 г, 20 ммоль, 4 екв.) перемішували у диглімі (15 мл) протягом 6-16 годин за 120 °C в атмосфері азоту.

40 Продукт 1:

після завершення реакції, суміш розводили водою (200 мл) (або 25 % водн. NH_3) та охолоджували до r.t. Суміш фільтрували, та промивали водою (3x30 мл), водн. NH_3 розчином (40 мл, 25 %), водою (3 x 50 мл), гептаном (50, а потім 30 мл), висушували у вакуумі.

Продукт 2:

реакційну суміш випаровували над целітом, потім очищували за допомогою флеш-хроматографії (гептан:ЕЕО, градієнт).

45 Стадія 2:

відповідний 4-метокси-7-арил-піроло[2,3-d]піримідин (61,3 ммоль, 1 екв.), конц. HCl водний розчин (10 мл, ~12,2 M, 122,5 ммоль, 2 екв.) та PDO (70 мл) перемішували за 100 °C протягом 0,5-2 годин. Після завершення реакції, суміш частково випаровували. Утворену суспензію фільтрували та тверду речовину на фільтрі промивали водою та висушували.

50 Загальна процедура 4

Стадія 1:

продукт R1a (154 мг, 1 ммоль, 1 екв.), ди-трет-бутил-діазодикарбоксилат (690 мг, 3 ммоль, 3 екв.), трифенілфосфін (786 мг, 3 ммоль, 3 екв.) та відповідний спирт (3 ммоль, 3 екв.) перемішували в абс. толуолі (10 мл) в атмосфері Ar за 50 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували, розчиняли у THF та очищували за допомогою преперативної PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 mM водний NH_4HCO_3 -MeCN, градієнт).

Стадія 2:

частину цього залишку (4-хлоро-7-арил/алкіл-піроло[2,3-d]піримідин) (1,36 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (571 мг, 13,62 ммоль) перемішували у суміші PDO-вода (40 мл, 1:1 об./об.) за 110 °C протягом 7-24 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1 N водн. HCl розчином. Отриманий у результаті осад відфільтровували, промивали водою та висушували.

5 Загальна процедура 5

Похідну піримідин-4-ону (1 ммоль), епоксидну сполуку з Продукт R1c (400,5 мг, 1 ммоль, 1 екв.) та K₂CO₃ (276,4 мг, 2 ммоль, 2 екв.) перемішували у DMF (5 мл) при 75 °C протягом 2-8 годин.

Продукт 1

10 Суміш виливали у суміш льод-вода. Отриманий у результаті осад відфільтровували, промивали водою та висушували.

Продукт 2

15 Реакційну суміш фільтрували, тверду речовину промивали DMF. Отриманий у результаті фільтрат очищували за допомогою преперативної PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH₄HCO₃-MeCN, градієнт).

Загальна процедура 6

Сполуку, отриману в Загальній процедурі 5 (~ 1 ммоль) перемішували у водн. HCl розчині (1 N, 10 мл, 10 ммоль, 10 екв.) та PDO (5 мл) протягом 1-3 годин за 75 °C.

Продукт 1

20 Суміш охолоджували до приблизно 0-5 °C на крижаній бані та білий осад відфільтровували, висушували у вакуумі (у результаті утворена HCl сіль).

Продукт 2

Суміш повністю випаровували та використовували на наступній стадії (у результаті утворена HCl сіль).

25 Продукт 3

Суміш очищували за допомогою преперативної PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH₄HCO₃-MeCN, градієнт, у результаті утворена вільна основа).

Загальна процедура 7

30 Сполуку, отриману в Загальній процедурі 6 (1 ммоль, 1 екв.), алкіл-X (1 ммоль, 1 екв.) та K₂CO₃ (483 мг, 3,5 ммоль, 3,5 екв.) перемішували у DMF (10 мл) за r.t. протягом 4-16 годин.

Продукт 1

Суміш виливали у суміш льод-вода. Отриманий у результаті осад відфільтровували, промивали водою, та висушували.

Продукт 2:

35 Суміш фільтрували та фільтрат вприскували у препаративну PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH₄HCO₃-MeCN, градієнт).

Загальна процедура 8

40 Сполуку, отриману у Загальній процедурі 6 (2,7 ммоль), EDC.HCl (1,183 г, 6,172 ммоль) та відповідну карбонову кислоту (2,7 ммоль) перемішували у піридині (25 мл) при r.t. протягом 16 годин.

Продукт 1:

Реакційну суміш випаровували, залишок розчиняли у DMF та вприскували у препаративну PX (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH₄HCO₃-MeCN, градієнт).

Продукт 2:

45 Реакційну суміш випаровували та залишок розтирали у воді. Утворену у результаті тверду речовину відфільтровували.

Продукт R1b: 4-метокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин

50 Продукт R1a (100 г, 0,651 моль, 1 екв.), NaOH (31,26 г, 0,781 моль, 1,2 екв.) та MeOH (400 мл) перемішували за 90 °C протягом 24 годин. Суміш гасили водою (1200 мл) та охолоджували до r.t. на крижаній бані. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, та фільтрували через скляний фільтр. Осад промивали водою (3 x 100 мл) потім висушували та Продукт R1b отримували як білий твердий осад. МСВД розраховано для C₇H₇N₃O: 149,0589; знайдено 150,0667 [(M+H)⁺ форма].

55 ¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d₆): δ = 12,02 (vbrs, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,02 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d₆): δ ppm 162,6, 152,9, 150,8, 124,6, 104,8, 98,3, 53,7.

Продукт R1c: трет-бутил (3R,4R)-4-(2-окса-6-азаспіро[2.5]октан-6-карбоніл)-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат

60 Стадія 1: трет-бутил (3R,4R)-4-(4-оксопіперидин-1-карбоніл)-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат

4-піперидинон гідрохлорид гідрат (0,969 г, 6,3 ммоль), EDC.HCl (3,623 г, 18,9 ммоль) та (3R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл-3-феніл-піперидин-4-карбонову кислоту (1,928 г, 6,3 ммоль) розчиняли у піридині (10 мл) та перемішували за r.t. протягом 16 годин. Реакційну суміш випаровували над целітом, очищували за допомогою флеш-хроматографії (DCM:MeOH, градієнт) з отриманням бажаного продукту. МСВД розраховано для $C_{22}H_{30}N_2O_4$: 386,2206; знайдено 409,2093 [(M+Na)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ = 1,42 (s, 9 H), 4,14-1,50 (m, 16 H), 7,32-7,15 (m, 5 H).

Стадія 2: Продукт R1c

трет-Бутил (3R,4R)-4-(4-оксопіперидин-1-карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат (60 г, 155 ммоль 1 екв.) та триметилсульфонійодид (85,41 г, 388 ммоль, 2,5 екв.) завантажували у круглодонну колбу та розчиняли/суспендували у MeCN (150 мл) та MTBE (150 мл). NaOH (15,5 г, 388 ммоль, 2,5 екв.) розчиняли у воді (21,6 мл) (~40 % розчин). До суміші додавали водн. NaOH розчин та перемішували за 60 °C протягом 2 годин. Після завершення реакції, суміш охолоджували до r.t., фільтрували через целітну подушку, осад на фільтрі промивали MTBE (2 x 60 мл). Додавали воду (150 мл) до органічного шару та після екстрагування шари розділяли. Водний шар екстрагували додатковою порцією MTBE (2 x 60 мл). Поєднані органічні шари висушували над MgSO₄, та після фільтрування випаровували з отриманням Продукту R1c у вигляді бежевої твердої піни. МСВД розраховано для $C_{23}H_{32}N_2O_4$: 400,2362; знайдено 423,2247 [(M+Na)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ = 1,41 (s, 9 H), 1,79-0,86 (m, 6 H), 2,61-2,51 (m, 2 H), 4,16-2,73 (m, 10 H), 7,33-7,18 (m, 5 H).

Продукт R2b: 7-(піридин-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3 виходячи з Продукту R1b та 2-йодопіридину як реагентів, отримували Продукт R2b. МСВД розраховано для $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; знайдено 213,0774 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,29 (s, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,06 (brs, 1 H), 8,03 (t, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.

¹⁵N-ЯМР (50,6 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 171,2.

Продукт R2c: 7-(4-метоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодоанізолу як реагентів, отримували Продукт R2c. МСВД розраховано для $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; знайдено 242,0929 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,04 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,81 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 158,8, 158,8, 147,3, 144,4, 130,9, 126,1, 124,4, 114,8, 109,4, 103,1, 55,9.

Продукт R2e: 7-(4-фторо-3-метоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-фторо-4-йодо-2-метоксибензолу як реагентів, отримували Продукт R2e. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}N_3O_2F$: 259,0757; знайдено 260,0818 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,1 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,27 (ddd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 144,7, 124,5, 117, 116,5, 111, 103,4, 56,8.

Продукт R2g: 7-метил-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та йодметану як агентів, що алкілюють, отримували Продукт R2g. МСВД розраховано для $C_7H_7N_3O$: 149,0589; знайдено 150,0668 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 11,85 (brs, 1 H), 7,88 (brs, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Продукт R2h: 7-етил-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та йодетану як реагентів, отримували Продукт R2h. МСВД розраховано для $C_8H_9N_3O$: 163,0746; знайдено 164,0823 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 11,38 (brs, 1 H), 7,87 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 6,45 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3 H).

Продукт R2i: 7-(проп-2-ін-1-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1b (замість Продукту R1a) та 3-бромпроп-1-іну як реагентів (без стадії гідролізу), неочищений метоксипіримідиновий

продукт (400 мг, 2,3 ммоль) розчиняли in PDO (4 мл) та додавали водний розчин HCl (37 %, 0,18 мл). Суміш нагрівали до 100 °C протягом 30 хвилин у посуді Шленка. Після охолодження, DIPO (4 мл) додавали у реакційну суміш та отриманий у результаті осад відфільтровували та висушували з отриманням Продукту R2i. МСВД розраховано для C₉H₇N₃O: 173,0589; знайдено 174,0665 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,98 (d, 2 H), 3,42 (t, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147,3, 144,3, 123,6, 102,5, 79,4, 76, 34,1.

Продукт R2j: 7-циклопропіл-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та циклопропілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2j. МСВД розраховано для C₉H₉N₃O: 175,0746; знайдено 176,0819 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (brs., 1 H), 7,89 (brs., 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,4 (d, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 1,06-0,92 (m, 4 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 148,9, 143,8, 123,4, 108,8, 101,6, 27,5, 6,6.

Продукт R2k: 7-(бута-2,3-діен-1-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1b (замість Продукту R1a) та 4-бромобута-1,2-дієну як реагентів (без стадії гідролізу), неочищений метоксипіримідиновий продукт (300 мг, 1,65 ммоль) розчиняли у PDO (4 мл) та додавали водн. HCl розчин (37 %, 0,18 мл). Суміш нагрівали до 100 °C протягом 30 хвилин у посуді Шленка. Після охолодження, реакційну суміш випаровували з отриманням Продукту R2k. МСВД розраховано для C₁₀H₉N₃O: 187,0745; знайдено 188,0821 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,91 (brs, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 4,87 (m, 2 H), 4,73 (m, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 208,3, 158,7, 147,4, 143,9, 123,9, 108,2, 102,1, 88,3, 78,1, 43.

Продукт R2l: 7-(циклопропілметил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та циклопропілметил броміду як реагентів, отримували Продукт R2l. МСВД розраховано для C₁₀H₁₁N₃O: 189,0902; знайдено 190,0980 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 1,21 (m, 1 H), 0,52-0,35 (m, 4 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,3, 143,7, 124, 108,1, 101,7, 49, 12,3, 4,07.

Продукт R2m: 7-(2-метилпропіл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 1-бromo-2-метилпропану як реагентів, отримували Продукт R2m. МСВД розраховано для C₁₀H₁₃N₃O: 191,1059; знайдено 192,1132 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 3,92 (d, 2 H), 2,1 (sept., 1 H), 0,82 (d, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,7, 143,7, 124,5, 108, 101,6, 52, 29,6, 20,2.

Продукт R2n: 9-метил-3H-піримідо[4,5-b]індол-4-он

Продукт R1b (500 мг, 3,06 ммоль) та 2,5-діметокситетрагідрофуран (810 мг, 6,13 ммоль, d=1,02, 795 мкл) у 5 мл 1,4-діоксану нагрівали до 100 °C протягом 102 годин, потім додавали 5 мл 1N HCl. Це розчиняли у DMF та очищували за допомогою преперативної РХ (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 mM водний NH₄HCO₃-MeCN, градієнт) з отриманням Продукту R2n. МСВД розраховано для C₁₁H₉N₃O: 199,0746; знайдено 200,0827 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР(500 МГц, dmsO-d6) δ ppm 12,33 (brs, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,63 (dm, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 3,86 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР(500 МГц, dmsO-d6) δ ppm 158,5, 153,5, 148,1, 137, 124,6, 122, 121,8, 121, 110,7, 100,1, 28,5

Продукт R2o: 7-(циклобутилметил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та (бромометил)циклобутану як реагентів, отримували Продукт R2o. МСВД розраховано для C₁₁H₁₃N₃O: 203,1059; знайдено 204,1134 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 4,13 (d, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 1,92/1,74 (m+m, 4 H), 1,82 (m, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 143,7, 124,2, 101,7, 49,6, 36, 25,6, 18.

Продукт R2p: 7-[2-(диметиламіно)етил]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2-бromo-N,N-диметилетиламін гідроброміду як реагентів, отримували Продукт R2p. МСВД розраховано для

$C_{10}H_{14}N_4O$: 206,1168; знайдено 207,1242 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,88 (brd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,19 (t, 2 H), 2,6 (t, 2 H), 2,16 (s, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,5, 143,7, 124,4, 108,1, 101,7, 59,2, 45,5, 42,6.

5 Продукт R2q: 7-феніл-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2q. МСВД розраховано для $C_{12}H_9N_3O$: 211,0746; знайдено 212,083 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

10 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 137,8, 129,7, 127,4, 124,6, 124,1, 109,8, 103,6.

Продукт R2s: 7-(піримідин-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

15 Продукт R1b (300 мг, 2,011 ммоль, 1 екв.), 2-хлоропіримідин (2,413 ммоль, 1,2 екв.) та безводний K_2CO_3 (417 мг, 3,017 ммоль, 1,5 екв.) нагрівали у DMF (10 мл) за 150 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували та очищували за допомогою препаративної РХ (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH_4HCO_3 -MCN, градієнт) з отриманням 4-метокси-7-піримідин-2-іл-піроло[2,3-d]піримідину.

20 Потім отриманий продукт (0,633 ммоль, 1 екв.), 1М HCl водний розчин (3 мл) та PDO (60 мл) перемішували за 100 °C протягом 1 години. Після завершення реакції, суміш випаровували та очищували за допомогою препаративної РХ (на C-18 Gemini-NX 5 мкм колонці, 5 мМ водний NH_4HCO_3 -MCN, градієнт) з отриманням Продукту R2cj. МСВД розраховано для $C_{10}H_7N_5O$: 213,0651; знайдено 214,0735 [(M+H)⁺ форма].

25 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (brs, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 159,7, 158,7, 156, 148,1, 145,2, 123,3, 120,1, 111,4, 104,5.

Продукт R2t: 6,8-диметилпіримідо[5,4-b]індолізін-4(3H)-он

30 Продукт R1b (1,74 г, 11,67 ммоль) розчиняли у DMF (80 мл) та охолоджували до 0 °C. Повільно додавали гідрат натрію (60 % дисп., 1,87 г, 46,67 ммоль) та розчин перемішували протягом 30 хвилин за 0 °C. Гідроксиамін-О-сульфонову кислоту (2,11 г, 18,67 ммоль) додавали до реакційної суміші та залишали нагріватися до г.т. та перемішували протягом 20 годин. Воду (100 мл) додавали до реакційної суміші та екстрагували DCM (4 x 50 мл). Поєднані органічні шари промивали водою, висушували над $MgSO_4$ та випарювали.

35 Частину утвореної у результаті N-аміносполуки (300 мг, 1,83 ммоль) та ацетилацетон (206 мкл, 201 мг, 2,01 ммоль) розчиняли у 5 мл оцтової кислоти та нагрівали до 120 °C протягом 2 годин та 30 хвилин, потім додавали TFA (5 мл). Потім нагрівали до 120 °C протягом більш ніж 18 годин. Потім додавали 1 мл води та 10 мл метанолу, потім суміш випаровували. Залишок очищували за допомогою препаративної РХ (на C-18 Gemini-NX 5мкм колонці, 5 мМ водний NH_4HCO_3 -MeCN, градієнт) з отриманням Продукту R2t. МСВД розраховано для $C_{11}H_{10}N_4O$: 214,0855; знайдено 215,0935 [(M+H)⁺ форма].

40 ¹H-ЯМР(500 МГц, dmsd-d6) δ ppm 12,16 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,45 (d, 3 H), 2,44 (s, 3 H)

45 ¹³C-ЯМР(500 МГц, dmsd-d6) δ ppm 159,7, 152,5, 143,4, 141,2, 138,9, 127,7, 115,5, 109,8, 91,2, 21,9, 17,4

Продукт R2u: 7-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

З застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодо-1-метил-1H-імідазолу як реагентів, отримували Продукт R2u. МСВД розраховано для $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; знайдено 216,0879 [(M+H)⁺ форма].

50 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 9,24-7,3 (vbrs, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 6,72 (brs, 1 H), 3,77 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 121,7, 103,5, 35.

¹⁵N-ЯМР (50,6 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 153.

Продукт R2v: 7-(тіофен-3-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

55 Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та пінаколового естеру тіофен-3-боронової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2v. МСВД розраховано для $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; знайдено 218,0390 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,14 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H).

60 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 147, 144,8, 136,3, 127, 123,8, 123,3, 115,1, 109,5,

103,5.

Продукт R2w: 7-(тіофен-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-йодотіофену як реагентів, отримували Продукт R2w. МСВД розраховано для $C_{10}H_7N_3OS$: 217,0310; знайдено 218,0384 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,2 (brs, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 147,2, 145,3, 138,7, 126, 124,3, 122,8, 119,2, 109,4, 104,2.

Продукт R2x: 7-(2,2,2-трифтороетил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2,2,2-трифтороетил трифторометансульфонату як реагентів, отримували Продукт R2x. МСВД розраховано для $C_8H_6N_3OF_3$: 217,0463; знайдено 218,0543 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,08 (brs, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,06 (q, 2 H),

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,5, 148,4, 144,9, 124,7, 124,4, 108,8, 103,2, 45,1.

¹⁹F-ЯМР (376,5 МГц, MSM-d6): δ (ppm) -70,3.

Продукт R2y: 7-(1,3-тіазол-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-йодотіазолу як реагентів, отримували Продукт R2ck. МСВД розраховано для $C_9H_6N_4OS$: 218,0262; знайдено 219,0335 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MeCN-d3) δ ppm 8,5 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MeCN-d3) δ ppm 154,5, 137,9, 116,8, 114,8, 104,2.

Продукт R2z: 7-[3-(диметиламіно)пропіл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 3-диметиламінопропіл хлорид гідрохлориду як реагентів, отримували Продукт R2z. МСВД розраховано для $C_{11}H_{16}N_4O$: 220,1324; знайдено 221,1401 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,84 (brs, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,12 (t, 2 H), 2,15 (t, 2 H), 2,1 (s, 6 H), 1,85 (p, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,4, 143,8, 124,2, 108,2, 101,7, 56,4, 45,6, 43, 28,6.

Продукт R2aa: 7-(3-метилфеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 3-йодотолуолу як реагентів, отримували Продукт R2aa. МСВД розраховано для $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; знайдено 226,098 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,08 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (brs, 1 H), 7,49 (dm, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,22 (brd., 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,39 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,6, 139,2, 137,8, 129,5, 128,1, 125,2, 124,2, 121,8, 109,7, 103,5, 21,4.

Продукт R2ab: 7-(4-метилфеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодотолуолу як реагентів, отримували Продукт R2ab. МСВД розраховано для $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; знайдено 226,0987 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,06 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,58 (dm, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,33 (dm, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 2,37 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,3, 144,5, 136,8, 135,4, 130,1, 124,5, 124,1, 109,6, 103,4, 21.

Продукт R2ac: 7-бензил-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та бензил броміду як реагентів, отримували Продукт R2ac. МСВД розраховано для $C_{13}H_{11}N_3O$: 225,0902; знайдено 226,0986 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,91 (brs, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,36-7,17 (m, 5 H), 7,2 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 124,3, 102,2, 48,1.

Продукт R2ad: 6-метил-7-феніл-3H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та йодобензолу як реагентів, отримували 4-метокси-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин (без гідролізу).

Цей неочищений продукт (450 мг, 2 ммоль) розчиняли у THF (18 мл) перемішували за мінус 78 °C, потім додавали розчин LDA (1,8 М, 1,7 мл, 3 ммоль). Через годину перемішування за мінус

78 °С, додавали розчин йодметану (190 мкл, 3 ммоль) у THF (5 мл) та продовжували перемішування протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш розводили сольовим розчином (10 мл), випаровували над целітом та очищували за допомогою флеш-хроматографії (Гексан-ЕЕО=7-1).

Утворений у результаті неочищений продукт (400 мг, 1,6 ммоль) розчиняли у конц. HCl водному розчині (330 мкл, ~12,2 М, 4 ммоль) та PDO (5 мл) та перемішували за 100 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції, суміш частково випаровували та утворену суспензію фільтрували. Тверду речовину на фільтрі промивали водою та висушували з отриманням Продукту R2de. МСВД розраховано для C₁₃H₁₁N₃O: 225,0902; знайдено 226,0985 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ ppm 11,94 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,55 (tm, 2 H), 7,49 (tm, 1 H), 7,4 (dm, 2 H), 6,41 (d, 1 H), 2,17 (d, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ ppm 158,4, 143,6, 136,2, 132,6, 129,6, 128,7, 128,5, 100,9, 13,3.

Продукт R2ae: 7-(4-фторофеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-фторойодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2ae. МСВД розраховано для C₁₂H₈FN₃O: 229,0651; знайдено 230,0714 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 6,68 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,7, 126,8, 124,2, 116,4, 103,5.

Продукт R2ai: 6-хлоро-7-феніл-3H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та йодобензолу в якості реагентів, отримували 4-метокси-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин (без гідролізу).

Неочищений продукт (394 мг, 1,75 ммоль) розчиняли у THF (14 мл) перемішували за мінус 78 °С, потім додавали розчин LDA (1,8 М, 1,2 мл, 2,16 ммоль). Через одну годину перемішування за мінус 78 °С, додавали розчин гексахлоретану (632 мг, 2,63 ммоль) у THF (5 мл), та продовжували перемішування протягом 90 хвилин. Потім реакційну суміш розводили сольовим розчином (10 мл), випаровували над целітом та очищували за допомогою флеш-хроматографії (Гексан-ЕЕО=9-1).

Утворений у результаті неочищений продукт (110 мг, 0,42 ммоль) розчиняли у конц. HCl водному розчині (82 мкл, ~12,2 М, 1 ммоль) та PDO (5 мл) та перемішували за 100 °С протягом 2 годин. Після завершення реакції, суміш частково випаровували та утворену суспензію фільтрували. Тверду речовину на фільтрі промивали водою та висушували з отриманням Продукту R2dh. МСВД розраховано для C₁₂H₈N₃OCl: 245,0356; знайдено 246,043 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6) δ ppm 12,16 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,6-7,52 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6) δ ppm 157,6, 148,2, 145,3, 101,6.

Продукт R2aj: 6-йодо-7-метил-3H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Перемішаний розчин Продукту R1a (8 г, 52,1 ммоль) в абс. DMF (50 мл) охолоджували до 0 °С, потім додавали гідрид натрію (3,13 г, 60 % дисп. у мінеральній олії, 78,2 ммоль, 1,5 екв.), та перемішували протягом 20 хвилин за r.t. в атмосфері Ar. Метил йодид (8,2 г, 57,2 ммоль, d=2,28, 3,6 мл) додавали до реакційної суміші та перемішували протягом 1,5 годин за r.t. Суміш виливали у воду (50 мл). Утворювалася тверда сполука, яку відфільтровували.

Частину утвореної у результаті N-метильованої сполуки (500 мг, 2,98 ммоль) розчиняли у 5 мл абс. THF та охолоджували до мінус 78 °С. Потім додавали 2M LDA (1,7 мл, 3,4 ммоль) по краплинах. Суміш перемішували за мінус 78 °С протягом 1 години, потім додавали йодид (757 мг, 2,98 ммоль). Розчин залишали нагріватися до r.t. та перемішували протягом 22 годин, потім додавали 5 мл води. Утворювалася тверда сполука, яку відфільтровували з отриманням Продукту R2aj. МСВД розраховано для C₇H₆IN₃O: 274,9556; знайдено 275,9634 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, dmso-d6) δ ppm 11,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,64 (s, 3 H)

¹³C-ЯМР (500 МГц, dmso-d6) δ ppm 157,3, 149,1, 144,2, 111,4, 110,3, 80,4, 33,2

Продукт R2al: 6-йодо-7-(2-триметилсилілетоксиметил)-3H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

233 мг (0,82 ммоль) 2-[(4-хлоропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)метокси]етилтриметилсілану розчиняли у 4 мл сухого THF та охолоджували до мінус 78 °С та додавали 500 мкл (1,8 М маточний розчин, 0,9 ммоль, 1,1 екв.) LDA. Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 40 хвилин за мінус 78 °С, потім додавали 208 мг йоду (0,82 ммоль, 1 екв.) та залишали нагріватися до r.t. Суміш перемішували протягом 40 хвилин, потім додавали воду. Розчин екстрагували ЕЕО (2 x 15 мл), поєднану органічну фазу висушували (сульфат магнію) та випаровували. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (Елюент: гептан-ЕЕО градієнт).

- Утворений у результаті неочищений 2-[(4-хлоро-6-йодо-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)метокси]етилтриметилсілан розчиняли у 3 мл PDO та 3 мл води та додавали 166 мг (3,98 ммоль) літій гідроксид гідрату. Суміш нагрівали та перемішували за 110 °C протягом 5 годин. Розчин охолоджували до r.t., потім додавали 1 N HCl до pH 3-4. утворювалася тверда сполука, яку відфільтровували, та промивали водою з утворенням Продукту R2al.
- МСВД розраховано для $C_{12}H_{18}IN_3O_2Si$: 391,0213; знайдено 392,0298 [(M+H)⁺ форма].
- ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 12,1 (brs, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,45 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).
- ¹³C-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 157,3, 149,9, 144,8, 112,9, 110,5, 79,3, 73,7, 66,0, 17,5.
- 10 Продукт R2am: 7-(3,4,5-триметоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 5-йодо-1,2,3-триметоксифенілу як реагентів, отримували Продукт R2am. МСВД розраховано для $C_{15}H_{15}N_3O_4$: 301,1063; знайдено 302,1138 [(M+H)⁺ форма].
- ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,07 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,99 (s, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 3,82 (s, 6 H), 3,7 (s, 3 H).
- 15 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 144,5, 124,6, 103,2, 103, 60,6, 56,6.
- Продукт R2an: 7-(3,5-дихлорофеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 3,5-дихлорофенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2an. МСВД розраховано для $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; знайдено 280,0040 [(M+H)⁺ форма].
- 20 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,03 (vbrs, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 7,64 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H).
- ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 145,3, 126,7, 123,8, 122,7, 104,4
- Продукт R2ao: 7-(3-хлоро-5-метоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- 25 Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 3-хлоро-5-метоксифенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2ao. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; знайдено 276,0541 [(M+H)⁺ форма].
- ¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,18 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H).
- 30 ¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 161, 158,7, 147,5, 145, 139,7, 134,5, 124, 116,3, 112,7, 110,2, 109,4, 104, 56,4
- Продукт R2ap: 7-(3,5-диметоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 2-(3,5-диметокси)-феніл-4,4,5,5-тетраметил-(1,3,2)-діоксборолану як реагентів, отримували Продукт R2ap. МСВД розраховано для $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; знайдено 272,1030 [(M+H)⁺ форма].
- 35 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,11 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 6,66 (d, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 3,8 (s, 6 H).
- ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 144,5, 124,2, 103,5, 103,1, 98,9.
- Продукт R2aq: 7-(3,4-дихлорофеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- 40 Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1b та 3,4-дихлорофенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2aq. МСВД розраховано для $C_{12}H_7Cl_2N_3O$: 278,9966; знайдено 280,003 [(M+H)⁺ форма].
- ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,21 (brs, 1 H), 8,15 (t, 1 H), 8,02 (brs, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).
- 45 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 145,1, 131,5, 125,9, 124,3, 123,8, 104,2.
- Продукт R2ar: 7-(4-хлоро-3-фторофеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-хлоро-3-фторойодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2ar. МСВД розраховано для $C_{12}H_7ClFN_3O$: 263,0262; знайдено 264,0339 [(M+H)⁺ форма].
- 50 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,21 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H).
- ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,7, 121,5, 112,8, 104,2.
- Продукт R2as: 7-(4-хлоро-3-метоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он
- Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-хлоро-5-йодоанізолу як реагентів, отримували Продукт R2as. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: 275,0461; знайдено 276,0537 [(M+H)⁺ форма].
- 55 ¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 12,15 (brs, 1 H), 7,98 (brs, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 3,93 (s, 3 H).
- ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d₆): δ (ppm) 158,7, 155,3, 147,4, 144,8, 137,7, 130,5, 124,2, 119,8, 117,3, 110, 109,4, 103,7, 56,9.
- 60

Продукт R2at: 7-(3,4-диметоксифеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1b та пінаколового естеру 3,4-диметоксифенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2at. МСВД розраховано для $C_{14}H_{13}N_3O_3$: 271,0957; знайдено 272,103 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 7,92 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,8 (s, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,6, 116,9, 112,2, 109,3, 103,1, 56,3.

Продукт R2au: 4-[4-оксо-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензонітрил

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодобензонітрилу як реагентів, отримували Продукт R2au. МСВД розраховано для $C_{13}H_8N_4O$: 236,0698; знайдено 237,0775 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,25 (brs, 1 H), 8,05 (m, 2 H), 8,03 (m, 2 H), 8,02 (brs, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 147,6, 145,2, 141,5, 134, 124,6, 123,6, 119, 110,6, 109,4, 104,7.

Продукт R2av: 7-[4-(трифторометил)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодобензотрифлуориду як реагентів, отримували Продукт R2av. МСВД розраховано для $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279,0619; знайдено 280,0691 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,23 (brs, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 8,01 (d, 1 H), 7,92 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,74 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,6, 145,1, 126,9, 124,7, 123,8, 110,4, 104,5 ¹⁵N-ЯМР (50,6 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 170,9.

Продукт R2aw: 7-[4-(дифторометил)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-(дифторометил)-4-йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2aw. МСВД розраховано для $C_{13}H_9F_2N_3O$: 261,0714; знайдено 262,0784 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,91 (m, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 127,2, 124,7, 123,9, 115,1, 104,1.

Продукт R2ax: 7-[4-(гідроксиметил)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодобензилового спирту як реагентів, отримували Продукт R2ax. МСВД розраховано для $C_{13}H_{11}N_3O_2$: 241,0851; знайдено 242,0925 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,07 (brs, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 4,56 (d, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 147,4, 144,6, 142,2, 136,6, 127,6, 124,3, 124,2, 109,9, 103,5, 62,8.

Продукт R2ay: 7-(4-хлорофеніл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-хлоро-4-йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2ay. МСВД розраховано для $C_{12}H_8ClN_3O$: 245,0356; знайдено 246,0427 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (brs, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,78 (dm, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,3, 144,8, 136,7, 131,7, 129,6, 126,1, 123,9, 109,9, 103,9.

Продукт R2az: 7-[4-(диметиламіно)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 4-(диметиламіно)фенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2az. МСВД розраховано для $C_{14}H_{14}N_4O$: 254,1168; знайдено 255,1243 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,98 (brs, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 6,61 (d, 1 H), 2,94 (s, 6 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,1, 125,6, 124,3, 112,7, 102,7, 40,6.

Продукт R2ba: 7-[4-(трифторометокси)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-йодо-4-(трифторометокси)бензолу як реагентів, отримували Продукт R2ba. МСВД розраховано для $C_{13}H_8F_3N_3O_2$: 295,0569; знайдено 296,0648 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,15 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,56 (m, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 126,4, 124,1, 122,5, 103,9.

Продукт R2bb: 7-[4-(бензилокси)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-бензилоксийодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2bb. МСВД розраховано для $C_{19}H_{15}N_3O_2$: 317,1164; знайдено 318,1243 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,59 (dm, 2 H), 7,48 (dm, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,41 (tm, 2 H), 7,35 (tm, 1 H), 7,16 (dm, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 157,6, 147,3, 144,4, 137,4, 131, 129, 128,4, 128,2, 126,1, 124,3, 115,7, 109,4, 103,1, 69,9.

Продукт R2bc: 7-(5-метилтіофен-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-йодо-5-метилтіофену як реагентів, отримували Продукт R2bc. МСВД розраховано для $C_{11}H_9N_3OS$: 231,0466; знайдено 232,0541 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,76 (dq, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 2,46 (d, 3 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 145, 124,2, 123,9, 119,4, 103,9, 15,4.

Продукт R2bd: 7-(5-хлоротіофен-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-хлоро-5-йодотіофену як реагентів, отримували Продукт R2bd. МСВД розраховано для $C_{10}H_6N_3OSCl$: 250,9920; знайдено 252,0005 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, dmsO-d6) δ ppm 12,28 (brs, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H),

¹³C-ЯМР (500 МГц, dmsO-d6) δ ppm 158,4, 146,8, 145,6, 136,4, 125,5, 124,6, 123,3, 117,5, 109,3, 104,6.

Продукт R2be: 7-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 1,4-бензодіоксан-6-боронової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2be. МСВД розраховано для $C_{14}H_{11}N_3O_3$: 269,0800; знайдено 270,0881 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,33-4,25 (m, 4 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,4, 124,3, 117,7, 117,6, 113,8, 103,2.

Продукт R2bf: 7-(2H-1,3-бензодіоксол-5-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 3,4-метилендіоксифенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bf. МСВД розраховано для $C_{13}H_9N_3O_3$: 255,0644; знайдено 256,0719 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,11 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,5, 124,5, 118,2, 108,7, 106,5, 103,1, 102,2.

Продукт R2bg: 7-(нафтален-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 2-нафталенборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bg. МСВД розраховано для $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; знайдено 262,0982 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,14 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,6 (tm, 1 H), 7,57 (tm, 1 H), 6,74 (d, 1 H),

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,6, 144,8, 135,4, 133,4, 132, 129,4, 128,4, 128,2, 127,4, 126,9, 124,4, 123,5, 122,3, 109,9, 103,8.

Продукт R2bh: 7-[3-(трифторометил)феніл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 3-йодобензотрифториду як реагентів, отримували Продукт R2bh. МСВД розраховано для $C_{13}H_8F_3N_3O$: 279,0620; знайдено 280,0699 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,19 (brs, 1 H), 8,18 (brs, 1 H), 8,07 (dm, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,77 (dm, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,1, 128,3, 124, 123,9, 121, 104,1.

Продукт R2bi: 7-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1b та пінаколового естеру 3-(4-метил-1-піперазинілметил)бензолборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bi. МСВД розраховано для $C_{18}H_{21}N_5O$: 323,1746; знайдено 324,1828 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,37/12,2/11,95 (brs, 3 H), 8,04 (brs, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dm, 1 H), 7,67 (dm, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 4,49 (brs, 2 H), 3,8-3,3 (brm, 8 H), 2,8 (brs, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,8, 130,3, 130, 127,3, 125,7, 124, 103,9, 58,7, 42,7.

Продукт R2bj: 7-[3-(гідроксиметил)феніл]-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 3-йодобензилового спирту як реагентів, отримували Продукт R2bj. МСВД розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₂: 241,0851; знайдено 242,0935 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,11 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,64 (brt, 1 H), 7,55 (dm, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H),

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 147,4, 144,6, 144,4, 137,7, 129,4, 125,4, 124,2, 123, 122,5, 109,7, 103,5, 62,9.

Продукт R2bk: 7-(3-хлорофеніл)-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-хлоро-3-йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2bk. МСВД розраховано для C₁₂H₈ClN₃O: 245,0356; знайдено 246,0437 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,74 (dm, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,47 (dm, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 145, 131,3, 127,2, 124,1, 123,9, 122,9, 104.

Продукт R2bl: 7-(3-фторофеніл)-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-фторо-3-йодбензола як реагентів, отримували Продукт R2bl. МСВД розраховано для C₁₂H₈N₃OF: 229,0651; знайдено 230,0729 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,17 (brs, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,72 (dm, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 131,4, 130,9, 123,9, 120,2, 114, 111,6.

¹⁹F-ЯМР (376,5 МГц, MSM-d6): δ (ppm) -111,7.

Продукт R2bm: 7-[3-(диметиламіно)феніл]-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 3-(N,N-диметиламіно)фенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bm. МСВД розраховано для C₁₄H₁₄N₄O: 254,1168; знайдено 255,1229 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,93 (dm, 1 H), 6,74 (dm, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 2,95 (s, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,3, 129,9, 124,4, 112,4, 111,4, 108,6, 103,1, 40,5.

Продукт R2bn: 7-[3-(морфолін-4-іл)феніл]-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 3-(морфоліно)фенілборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bn. ¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,05 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,47 (d, J=3,53 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=8,13 Гц, 1 H), 7,19 (t, J=2,20 Гц, 1 H), 7,11 (dd, J=1,27, 7,93 Гц, 1 H), 6,98 (dd, J=1,96, 8,49 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=3,5 Гц, 1 H), 3,75 (t, J=4,61 Гц, 4 H), 3,18 (t, J=4,61 Гц, 4 H).

Продукт R2bo: 7-[3-(трифторометокси)феніл]-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 3-(трифторометокси)йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2bo. МСВД розраховано для C₁₃H₈F₃N₃O₂: 295,0569; знайдено 296,0651 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,91 (s, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,87 (t, 1 H), 7,82 (ddd, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,41 (ddd, 1 H), 6,71 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 145,1, 131,5, 123,9, 123,2, 119,5, 117,1, 104,1.

Продукт R2bp: 7-(3-метоксифеніл)-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 3-йодоанізолу як реагентів, отримували Продукт R2bp. МСВД розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₂: 241,0851; знайдено 242,0928 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 6,98 (dm, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,4, 124,2, 116,7, 112,9, 110,5, 103,5.

Продукт R2bq: 7-[3-(бензилокси)феніл]-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-бензилокси-3-йодобензолу як реагентів, отримували Продукт R2bq. МСВД розраховано для C₁₉H₁₅N₃O₂: 317,1164; знайдено 318,1235 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,1 (brs, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,51-7,31 (m, 5 H), 7,44 (t, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (dm, 1 H), 7,05 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,6, 130,5, 124,1, 116,8, 113,6, 111,4, 103,6, 70.

Продукт R2br: 7-(6-метилпіридин-2-іл)-3Н,4Н,7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 2-йодо-6-

метилпіридину як реагентів, отримували Продукт R2br. МСВД розраховано для $C_{12}H_{10}N_4O$: 226,0855; знайдено 227,0933 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12 (brs, 1 H), 8,25 (dm, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,25 (dm, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 2,52 (s, 3 H).

5 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,9, 139,5, 122, 121,8, 113,8, 103,7, 24,4.

Продукт R2bs: 7-(6-метоксипіридин-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Суміш Продукту R1a (1,0 г, 6,51 ммоль), 2-йодо-6-метокси-піридину (2,35 г, 9,77 ммоль, 1,5 екв.), мідь(I)-йодиду (125 мг, 0,65 ммоль, 0,1 екв.), триосновного фосфату калію (2,76 г, 13 ммоль, 2 екв.), (1R,2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексану (74 мг, 0,65 ммоль, 0,1 екв.) у PDO (50 мл) перемішували в інертній атмосфері протягом 4 годин за 100 °С. Неорганічні домішки відфільтровували та фільтрат випаровували. Утворена у результаті залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (DCM).

Арильований продукт (920 мг, 3,5 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (1,48 г, 35 ммоль) перемішували у суміші PDO (15 мл) та води (15 мл) за 110 °С протягом 24 годин. Залишок підкислювали водн. HCl розчином (1 N, 50 мл) та отриманий у результаті осад відфільтровували та висушували з отриманням Продукту R2bs. МСВД розраховано для $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 242,0804; знайдено 243,0884 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,21 (brs, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,9 (t, 1 H), 6,78 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

20 ¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 163,2, 158,5, 147,6, 147,4, 144,9, 141,9, 121,9, 111,2, 108,4, 108,4, 103,8, 53,9.

Продукт R2bt: 7-(нафталін-1-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та 1-нафталінборонової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bt. МСВД розраховано для $C_{16}H_{11}N_3O$: 261,0902; знайдено 262,0984 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,04 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,61 (dm, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,51 (tm, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 6,77 (d, 1 H),

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,9, 149,2, 144,6, 134,2, 134,1, 130,4, 129,5, 128,7, 127,8, 127,2, 126,4, 126,3, 126, 123, 108,7, 103,1

30 Продукт R2bu: 7-(піридин-3-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та піридин-3-боронової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bu. МСВД розраховано для $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; знайдено 213,0774 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,29 (s, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,06 (brs, 1 H), 8,03 (t, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,7 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 149,1, 145, 139,4, 122,5, 122, 116,9, 104.

¹⁵N-ЯМР (50,6 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 171,2.

Продукт R2bv: 7-(піридин-4-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 2, виходячи з Продукту R1a та пінаколового естеру піридин-4-боронової кислоти як реагентів, отримували Продукт R2bv. МСВД розраховано для $C_{11}H_8N_4O$: 212,0698; знайдено 213,0773 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ ppm 12,31 (brs, 1 H), 8,69 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (m, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 151,3, 145,6, 122,8, 117,3, 105.

45 Продукт R2bw: 7-[1-(діфторометил)-1H-піразол-4-іл]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 1-(діфторометил)-4-йодо-1H-піразолу як реагентів, отримували Продукт R2bw. МСВД розраховано для $C_{10}H_7F_2N_5O$: 251,0619; знайдено 252,0682 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,88 (brs, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 145,2, 136,2, 123,2, 121,3, 111, 104.

Продукт R2bx: 7-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 3, виходячи з Продукту R1b та 4-йодо-1-метил-1H-піразолу як реагентів, отримували Продукт R2bx. МСВД розраховано для $C_{10}H_9N_5O$: 215,0807; знайдено 216,0889 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 12,12 (brs, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,6, 146,9, 144,7, 132,1, 124,3, 123,4, 121,4, 109, 103,4, 38,5.

60 Продукт R2by: 7-(пропан-2-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2-йодопропану як реагентів, отримували Продукт R2by. МСВД розраховано для $C_9H_{11}N_3O$: 177,0902; знайдено 178,0979 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 4,85 (sept., 1 H), 1,42 (d, 6 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,8, 146,8, 143,5, 120,7, 108,2, 102, 46,5, 23.

¹⁵N-ЯМР (50,6 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 168.

Продукт R2ca: 7-циклобутил-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та циклобутил бромиду як реагентів, отримували Продукт R2ca. МСВД розраховано для $C_{10}H_{11}N_3O$: 189,0902; знайдено 190,0974 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,85 (brs, 1 H), 7,88 (brs, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 3,70 (m, 1 H)

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,7, 143,8, 125,1, 108,1, 101,7, 31,8.

Продукт R2cb: 7-(1-метилпіперидин-4-іл)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 4, виходячи з Продукту R1a та 4-гідрокси-1-метилпіперидину як реагентів, отримували Продукт R2cb. МСВД розраховано для $C_{12}H_{16}N_4O$: 232,1324; знайдено 233,1405 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,82 (brs, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 2,89/2,05 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,02/1,82 (m, 4 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 143,9, 121,2, 102,1, 55,1, 52,1, 46,1, 32,3.

Продукт R2cc: 7-(2,2-діфтороетил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2-йодо-1,1-діфторетану як реагентів, отримували Продукт R2cc. МСВД розраховано для $C_8H_7N_3OF_2$: 199,0557; знайдено 200,0634 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 11,99 (brs, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,37 (tt, 1 H), 4,6 (td, 2 H).

¹³C-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 144,4, 124,8, 114,3, 102,5, 46,2.

Продукт R2cd: 7-(2-фтороетил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 1-фторо-2-йодетану як реагентів, отримували Продукт R2cd. МСВД розраховано для C_8H_8NOF : 181,0651; знайдено 182,0728 ((M+H)⁺ форма).

¹H-ЯМР (400 МГц, dmso-d6) δ ppm 11,91 (brs, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 4,74 (dt, 2 H), 4,43 (dt, 2 H).

¹³C-ЯМР (400 МГц, dmso-d6) δ ppm 144, 124,3, 102, 83,1, 45,1.

Продукт R2ce: 7-(2-гідроксиетил)-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2-хлоретанолу як реагентів, отримували Продукт R2ce. ¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,83 (brs, 1 H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,12 (d, J=3,92 Гц, 1 H), 6,43 (d, J=3,14 Гц, 1 H), 4,92 (t, J=5,49 Гц, 1 H), 4,15 (t, J=6,28 Гц, 2 H), 3,68 (q, J=5,49 Гц, 2 H).

Продукт R2cg: 7-[(4-хлорофеніл)метил]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 4-хлоробензилбромиду як реагентів, отримували Продукт R2cg. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; знайдено 260,0583 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,93 (s, 7,9 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,4, 144,2, 137,5, 132,5, 129,5, 129, 124,2, 108,3, 102,4, 47,5.

Продукт R2ch: 7-[(3-хлорофеніл)метил]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 3-хлоробензилбромиду як реагентів, отримували Продукт R2ch. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; знайдено 260,0580 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (500 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,94 (brs, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,16 (dm, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 5,35 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 158,7, 147,6, 144,3, 140,9, 133,6, 131,1, 128, 127,5, 126,4, 124,3, 108,4, 102,4, 47,5.

Продукт R2ci: 7-[(2-хлорофеніл)метил]-3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он

Із застосуванням Загальної процедури 1, виходячи з Продукту R1a та 2-хлоробензилбромиду як реагентів, отримували Продукт R2ci. МСВД розраховано для $C_{13}H_{10}ClN_3O$: 259,0512; знайдено 260,0587 [(M+H)⁺ форма].

¹H-ЯМР (400 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 11,95 (brs, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,5 (dm, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,72 (dm, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 5,44 (s, 2 H).

¹³C-ЯМР (100 МГц, MSM-d6): δ (ppm) 144,3, 129,8, 129,8, 128,8, 128,1, 124,5, 102,5, 46.

ПРИКЛАДИ

5 Наступні приклади ілюструють даний винахід, але жодним чином не обмежують його.

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(7-метил-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 1)

10 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2g та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 1. МСВД розраховано для C₃₀H₃₉N₅O₅: 549,2951; знайдено 550,3021 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксотієно[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 2)

15 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3H-тієно[2,3-d]піримідин-4-ону та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 2. МСВД розраховано для C₂₉H₃₆N₄O₅S: 552,2406; знайдено 553,2479 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-етил-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 3)

20 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2h та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 3. МСВД розраховано для C₃₁H₄₁N₅O₅: 563,3108; знайдено 564,319 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-проп-2-ініл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 4)

25 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2i та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 4. МСВД розраховано для C₃₂H₃₉N₅O₅: 573,2951; знайдено 574,3024 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-циклопропіл-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 5)

30 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2j та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 5. МСВД розраховано для C₃₂H₄₁N₅O₅: 575,3108; знайдено 576,3189 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-хлоро-4-оксо-тієно[3,4-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 6)

35 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 7-хлоро-3H-тієно[3,4-d]піримідин-4-ону та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 6. МСВД розраховано для C₂₉H₃₅ClN₄O₅S: 586,2017; знайдено 609,1912 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бута-2,3-дієніл-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 7)

40 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2k та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 7. МСВД розраховано для C₃₃H₄₁N₅O₅: 587,3108; знайдено 588,318 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-циклопропілметил)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 8)

45 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2l та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 8. МСВД розраховано для C₃₃H₄₃N₅O₅: 589,3264; знайдено 590,3342 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(7-ізобутил-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 9)

50 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2m та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 9. МСВД розраховано для C₃₃H₄₅N₅O₅: 591,342; знайдено 592,3501 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(9-метил-4-оксо-піримідо[4,5-b]індол-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 10)

55 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2n та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 10. МСВД розраховано для C₃₄H₄₁N₅O₅: 599,3108; знайдено 600,3181 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-циклобутилметил)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 11)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2o та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 11. МСВД розраховано для C₃₄H₄₅N₅O₅: 603,342; знайдено

604,3502 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(2-диметиламіноетил)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 12)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2p та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 12. МСВД розраховано для $C_{33}H_{46}N_6O_5$: 606,353; знайдено 607,36 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 13)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2q та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 13. МСВД розраховано для $C_{35}H_{41}N_5O_5$: 611,3108; знайдено 612,3192 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-феніл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 14)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 7-феніл-3,5-дигідропіроло[3,2-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 14. МСВД розраховано для $C_{35}H_{41}N_5O_5$: 611,3108; знайдено 612,3182 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(2-pyridyl)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 15)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2b та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 15. МСВД розраховано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612,306; знайдено 613,3132 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-1-феніл-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 16)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 1-феніл-5H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 16. МСВД розраховано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612,306; знайдено 613,312 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(6-оксо-9-феніл-пурін-1-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 17)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 9-феніл-1H-пурін-6-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 17. МСВД розраховано для $C_{34}H_{40}N_6O_5$: 612,306; знайдено 613,3142 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бромо-4-оксо-піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 18)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 7-бромо-3H-піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 18. МСВД розраховано для $C_{29}H_{36}BrN_5O_5$: 613,19; знайдено 612,1851 [(M-H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(7-оксо-3-феніл-ізоксазоло[4,5-d]піримідин-6-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 19)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3-феніл-6H-ізоксазоло[4,5-d]піримідин-7-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 19. МСВД розраховано для $C_{34}H_{39}N_5O_6$: 613,29; знайдено 636,2782 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-піримідин-2-іл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 20)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2s та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 20. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}N_7O_5$: 613,3013; знайдено 614,3102 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(7-оксо-3-феніл-тріазоло[4,5-d]піримідин-6-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 21)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3-феніл-6H-тріазоло[4,5-d]піримідин-7-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 21. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}N_7O_5$: 613,3013; знайдено 614,3095 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[(4-[(6,8-диметил-4-оксопіримідо[5,4-b]-індолізін-3(4H)-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-іл]карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 22)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2t та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 22. МСВД розраховано для $C_{34}H_{42}N_6O_5$: 614,3217; знайдено 615,3301 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(1-метилімідазол-4-іл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 23)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2u та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 23. МСВД розраховано для $C_{33}H_{41}N_7O_5$: 615,3169; знайдено

- 616,324 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(3-тієніл)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 24)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2v та Продукту R1с як
 5 реагентів, отримували ПРИКЛАД 24. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}N_5O_5S$: 617,2672; знайдено 618,2736 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(2-тієніл)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 25)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2w та Продукту R1с як
 10 реагентів, отримували ПРИКЛАД 25. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}N_5O_5S$: 617,2672; знайдено 618,2744 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(2,2,2-трифтороетил)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 26)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2x та Продукту R1с як
 15 реагентів, отримували ПРИКЛАД 26. МСВД розраховано для $C_{31}H_{38}F_3N_5O_5$: 617,2825; знайдено 618,2912 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-тіазол-2-іл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 27)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2y та Продукту R1с як
 20 реагентів, отримували ПРИКЛАД 27. МСВД розраховано для $C_{32}H_{38}N_6O_5S$: 618,2625; знайдено 641,251 [(M+Na) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-(диметиламіно)пропіл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 28)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2z та Продукту R1с як
 25 реагентів, отримували ПРИКЛАД 28. МСВД розраховано для $C_{34}H_{48}N_6O_5$: 620,3686; знайдено 621,3731 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(м-толіл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 29)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2aa та Продукту R1с як
 30 реагентів, отримували ПРИКЛАД 29. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625,3264; знайдено 626,3357 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(п-толіл)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 30)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ab та Продукту R1с як
 35 реагентів, отримували ПРИКЛАД 30. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625,3264; знайдено 626,3358 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-бензил-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 31)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ac та Продукту R1с як
 40 реагентів, отримували ПРИКЛАД 31. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625,3264; знайдено 626,3343 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[6-метил-4-оксо-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 32)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ad та Продукту R1с як
 45 реагентів, отримували ПРИКЛАД 32. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_5$: 625,3264; знайдено 626,3335 [(M+H) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-оксо-3-феніл-ізотіазоло[4,5-d]піримідин-6-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 33)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3-феніл-6H-ізотіазоло[4,5-d]піримідин-7-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 33. МСВД розраховано для $C_{34}H_{39}N_5O_5S$: 629,2672; знайдено 652,2559 [(M+Na) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-фторофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 34)
 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ae та Продукту R1с як
 55 реагентів, отримували ПРИКЛАД 34. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}FN_5O_5$: 629,3013; знайдено 530,2568 [(M+H-Вос) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-фторофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 35)
 60 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bl та Продукту R1с як

реагентів, отримували ПРИКЛАД 35. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}FN_5O_5$: 629,3013; знайдено 652,2909 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(7-бромо-4-оксо-тієно[3,2-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 36)

5 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 7-бромо-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 36. МСВД розраховано для $C_{29}H_{35}BrN_4O_5S$: 630,1511; знайдено 653,1419 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(5-метил-2-тієніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 37)

10 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bc та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 37. МСВД розраховано для $C_{34}H_{41}N_5O_5S$: 631,2828; знайдено 654,2719 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(1-метил-4-піперидил)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 38)

15 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2cb та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 38. МСВД розраховано для $C_{35}H_{48}N_6O_5$: 632,3686; знайдено 633,3766 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-ціанофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 39)

20 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2au та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 39. МСВД розраховано для $C_{36}H_{40}N_6O_5$: 636,306; знайдено 637,3127 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(4-метоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 40)

25 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2c та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 40. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641,3214; знайдено 642,3297 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(3-метоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 41)

30 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2br та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 41. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641,3214; знайдено 642,3313 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-[4-(гідроксиметил)феніл]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 42)

35 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ax та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 42. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641,3214; знайдено 642,3288 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[6-(гідроксиметил)-4-оксо-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 43)

40 Продукт R1b (10 г, 67,05 ммоль, 1 екв.), йодбензол (87,2 ммоль, 1,3 екв.), CuI (1,28 г, 190,45, 6,705 ммоль, 0,1 екв.), DMEDA (1,45 мл, 13,4 ммоль, 1,18 г, 0,2 екв.), безводний K_2CO_3 (12,05 г, 87,16 ммоль, 1,3 екв.) суспендували у сухому ацетонітрилі (50 мл), продували N_2 та перемішували за 80 °C протягом 1,5 г. Після завершення реакції, суміш розводили водою (200 мл) та охолоджували до r.t. Суміш фільтрували, та промивали водою (3 x 30 мл), водн. NH_3 розчином (40 мл, 25%), водою (3 x 50 мл), гептаном (50 потім 30 мл) та висушували у вакуумі.

45 У висушену над полум'ям 3-горлу круглодонну колбу завантажували 5 мл сухого THF в атмосфері N_2 . 420 мкл (1,5 екв.) iPr_2NH додавали за допомогою шприця та круглодонну колбу охолоджували до мінус 78 °C. 1,25 мл (1,5 екв.) $n-BuLi$ додавали за допомогою шприця та перемішували протягом 30 хвилин. Потім по краплинах додавали 4-метокси-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин, отриманий на попередній стадії (450 мг, 2 ммоль, 1 екв.), розчинений у 20 мл сухого THF та перемішували протягом 1 години. Потім додавали метил форміат (360 мг, 3 екв.), розчинений у 10 мл сухого THF. Після завершення реакції додавали 40 мл нас. NH_4Cl та екстрагували 3 x 40 мл ЕЕО, висушували, фільтрували та випарювали. У результаті флеш-хроматографії з гексан:ЕЕО отримували (4-метокси-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-6-іл)метанол.

50 Частину неочищеного продукту (127 мг, 0,5 ммоль) розчиняли у 2,5 мл PDO та додавали конц. HCl (82 мкл, 1 ммоль, 2 екв.). Розчин нагрівали, перемішували за 100 °C протягом 2 годин, та випаровували з отриманням 6-(гідроксиметил)-7-феніл-3H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ону, який реагував відповідно до Загальної процедури 5 з Продуктом R1c як реагентів з отриманням

ПРИКЛАДУ 43. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_6$: 641,3214; знайдено 642,3295 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[1-(4-метоксифеніл)-4-оксо-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 44)

5 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 1-(4-метоксифеніл)-5H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 44. МСВД розраховано для $C_{35}H_{42}N_6O_6$: 642,3166; знайдено 665,3057 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(6-метокси-2-піридил)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 45)

10 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bs та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 45. МСВД розраховано для $C_{35}H_{42}N_6O_6$: 642,3166; знайдено 643,3231 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлорофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 46)

15 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2au та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 46. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}ClN_5O_5$: 645,2718; знайдено 646,2787 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-хлорофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 47)

20 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bk та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 47. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}ClN_5O_5$: 645,2718; знайдено 646,2821 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(6-хлоро-4-оксо-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 48)

25 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ai та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 48. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}ClN_5O_5$: 645,2718; знайдено 646,2782 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(5-хлоро-2-тієніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 49)

30 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bd та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 49. МСВД розраховано для $C_{33}H_{38}ClN_5O_5S$: 651,2282; знайдено 652,2348 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[1-(дифторометил)піразол-4-іл]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 50)

35 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bw та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 50. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}F_2N_7O_5$: 651,2981; знайдено 674,2867 [(M+Na) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-диметиламінофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 51)

40 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2az та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 51. МСВД розраховано для $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 654,353; знайдено 655,3589 [(M+H) форма].

45 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[3-(диметиламіно)феніл]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 52)

50 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bm та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 52. МСВД розраховано для $C_{37}H_{46}N_6O_5$: 654,353; знайдено 655,3602 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 53)

55 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bf та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 53. МСВД розраховано для $C_{36}H_{41}N_5O_7$: 655,3006; знайдено 655,3006 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(2-хлорофеніл)метил]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 54)

60 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ci та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 54. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}N_5O_5Cl$: 659,2875; знайдено

- 660,2949 [(M+N) форма].
 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(3-хлорофеніл)метил]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 55)
- 5 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ch та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 55. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$: 659,2875; знайдено 660,2933 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[(4-хлорофеніл)метил]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 56)
- 10 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2cg та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 56. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_5$: 659,2875; знайдено 660,2949 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-фторо-3-метокси-феніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 57)
- 15 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2e та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 57. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}FN_5O_6$: 659,3119; знайдено 660,3194 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-[4-(дифторометил)феніл]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 58)
- 20 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2aw та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 58. МСВД розраховано для $C_{36}H_{41}F_2N_5O_5$: 661,3076; знайдено 662,3141 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(1-нафтіл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 59)
- 25 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bt та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 59. МСВД розраховано для $C_{39}H_{43}N_5O_5$: 661,3264; знайдено 662,3345 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(2-нафтіл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 60)
- 30 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bg та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 60. МСВД розраховано для $C_{35}H_{35}N_5O_5$: 661,3264; знайдено 606,2715 [(M+N-C(CH₃)₃) форма].
- 35 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлоро-3-фторо-феніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 61)
- Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ag та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 61. МСВД розраховано для $C_{35}H_{39}ClFN_5O_5$: 663,2624; знайдено 564,218 [(M+N-Voc) форма].
- 40 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 62)
- Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 7-(2-триметилсилілетоксиметил)-3Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 62. МСВД розраховано для $C_{35}H_{51}N_5O_6Si$: 665,3609; знайдено 666,3696 [(M+N) форма].
- 45 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 63)
- 50 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2be та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 63. МСВД розраховано для $C_{37}H_{43}N_5O_7$: 669,3162; знайдено 670,3238 [(M+N) форма].
- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-оксо-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 64)
- 55 Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-5Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 64. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}N_6O_7$: 670,3115; знайдено 693,3019 [(M+Na) форма].
- 60 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-діметоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 65)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2at та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 65. МСВД розраховано для $C_{37}H_{45}N_5O_7$: 671,3319; знайдено 672,3396 [(M+H) форма].

5 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-диметоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 66)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ар та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 66. МСВД розраховано для $C_{37}H_{45}N_5O_7$: 671,3319; знайдено 672,3401 [(M+H) форма].

10 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[6-йодо-7-метил-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 67)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2aj та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 67. МСВД розраховано для $C_{30}H_{38}N_5O_5$: 675,1918; знайдено 676,1994 [(M+H) форма].

15 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-хлоро-5-метокси-феніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 68)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ao та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 68. МСВД розраховано для $C_{36}H_{42}ClN_5O_6$: 675,2823; знайдено 676,2891 [(M+H) форма].

20 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-хлоро-3-метокси-феніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 69)

25 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,4-дихлорофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 70)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2aq та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 70. МСВД розраховано для $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$: 679,2328; знайдено 680,2399 [(M+H) форма].

30 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3,5-дихлорофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 71)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ap та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 71. МСВД розраховано для $C_{35}H_{39}Cl_2N_5O_5$: 679,2328; знайдено 680,2399 [(M+H) форма].

35 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-[4-(трифторометил)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 72)

40 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-[3-(трифторометил)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 73)

45 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-[3-(трифторометил)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 74)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bh та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 73. МСВД розраховано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_5$: 679,2982; знайдено 702,2875 [(M+Na) форма].

50 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[6-йодо-4-оксо-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 74)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2al та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 74. МСВД розраховано для $C_{35}H_{50}IN_5O_6Si$: 791,2575; знайдено 792,265 [(M+H) форма].

55 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-[3-(трифторометокси)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 75)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bo та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 75. МСВД розраховано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$: 695,2931; знайдено 696,2997 [(M+H) форма].

60 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-[4-(трифторометокси)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 76)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ba та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 76. МСВД розраховано для $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6$: 695,2931; знайдено 696,3006 [(M+H) форма].

5 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-(3-морфолінофеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 77)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bn та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 77. МСВД розраховано для $C_{39}H_{48}N_6O_6$: 696,3635; знайдено 697,3708 [(M+H) форма].

10 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[4-оксо-7-(3,4,5-триметоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 78)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2am та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 78. МСВД розраховано для $C_{38}H_{47}N_5O_8$: 701,3425; знайдено 702,3487 [(M+H) форма].

15 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(4-бензилоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 79)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bb та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 79. МСВД розраховано для $C_{42}H_{47}N_5O_6$: 717,3527; знайдено 718,3603 [(M+H) форма].

20 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[7-(3-бензилоксифеніл)-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 80)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bq та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 80. МСВД розраховано для $C_{42}H_{47}N_5O_6$: 717,3527; знайдено 740,3423 [(M+Na) форма].

25 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[[7-[3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 81)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bi та Продукту R1c як реагентів, отримували ПРИКЛАД 81. МСВД розраховано для $C_{41}H_{53}N_7O_5$: 723,4108; знайдено 724,4175 [(M+H) форма].

30 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[[6-ціано-4-оксо-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-3-іл]метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 82)

35 ПРИКЛАД 74 розчиняли у PDO та додавали ціанід міді (4,2 екв.), тетраетиламоній ціанід (1,05 екв.), $Pd_2(dba)_3$ (0,1 екв.), та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,4 екв.). Суміш нагрівали та перемішували за 110 °C до завершення реакції. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії у DCM-MeOH градієнті з отриманням ПРИКЛАДУ 82. МСВД розраховано для $C_{36}H_{50}N_6O_6Si$: 690,3561; знайдено 691,3637 [(M+H) форма].

40 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 83)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3H,4H,7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-ону та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 83 у вигляді HCl солі. МСВД розраховано для $C_{24}H_{29}N_5O_3$: 435,2271; знайдено 436,2345 [(M+H) форма].

45 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 84)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 1 як реагента, ПРИКЛАД 84 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{25}H_{31}N_5O_3$: 449,2427; знайдено 450,2517 [(M+H) форма].

50 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]тієно[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 85)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 2 як реагента, ПРИКЛАД 85 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{24}H_{28}N_4O_3S$: 452,1882; знайдено 453,1933 [(M+H) форма].

55 - 7-етил-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 86)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 3 як реагента, ПРИКЛАД 86 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{26}H_{33}N_5O_3$: 463,2583; знайдено 464,2654 [(M+H) форма].

60 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-проп-2-ініл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 87)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 4 як реагента, ПРИКЛАД 87 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{27}H_{31}N_5O_3$: 473,2427; знайдено 474,2502 [(M+H) форма].

- 7-циклопропіл-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 88)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 5 як реагента, ПРИКЛАД 88 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{27}H_{33}N_5O_3$: 475,2583; знайдено 476,2668 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-ізопропіл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 89)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bu та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 89 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{27}H_{35}N_5O_3$: 477,274; знайдено 478,2819 [(M+H) форма].

- 7-(2-гідроксиетил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 90)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ce та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 90 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{26}H_{33}N_5O_4$: 479,2533; знайдено (ЯМР доступна форма).

- 7-(2-фтороетил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 91)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2cd та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 91 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{26}H_{32}N_5O_3F$: 481,2489; знайдено 482,2555 [(M+H) форма].

- 7-хлоро-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]тієно[3,4-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 92)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 6 як реагента, ПРИКЛАД 92 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$: 486,1492; знайдено 487,1544 [(M+H) форма].

- 7-бута-2,3-дієніл-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 93)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 7 як реагентів, ПРИКЛАД 93 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{33}N_5O_3$: 487,2583; знайдено 488,2657 [(M+H) форма].

- 7-циклобутил-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 94)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2ca та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 94 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,274; знайдено 490,2796 [(M+H) форма].

- 7-(циклопропілметил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 95)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 8 як реагента, ПРИКЛАД 95 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{35}N_5O_3$: 489,274; знайдено 490,2817 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-ізобутил-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 96)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 9 як реагента, ПРИКЛАД 96 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{37}N_5O_3$: 491,2896; знайдено 492,2963 [(M+H) форма].

- 7-(2,2-дифтороетил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 97)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2cc та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 97 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{26}H_{31}N_5O_3F_2$: 499,2395; знайдено 500,2485 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-9-метил-піримідо[4,5-b]індол-4-он (ПРИКЛАД 98)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 10 як реагента, ПРИКЛАД 98 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{33}N_5O_3$: 499,2583; знайдено 500,2677 [(M+H) форма].

- 7-(циклобутилметил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 99)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 11 як реагента, ПРИКЛАД 99 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{37}N_5O_3$: 503,2896; знайдено 504,2957 [(M+H) форма].

- 7-(2-диметиламіноетил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 100)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 12 як реагента, ПРИКЛАД 100 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{38}N_6O_3$: 506,3005; знайдено 254,1581 [(M+2H)²⁺ форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 101)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 13 як реагента, ПРИКЛАД 101 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; знайдено 512,2648 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 102)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 14 як реагентів, ПРИКЛАД 102 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{30}H_{33}N_5O_3$: 511,2583; знайдено 512,2647 [(M+H) форма].

- 5-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-1-феніл-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 103)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 16 як реагента, ПРИКЛАД 103 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; знайдено 513,2623 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-піридил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 104)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 15 як реагента, ПРИКЛАД 104 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; знайдено 257,134 [(M+2H)²⁺ форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(3-піридил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 105)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bu та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував Із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 105 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; знайдено 513,261 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(4-піридил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 106)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bv та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував Із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 106 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; знайдено 513,2609 [(M+H) форма].

- 1-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-9-феніл-пурін-6-он (ПРИКЛАД 107)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 17 як реагента, ПРИКЛАД 107 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_3$: 512,2536; знайдено 513,2616 [(M+H) форма].

- 7-бromo-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-он (ПРИКЛАД 108)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 18 як реагента, ПРИКЛАД 108 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{24}H_{28}BrN_5O_3$: 513,1376; знайдено 514,1462 [(M+H) форма].

- 6-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-3-феніл-ізоксазоло[4,5-d]піримідин-7-он (ПРИКЛАД 109)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 19 як реагента, ПРИКЛАД 109 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{31}N_5O_4$: 513,2376; знайдено 514,2451 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-піримідин-2-іл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 110)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 20 як реагента, ПРИКЛАД 110 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; знайдено 257,6326 [(M+2H)²⁺ форма].

- 6-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-3-феніл-тріазоло[4,5-d]піримідин-7-он (ПРИКЛАД 111)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 21 як реагента, ПРИКЛАД 111 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{31}N_7O_3$: 513,2488; знайдено 514,2576 [(M+H) форма].

- 3-[(4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл]метил]-6,8-диметилпіримідо[5,4-b]індолізін-4(3H)-он (ПРИКЛАД 112)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 22 як реагента, ПРИКЛАД 112 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{34}N_6O_3$: 514,2692; знайдено 515,2757 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(1-метилімідазол-4-іл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 113)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 23 як реагента, ПРИКЛАД 113 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; знайдено 516,2728 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(1-метилпіразол-4-іл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 114)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bx та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 114 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{28}H_{33}N_7O_3$: 515,2645; знайдено 516,2716 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-тієніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 115)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 25 як реагента, ПРИКЛАД 115 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; знайдено 518,2231 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(3-тієніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 116)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 24 як реагента, ПРИКЛАД 116 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{28}H_{31}N_5O_3S$: 517,2148; знайдено 518,2233 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-феніл-1-(2,2,2-трифтороетил)піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 117)

ПРИКЛАД 62 (610 мг, 0,92 ммоль) розчиняли у 12 мл DCM, потім додавали TFA (211 мкл, 2,73 ммоль, 3 екв.) та мурашину кислоту (399 мкл, 10,6 ммоль, 11,5 екв.). Суміш перемішували за г.т. протягом 118 годин, потім додавали карбонат калію (2,22 г 16,1 ммоль). Розчин екстрагували DCM (2x70 мл) та органічну фазу висушували ($MgSO_4$) та випарювали.

112 мг (0,2 ммоль) неочищеного 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-4-онового продукту розчиняли у 2 мл сухого THF, потім додавали триетиламін (42 мкл, 0,3 ммоль, 1,5 екв.) та 2,2,2-трифтороетил трифторометансульфонат (32 мкл, 0,22 моль, 1,2 екв.). Суміш перемішували за г.т. протягом 141 годин, потім додавали 5 мл води. Розчин екстрагували DCM (2x10 мл) та органічну фазу висушували ($MgSO_4$) та випарювали.

Отриманий 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-феніл-1-(2,2,2-трифтороетил)піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он розчиняли у 270 мкл сухого THF, та додавали тетрабутиламоній фторид (270 мкл, 1М у THF, 0,27 ммоль) та молекулярні сита, та перемішували за 75 °C протягом 20 годин, потім молекулярні сита відфільтровували та залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ при 25мМ NH_4HCO_3 -ацетонітрил градієнті, з отриманням ПРИКЛАДУ 117. МСВД розраховано для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 517,2301; знайдено 518,2361 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2,2,2-трифтороетил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 118)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 26 як реагента, ПРИКЛАД 118 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$: 517,2301; знайдено 518,2386 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-тіазол-2-іл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 119)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 27 як реагента, ПРИКЛАД 119 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{27}H_{30}N_6O_3S$: 518,21; знайдено 519,2181 [(M+H) форма].

- 7-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 120)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 28 як реагента, ПРИКЛАД 120 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{29}H_{40}N_6O_3$: 520,3162; знайдено 261,1666 [(M+2H)²⁺ форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 121)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та метил йодиду як реагентів, ПРИКЛАД 121 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; знайдено 526,2802 [(M+H) форма].

- 7-бензил-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 122)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 31 як реагента, ПРИКЛАД 122 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; знайдено 526,2822 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(п-толіл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 123)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 30 як реагента, ПРИКЛАД 123 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; знайдено 526,2816 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(м-толіл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 124)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 29 як реагента, ПРИКЛАД 124 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; знайдено 526,2825 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-6-метил-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 125)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 32 як реагента, ПРИКЛАД 125 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_3$: 525,274; знайдено 526,2827 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(6-метил-2-піридил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 126)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2br та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 126 як HCl солі. МСВД розраховано для $C_{30}H_{34}N_6O_3$: 526,2692; знайдено 527,2764 [(M+H) форма].

- трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-феніл-тієно[3,4-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 127)

ПРИКЛАД 6 (370 мг, 0,63 ммоль) розчиняли у 2 мл THF та 2 мл води, потім додавали феніл боронову кислоту (308 мг, 2,52 ммоль, 4 екв.), $AtaPhos^*PdCl_2$ (8,6 мг, 0,012 ммоль, 0,2 екв.), карбонат цезію (617 мг, 1,89 ммоль, 3 екв.). Суміш нагрівали та перемішували у мікрохвильовому реакторі Anton Paar протягом 1 години за 100 °C. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ з 5 мМ NH_4HCO_3 -MeCN градієнтом, з отриманням ПРИКЛАДУ 127. МСВД розраховано для $C_{35}H_{40}N_4O_5S$: 628,2719; знайдено 629,2788 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(6-оксо-1H-піридин-2-іл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 128)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 45 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 128. МСВД розраховано для $C_{29}H_{32}N_6O_4$: 528,2485; знайдено 529,2567 [(M+H) форма].

- 6-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-3-феніл-ізотіазоло[4,5-d]піримідин-7-он (ПРИКЛАД 129)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 33 як реагента, отримували ПРИКЛАД 129. МСВД розраховано для $C_{29}H_{31}N_5O_3S$: 529,2148; знайдено 530,2223 [(M+H) форма].

- 7-(4-фторофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-

піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 130)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 34 як реагента, отримували ПРИКЛАД 130. МСВД розраховано для $C_{30}H_{30}FN_5O_3$: 529,2489; знайдено 530,2584 [(M+H) форма].

5 - 7-(3-фторофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 131)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 35 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 131. МСВД розраховано для $C_{30}H_{32}FN_5O_3$: 529,2489; знайдено 530,2571 [(M+H) форма].

10 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(5-метил-2-тієніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 132)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 37 як реагента, отримували ПРИКЛАД 132. МСВД розраховано для $C_{29}H_{33}N_5O_3S$: 531,2304; знайдено 532,2361 [(M+H) форма].

15 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(1-метил-4-піперидил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 133)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 38 як реагента, отримували ПРИКЛАД 133. МСВД розраховано для $C_{30}H_{40}N_6O_3$: 532,3162; знайдено 267,1658 [(M+2H)²⁺ форма].

20 - 4-[3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-4-оксо-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензонітрил (ПРИКЛАД 134)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 39 як реагента, отримували ПРИКЛАД 134. МСВД розраховано для $C_{31}H_{32}N_6O_3$: 536,2536; знайдено 537,2599 [(M+H) форма].

25 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(4-метоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 135)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 40 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 135. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; знайдено 542,2784 [(M+H) форма].

30 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(3-метоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 136)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 41 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 136. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; знайдено 542,2777 [(M+H) форма].

35 - 7-[4-(гідроксиметил)феніл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 137)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 42 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 137. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; знайдено 542,2787 [(M+H) форма].

40 - 7-[3-(гідроксиметил)феніл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 138)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з Продукту R2bj та Продукту R1c як реагентів, утворений у результаті Вос-захищений неочищений продукт реагував із застосуванням Загальної процедури 6, з отриманням ПРИКЛАДУ 138. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; знайдено 542,2769 [(M+H) форма].

45 - 6-(гідроксиметил)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 139)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 43 як реагента, отримували ПРИКЛАД 139. МСВД розраховано для $C_{31}H_{35}N_5O_4$: 541,2689; знайдено 542,2763 [(M+H) форма].

50 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(6-метокси-2-піридил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 140)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 45 як реагента, отримували ПРИКЛАД 140. МСВД розраховано для $C_{30}H_{34}N_6O_4$: 542,2642; знайдено 543,2698 [(M+H) форма].

55 - 7-(4-фторофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 141)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 130 та метилйодиду як реагентів, отримували ПРИКЛАД 141. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}N_5O_3F$: 543,2646; знайдено 544,2721 [(M+H) форма].

60 - 7-(3-хлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 142)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 47 як реагента, отримували

ПРИКЛАД 142. МСВД розраховано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; знайдено 546,2248 [(M+H) форма].

- 7-(4-хлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 143)

5 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 46 як реагента, отримували ПРИКЛАД 143. МСВД розраховано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; знайдено 546,2262 [(M+H) форма].

- 6-хлоро-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 144)

10 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 48 як реагента, отримували ПРИКЛАД 144. МСВД розраховано для $C_{30}H_{32}ClN_5O_3$: 545,2194; знайдено 546,2277 [(M+H) форма].

- 7-(5-хлоро-2-тієніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 145)

15 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 49 як реагента, отримували ПРИКЛАД 145. МСВД розраховано для $C_{28}H_{30}ClN_5O_3S$: 551,1758; знайдено 552,1844 [(M+H) форма].

- 7-[1-(дифторометил)піразол-4-іл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 146)

20 3 застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 50 як реагента, отримували ПРИКЛАД 146. МСВД розраховано для $C_{28}H_{31}F_2N_7O_3$: 551,2457; знайдено 552,254 [(M+H) форма].

- 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 147)

25 Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та оцтової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 147. МСВД розраховано для $C_{32}H_{35}N_5O_4$: 553,2689; знайдено 554,2757 [(M+H) форма].

- 7-(4-диметиламінофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 148)

30 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 51 як реагента, отримували ПРИКЛАД 148. МСВД розраховано для $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; знайдено 555,3076 [(M+H) форма].

- 7-[3-(диметиламіно)феніл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 149)

35 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 52 як реагента, отримували ПРИКЛАД 149. МСВД розраховано для $C_{32}H_{38}N_6O_3$: 554,3005; знайдено 555,3086 [(M+H) форма].

- 7-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 150)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 53 як реагента, отримували ПРИКЛАД 150. МСВД розраховано для $C_{31}H_{33}N_5O_5$: 555,2482; знайдено 556,2556 [(M+H) форма].

40 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(4-метоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 151)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 135 та метил йодиду як реагентів, отримували ПРИКЛАД 151. МСВД розраховано для $C_{32}H_{37}N_5O_4$: 555,2845; знайдено 556,2922 [(M+H) форма].

45 - 7-(3-хлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 152)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 142 та метил йодиду як реагентів, отримували ПРИКЛАД 152. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$: 559,235; знайдено 560,2425 [(M+H) форма].

50 - 7-(4-хлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-метил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 153)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 143 та метил йодиду як реагентів, отримували ПРИКЛАД 153. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}N_5O_3Cl$: 559,235; знайдено 560,2423 [(M+H) форма].

55 - 7-[(4-хлорофеніл)метил]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 154)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 56 як реагента, отримували ПРИКЛАД 154. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,235; знайдено 560,2418 [(M+H) форма].

60 - 7-[(3-хлорофеніл)метил]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-

піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 155)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 55 як реагента, отримували ПРИКЛАД 155. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,235; знайдено 560,2432 [(M+H) форма].

5 - 7-[(2-хлорофеніл)метил]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 156)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 54 як реагента, отримували ПРИКЛАД 156. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$: 559,235; знайдено 560,2429 [(M+H) форма].

10 - 7-(4-фторо-3-метокси-феніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 157)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 57 як реагента, отримували ПРИКЛАД 157. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}FN_5O_4$: 559,2595; знайдено 560,2638 [(M+H) форма].

15 - 7-[4-(дифторометил)феніл]-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 158)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 58 як реагента, отримували ПРИКЛАД 158. МСВД розраховано для $C_{31}H_{33}F_2N_5O_3$: 561,2551; знайдено 562,2636 [(M+H) форма].

20 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-нафтіл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 159)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 60 як реагента, отримували ПРИКЛАД 159. МСВД розраховано для $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,274; знайдено 562,2831 [(M+H) форма].

25 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(1-нафтіл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 160)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 59 як реагента, отримували ПРИКЛАД 160. МСВД розраховано для $C_{34}H_{35}N_5O_3$: 561,274; знайдено 562,2827 [(M+H) форма].

30 - 7-(4-хлоро-3-фторо-феніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 161)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 61 як реагента, отримували ПРИКЛАД 161. МСВД розраховано для $C_{30}H_{31}N_5O_3FCl$: 563,21; знайдено 564,2181 [(M+H) форма].

35 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 162)

ПРИКЛАД 62 (1,6 г, 2,4 ммоль) розчиняли у 30 мл DCM, потім додавали TFA (3 мл) та мурашину кислоту (550 мкл, 7,2 ммоль, 3 екв.). Суміш перемішували за r.t. протягом 4 днів, потім додавали карбонат калію (15 г, 108 ммоль). Розчин екстрагували DCM та органічну фазу висушували ($MgSO_4$) та випарювали з отриманням ПРИКЛАДУ 162. МСВД розраховано для $C_{30}H_{43}N_5O_4Si$: 565,3084; знайдено 566,3138 [(M+H) форма].

40 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-ізобутил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 163)

Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та 1-бromo-2-метилпропану як реагентів, отримували ПРИКЛАД 163. МСВД розраховано для $C_{34}H_{41}N_5O_3$: 567,3209; знайдено 568,328 [(M+H) форма].

45 - 7-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 164)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 63 як реагента, отримували ПРИКЛАД 164. МСВД розраховано для $C_{32}H_{35}N_5O_5$: 569,2638; знайдено 570,2709 [(M+H) форма].

50 - 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-5-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піразоло[3,4-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 165)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 64 як реагента, отримували ПРИКЛАД 165. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}N_6O_5$: 570,2591; знайдено 571,2663 [(M+H) форма].

55 - 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-(4-фторофеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 166)

Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 130 та оцтової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 166. МСВД розраховано для $C_{32}H_{34}FN_5O_4$: 571,2595; знайдено 572,2679 [(M+H) форма].

60 - 7-(3,5-диметоксифеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 167)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 66 як реагента, отримували

ПРИКЛАД 167. МСВД розраховано для $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; знайдено 572,2881 [(M+H) форма].
 - 7-(3,4-диметоксифеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 168)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 65 як реагента, отримували
 5 ПРИКЛАД 168. МСВД розраховано для $C_{32}H_{37}N_5O_5$: 571,2795; знайдено 572,2892 [(M+H) форма].
 - 5-[[1-[(3R,4R)-1,1-диметил-3-феніл-піперидин-1-ій-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-1-(4-метоксифеніл)піразоло[3,4-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 169)
 Із застосуванням Загальної процедури 7, виходячи з ПРИКЛАДУ 135 та метил йодиду як реагентів, отримували ПРИКЛАД 169. МСВД розраховано для $C_{32}H_{39}N_6O_4$: 571,3027; знайдено
 10 571,3038 [(M+) форма].
 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-6-йодо-7-метил-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 170)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 67 як реагента, отримували
 15 ПРИКЛАД 170. МСВД розраховано для $C_{25}H_{30}IN_5O_3$: 575,1393; знайдено 576,1455 [(M+H) форма].
 - 7-(3-хлоро-5-метокси-феніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 171)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 68 як реагента, отримували
 20 ПРИКЛАД 171. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2299; знайдено 576,2382 [(M+H) форма].
 - 7-(4-хлоро-3-метокси-феніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 172)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 69 як реагентів, отримували ПРИКЛАД 172. МСВД розраховано для $C_{31}H_{34}ClN_5O_4$: 575,2299; знайдено 576,2382
 25 [(M+H) форма].
 - 7-(3,5-дихлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 173)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 71 як реагента, отримували
 30 ПРИКЛАД 173. МСВД розраховано для $C_{30}H_{31}N_5O_3Cl_2$: 579,1804; знайдено 580,1891 [(M+H) форма].
 - 7-(3,4-дихлорофеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 174)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 70 як реагента, отримували
 35 ПРИКЛАД 174. МСВД розраховано для $C_{30}H_{31}Cl_2N_5O_3$: 579,1804; знайдено 580,187 [(M+H) форма].
 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-[4-(трифторометил)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 175)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 72 як реагента, отримували
 40 ПРИКЛАД 175. МСВД розраховано для $C_{31}H_{32}N_5O_3F_3$: 579,2457; знайдено 580,2529 [(M+H) форма].
 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-[3-(трифторометил)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 176)
 Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 73 як реагента, отримували
 45 ПРИКЛАД 176. МСВД розраховано для $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$: 579,2457; знайдено 580,2509 [(M+H) форма].
 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-1-(2-метилпропаноїл)-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 177)
 Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та 2-метилпропаноєвої кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 177. МСВД розраховано для $C_{34}H_{39}N_5O_4$: 581,3002;
 50 знайдено 582,3072 [(M+H) форма].
 - 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-(4-метоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 178)
 Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 135 та оцтової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 178. МСВД розраховано для $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; знайдено
 55 584,2868 [(M+H) форма].
 - 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-(3-метоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 179)
 Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 136 та оцтової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 179. МСВД розраховано для $C_{33}H_{37}N_5O_5$: 583,2795; знайдено
 60 584,2863 [(M+H) форма].

- 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-(3-хлорофеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 180)

Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 142 та оцтової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 180. МСВД розраховано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$: 587,2299; знайдено 588,238 [(M+H) форма].

- 3-[[1-[(3R,4R)-1-ацетил-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-(4-хлорофеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 181)

Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 143 та як реагентів, отримували ПРИКЛАД 181. МСВД розраховано для $C_{32}H_{34}ClN_5O_4$: 587,2299; знайдено 588,2366 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-[4-(трифторометокси)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 182)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 76 як реагента, отримували ПРИКЛАД 182. МСВД розраховано для $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; знайдено 596,2494 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-[3-(трифторометокси)феніл]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 183)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 75 як реагента, отримували ПРИКЛАД 183. МСВД розраховано для $C_{31}H_{32}N_5O_4F_3$: 595,2407; знайдено 596,2491 [(M+H) форма].

- 3-[[1-[(3R,4R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 184)

Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та 2,2-диметилпропаноїлової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 184. МСВД розраховано для $C_{35}H_{41}N_5O_4$: 595,3159; знайдено 596,3221 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(3-морфолінофеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 185)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 77 як реагента, отримували ПРИКЛАД 185. МСВД розраховано для $C_{34}H_{40}N_6O_4$: 596,3111; знайдено 597,3187 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-(3,4,5-триметоксифеніл)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 186)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 78 як реагента, отримували ПРИКЛАД 186. МСВД розраховано для $C_{33}H_{39}N_5O_6$: 601,29; знайдено 602,296 [(M+H) форма].

- 3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,3-диметилбутаноїл)-3-феніл-піперидин-4-карбоніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-7-феніл-піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 187)

Із застосуванням Загальної процедури 8, виходячи з ПРИКЛАДУ 101 та 3,3-диметилбутаноїлової кислоти як реагентів, отримували ПРИКЛАД 187. МСВД розраховано для $C_{36}H_{43}N_5O_4$: 609,3315; знайдено 610,3384 [(M+H) форма].

- 7-(4-бензилоксифеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 188)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 79 як реагента, отримували ПРИКЛАД 188. МСВД розраховано для $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; знайдено 618,3083 [(M+H) форма].

- 7-(3-бензилоксифеніл)-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 189)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 80 як реагента, отримували ПРИКЛАД 189. МСВД розраховано для $C_{37}H_{39}N_5O_4$: 617,3002; знайдено 618,3051 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-[3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл]піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 190)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 81 як реагента, отримували ПРИКЛАД 190. МСВД розраховано для $C_{36}H_{45}N_7O_3$: 623,3584; знайдено 624,3656 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-7-фенілтієно[3,4-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 191)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 127 як реагента, отримували ПРИКЛАД 191. МСВД розраховано для $C_{30}H_{32}N_4O_3S$: 528,2195; знайдено 529,2265 [(M+H) форма].

- 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-6-йодо-7-(2-триметилсилілетоксиметил)піроло[2,3-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 192)

ПРИКЛАД 74 (647 мг, 0,82 ммоль) розчиняли у 13 мл DCM, потім додавали TFA (188 мкл, 2,46 ммоль, 3 екв.) та мурашину кислоту (356 мкл, 9,43 ммоль, 11,5 екв.). Суміш перемішували за r.t. протягом 214 годин, потім додавали карбонат калію (1,99 г, 14,3 ммоль). Розчин

екстрагували DCM (2x70 мл) та органічну фазу (MgSO₄) висушували та випарювали з отриманням ПРИКЛАДУ 192. МСВД розраховано для C₃₀H₄₂IN₅O₄Si: 691,2051; знайдено 692,2155 [(M+H) форма].

5 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(4-оксопіrido[3,2-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 193)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 3Н-піrido[3,2-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 193. МСВД розраховано для C₃₀H₃₇N₅O₅: 547,2795; знайдено 548,2870 [(M+H) форма].

10 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]піrido[3,2-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 194)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 193 як реагента, ПРИКЛАД 194 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для C₂₅H₂₉N₅O₃: 447,227; знайдено 448,2365 [(M+H)⁺ форма].

15 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-[(6-хлоро-4-оксо-піrido[3,2-d]піримідин-3-іл)метил]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 195)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 6-хлоро-3Н-піrido[3,2-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 195. МСВД розраховано для C₃₀H₃₆ClN₅O₅: 581,2405; знайдено 604,2239 [(M+Na) форма].

20 - 6-хлоро-3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-]метил-піперидил]піrido[3,2-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 196)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 195 як реагента, ПРИКЛАД 196 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для C₂₅H₂₈ClN₅O₃: 481,1881; знайдено 482,1949 [(M+H)⁺ форма].

25 - трет-бутил (3R,4R)-4-[4-гідрокси-4-[(6-метокси-4-оксо-піrido[3,2-d]піримідин-3-іл)метил]піперидин-1-карбоніл]-3-феніл-піперидин-1-карбоксилат (ПРИКЛАД 197)

Із застосуванням Загальної процедури 5, виходячи з 6-метокси-3Н-піrido[3,2-d]піримідин-4-ону та Продукту R1с як реагентів, отримували ПРИКЛАД 197. МСВД розраховано для C₃₁H₃₉N₅O₆: 577,29; знайдено 578,2976 [(M+H) форма].

30 - 3-[[4-гідрокси-1-[(3R,4R)-3-фенілпіперидин-4-карбоніл]-4-піперидил]метил]-6-метокси-піrido[3,2-d]піримідин-4-он (ПРИКЛАД 198)

Із застосуванням Загальної процедури 6, виходячи з ПРИКЛАДУ 197 як реагента, ПРИКЛАД 198 було отримано як HCl сіль. МСВД розраховано для C₂₆H₃₁N₅O₄: 477,2376; знайдено 478,2458 [(M+H)⁺ форма].

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

35 ПРИКЛАД А. Оцінювання інгібування USP7 за допомогою показників інтенсивності флуоресценції (FLINT)

Активність USP7 вимірювали за допомогою Родамін-110 с-кінцевого міченого убіквітину як субстрату (Viva Biosciences). Інкубування з USP7 призвело до вивільнення Родамін-110, що викликало збільшення флуоресценції, що можна використати у безперервних вимірюваннях активності USP7.

40 Реакції USP7 проводили у 50 мкл обсязі, у чорні тверді планшети на 384 лунки з низьким зв'язуванням (Corning #3575). Реакційний буфер складався зі 100 mM Біцину pH 8,0, 0,01 % ТрітонX100, 1 mM ТЦЕП, та 10 % ДМСО.

45 0,25 nM His-His-USP7 (aa208-560, [C315A]) інкубували сполукою (остаточна концентрація 10 % DMSO) протягом 60 хвилин за 30 °C. Реакцію потім розпочинали шляхом додавання 500 nM Убіхитин-Родамін-110 субстрату та планшету зчитували кожні 3 хвилин протягом 21 хвилин для вимірювання вивільнення Родамін-110. Показники інтенсивності флуоресценції (FLINT) вимірювали за допомогою планшетного рідера Biotek Neo (Екс.485 нм, Ем.535 нм).

50 Інгібування зростаючих доз сполуки виражали у зменшенні відсотків кінетичної швидкості порівняно із кінетичними швидкостями, встановленими між контролями "тільки ДМСО" та "повне інгібування" (відсутність USP7). Визначали інгібуючі концентрації, що давали 50 % зменшення кінетичної швидкості (IC₅₀), з кривих відповіді з 11 точок, у XL-Fit за допомогою 4-параметрної логістичної моделі (Sigmoidal Dose-Response Model).

55 Результати, представлені у Таблиці 1 нижче, демонструють, що сполуки за даним винаходом інгібують взаємодію між білком USP7 та флуоресцентним пептидом, описаним у цій заявці вище.

ПРИКЛАД В: цитотоксичність in vitro

Дослідження цитотоксичності проводили на клітинній лінії пухлин множинної мієломи MM1S. Клітини розподіляли на мікропланшетах та піддавали впливу тестових сполук протягом 96

годин. Життєздатність клітин кількісно оцінювали за допомогою колориметричного аналізу та тетразолюного аналізу мікрокультур (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Результати виражали у IC_{50} (концентрація сполуки, що інгібує життєздатність клітин на 50 %) та презентували у Таблиці 1 нижче.

5 Результати демонструють, що сполуки за даним винаходом є цитотоксичними.

Таблиця 1

IC_{50} інгібування USP7 та цитотоксичності для клітин MM1S

ПРИКЛАД	IC_{50} (M) USP7 FLINT	IC_{50} (M) MTT MM1S	ПРИКЛАД	IC_{50} (M) USP7 FLINT	IC_{50} (M) MTT MM1S
2	1,28E-07	ND	147	4,06E-07	ND
15	2,74E-07	ND	151	5,24E-08	ND
40	4,99E-08	3,15E-08	152	6,48E-08	ND
44	6,15E-08	ND	153	4,86E-08	7,47E-08
57	7,02E-08	ND	157	3,93E-08	ND
64	6,87E-08	ND	163	1,08E-07	ND
101	3,16E-08	2,72E-07	165	1,96E-08	3,00E-07
103	5,29E-08	ND	166	1,02E-07	ND
104	3,94E-07	ND	169	8,60E-07	ND
117	1,20E-06	ND	177	1,03E-07	ND
121	1,40E-07	ND	178	9,61E-08	ND
130	3,77E-08	ND	179	8,84E-08	ND
135	2,87E-08	1,35E-07	180	8,90E-08	ND
136	4,86E-08	ND	181	7,42E-08	ND
141	7,48E-08	ND	184	8,30E-08	ND
142	5,67E-08	ND	187	8,85E-08	ND
143	4,12E-08	ND			

ND: не визначено

ПРИКЛАД С: протипухлинна активність in vivo

Протипухлинну активність сполук за даним винаходом оцінювали у ксенотрасплантатній моделі множинної мієломи та/або клітин гострого лімфобластного лейкозу.

Людські пухлинні клітини трансплантували підшкірно імуносупресивним мишам.

10 Коли обсяг пухлини (TV) досягав приблизно 200 мм³, мишей лікували per os різними сполуками раз на день протягом 5 днів поспіль/з перервою 2 дні протягом 3 тижнів. Масу пухлини вимірювали двічі на тиждень, з початку вимірювань.

15 Сполуки за даним винаходом, що демонструють протипухлинну активність, представлені за допомогою TGI (інгібування росту пухлин) наприкінці періоду лікування. TGI визначали таким чином:

$$TGI = \left(1 - \frac{\text{Середнє (DTV при } D_x \text{ групі лікування)}}{\text{Середнє (DTV при } D_x \text{ в контрольній групі)}}\right) \times 100$$

де:

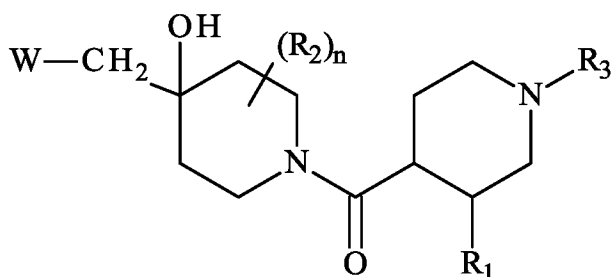
DTV (дельта пухлинний об'єм) при D_x = (TV при D_x) - (TV при рандомізації для кожної тварини).

5 ПРИКЛАД D. Фармацевтична композиція: таблетки

1000 таблеток, що містять дозу 5 мг сполуки, вибраної з Прикладів 1-198	5 г
Пшеничний крохмаль	20 г
Кукурудзяний крохмаль	20 г
Лактоза	30 г
Стеарат магнію	2 г
Кремнезем	1 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

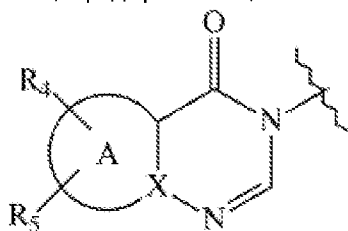
10 1. Сполука формули (I):



, (I)

де:

- R_1 являє собою арильну групу або гетероарильну групу,
- R_2 являє собою атом водню або атом галогену,
- 15 - R_3 являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, нерозгалужений або розгалужений гало(C_1 - C_6)алкіл, $-C(O)-R_8$ групу, $-C(O)-OR_8$ групу,
- n являє собою ціле число, що дорівнює 0, 1 або 2,



- W являє собою групу

де:

- 20 - A являє собою гетероарильний цикл,
- X являє собою атом вуглецю або атом азоту,
- R_4 являє собою атом водню, атом галогену, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_2 - C_6)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_2 - C_6)алкінільну групу, $-Y_1-NR_6R_7$ групу, $-Y_1-OR_6$ групу, нерозгалужену або розгалужену гало(C_1 - C_6)алкільну групу, оксогрупу, $-Y_1-Cy_1$ групу, $-Cy_1-R_7$ групу, $-Cy_1-OR_7$ групу, або $-Y_1-NR_6-C(O)-R_7$ групу,
- 25 - R_5 являє собою атом водню, атом галогену, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, ціаногрупу або -гідрокси(C_1 - C_6)алкільну групу,
- R_6 являє собою атом водню або нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу або
- 30 - $-Y_2-Si[(C_1-C_4)алкіл]_3$ групу,
- R_7 являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу або $-Y_2-Cy_2$

групу,

- Y_1 та Y_2 один незалежно від одного являють собою зв'язок або нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_4)алкіленову групу,

- R_8 являє собою атом водню або нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу,

5 - Su_1 та Su_2 один незалежно від одного являють собою циклоалкільну групу, гетероциклоалкільну групу, арильну групу або гетероарильну групу,

зрозуміло, що:

- "арил" означає фенільну, нафтильну або інданільну групу,

10 - "гетероарил" означає будь-яку моно- або конденсовану біциклічну групу, що складається з від 5 до 10 елементів кільця, які мають щонайменше один ароматичний фрагмент, та що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту,

- "циклоалкіл" означає будь-яку моно- або конденсовану біциклічну неароматичну карбоциклічну групу, що містить від 3 до 7 елементів кільця,

15 - "гетероциклоалкіл" означає будь-яку неароматичну моно- або конденсовану біциклічну групу, що містить від 3 до 10 елементів кільця, та що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки та азоту,

можливим є, щоб арильні, гетероарильні, циклоалкільні та гетероциклоалкільні групи, визначені таким чином, були заміщені від 1 до 4 групами, вибраними з нерозгалуженого або

20 розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, нерозгалуженого або розгалуженого (C_2 - C_6)алкенілу, нерозгалуженого або розгалуженого (C_2 - C_6)алкінілу, нерозгалуженого або розгалуженого гало(C_1 - C_6)алкілу, $-Y_1-OR'$, $-Y_1-NR'R''$, $-Y_1-S(O)_m-R'$, оксо (або N -оксиду, якщо прийнятно), нітро, ціано, $-C(O)-R'$, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$,

$-Y_1-NR'-C(O)-R''$, $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$, галогену, циклопропілу та піридинілу, які можуть бути заміщені нерозгалуженою або розгалуженою (C_1 - C_6)алкільною групою,

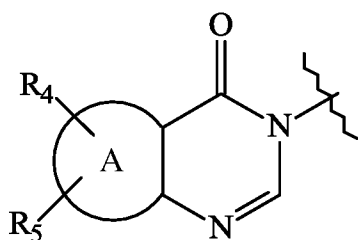
25 зрозуміло, що R' та R'' один незалежно від одного являють собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_2 - C_6)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкоксигрупу, нерозгалужений або розгалужений гало(C_1 - C_6)алкіл, нерозгалужену або розгалужену гідроксі(C_1 - C_6)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкоксі(C_1 - C_6)алкільну групу, фенільну групу, циклопропілметил групу, 30 тетрагідропіранільну групу,

або замісники пари (R' , R'') утворюють разом з атомом азоту, на якому вони розташовані, неароматичний цикл, що складається з від 5 до 7 елементів циклу, що може містити додатково до атому азоту другий гетероатом, вибраний з кисню та азоту, зрозуміло, що атом азоту, що розглядається, може бути заміщений від 1 до 2 груп, що являють собою атом водню або 35 нерозгалужену або розгалужену (C_1 - C_6)алкільну групу,

та зрозуміло, що m являє собою ціле число, що дорівнює 0, 1 та 2,

її енантіомери, діастереомери та їхні адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

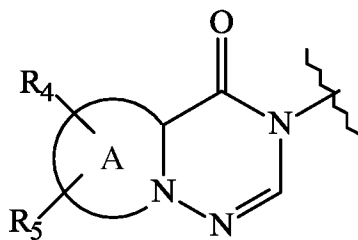
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою групу



40

де R_4 , R_5 та A є такими, як визначено у п. 1.

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою групу



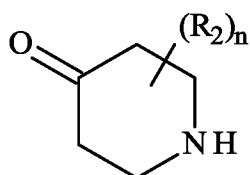
45

де R_4 , R_5 та A є такими, як визначено у п. 1.

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 являє собою фенільну групу.

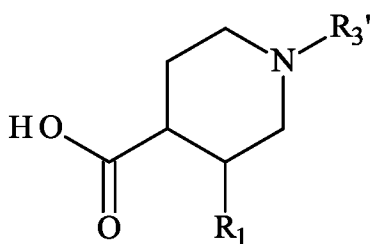
5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₂ являє собою атом водню.
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₃ являє собою атом водню, метильну групу, -CH₂-CH(CH₃)₂ групу, -CH₂-CF₃ групу, -C(O)-CH₃ групу, -C(O)-CH(CH₃)₂ групу, -C(O)-CH₂-C(CH₃)₃ групу або -C(O)-OC(CH₃)₃ групу.
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₄ являє собою атом водню, нерозгалужену або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₂-C₆)алкенільну групу, нерозгалужену або розгалужену (C₂-C₆)алкінільну групу, -Y₁-NR₆R₇ групу, -Y₁-OR₆ групу, нерозгалужену або розгалужену гало(C₁-C₆)алкільну групу, -Y₁-Cu₁ групу, -Cu₁-R₇ групу або -Cu₁-OR₇ групу.
8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ являє собою атом водню, атом йоду, атом хлору, метильну групу або -CH₂-OH групу.
9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₆ являє собою атом водню, метильну групу або - (CH₂)₂-Si(CH₃)₃ групу.
10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₇ являє собою атом водню, метильну групу або -CH₂-Cu₂ групу.
11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою:
 - *трет*-бутил-(3*S*,4*S*)-4-({4-гідрокси-4-[(4-оксотієно[2,3-*d*]піримідин-3(4*H*)-іл]метил}піперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-[(4-гідрокси-4-[(4-оксо-7-(піридин-2-іл)-4,7-дигідро-3*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-3-іл]метил}піперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-[(4-гідрокси-4-[(7-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4,7-дигідро-3*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-3-іл]метил}піперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-[(4-гідрокси-4-[(1-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-5*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-5-іл]метил}піперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-[(4-[(7-(4-фторо-3-метоксифеніл)-4-оксо-4,7-дигідро-3*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-3-іл]метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - *трет*-бутил-(3*R*,4*R*)-4-[(4-[(1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-4-оксо-1,4-дигідро-5*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-5-іл]метил)-4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл)-3-фенілпіперидин-1-карбоксилат;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 5-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-1-феніл-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-(піридин-2-іл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-феніл-1-(2,2,2-трифтороетил)піперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(4-фторофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-(3-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(4-фторофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(3-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(4-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл)-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(3-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 7-(4-хлорофеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-метил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;

- 7-(4-фторо-3-метоксифеніл)-3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропіл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 5 - 1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)-5-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-фторофеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - (3*R*,4*R*)-4-[(4-гідрокси-4-{1-(4-метоксифеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-5*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-5-іл]метил}піперидин-1-іл)карбоніл]-1,1-диметил-3-фенілпіперидин;
 10 - 3-[(4-гідрокси-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-метилпропаноїл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 15 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(3-метоксифеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(3-хлорофеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-ацетил-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-(4-хлорофеніл)-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 20 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он;
 - 3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,3-диметилбутаноїл)-3-фенілпіперидин-4-іл]карбоніл]-4-гідроксипіперидин-4-іл)метил]-7-феніл-3,7-дигідро-4*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-он.
 25 12. Спосіб отримання сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що як вихідну речовину використовують сполуку формули (II):



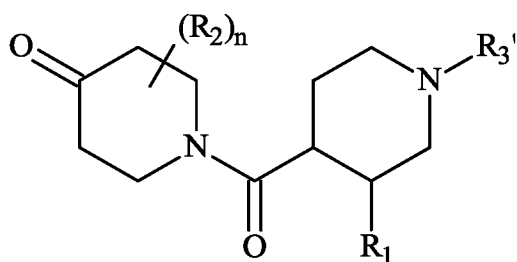
, (II)

де R_2 та n є такими, як визначено у цій заявці вище (I), яку піддають реакції сполучення зі сполукою формули (III):



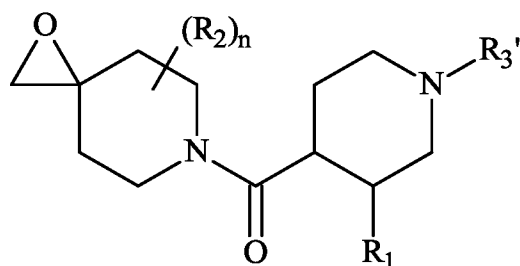
, (III)

де R_1 є таким, як визначено для формули (I), та R_3' являє собою $-C(O)-OR_8$ групу, де R_8 є таким, як визначено для формули (I), з отриманням сполуки формули (IV):



, (IV)

де R_1 , R_2 , R_3' та n є такими, як визначено у цій заявці вище, сполуку формули (IV) додатково перетворюють на епоксидну сполуку формули (V):



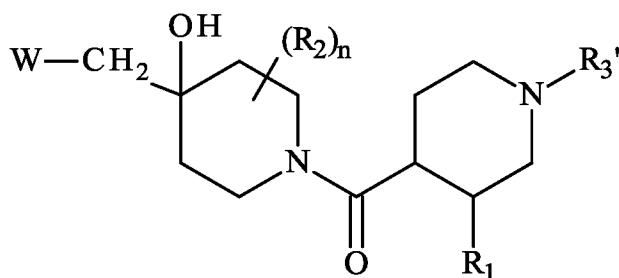
, (V)

де R_1 , R_2 , R_3' та n є такими, як визначено у цій заявці вище,
сполуку формули (V) додатково піддають реакції сполучення зі сполукою формули (VI):



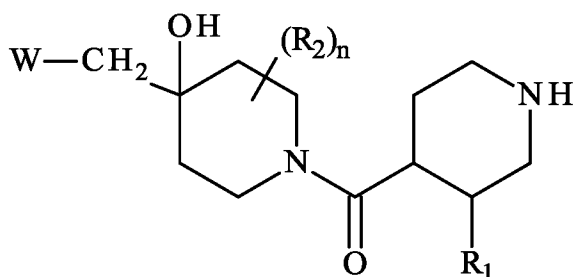
, (VI)

- 5 де W є таким, як визначено для формули (I),
з отриманням сполуки формули (I-a), окремого випадку сполук формули (I):



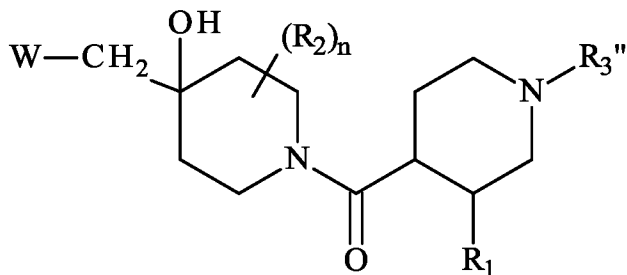
, (I-a)

- 10 де R_1 , R_2 , R_3' , n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
де сполука формули (I/a) може бути потім, за необхідності, піддана реакції з видаленням R_3' групи,
з отриманням сполуки формули (I-b), окремого випадку сполук формули (I):



, (I-b)

- 15 де R_1 , R_2 , n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
де сполука формули (I/b) може бути потім, за необхідності, піддана реакції сполучення зі
сполукою формули $R_3''\text{-Cl}$, де R_3'' являє собою нерозгалужену або розгалужену ($C_1\text{-}C_6$)алкільну
групу, нерозгалужений або розгалужений гало($C_1\text{-}C_6$)алкіл, або $\text{-C(O)-}R_8$ групу, де R_8 є таким, як
визначено для формули (I),
з отриманням сполуки формули (I-c), окремого випадку сполук формули (I):



, (I-c)

- 20 де R_1 , R_2 , R_3'' , n та W є такими, як визначено у цій заявці вище,
де сполуки формул (I-a)-(I-c), які складають сукупність сполук формули (I), можуть бути потім

очищені за звичайною методикою розділення, та при бажанні перетворені на їх адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, яку необов'язково розділяють на ізомери, відповідно до традиційної методики розділення,

5 деякі групи (гідрокси, аміно ...) вихідних реагентів або проміжних сполук синтезу можуть бути захищені, з наступним видаленням захисної групи та функціоналізовані, як того вимагає синтез.

13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-11 або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою в комбінації з одним чи

10 більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

14. Фармацевтична композиція за п. 13 для застосування як проапоптотичного та/або антипроліферативного агентів.

15. Фармацевтична композиція за п. 14 для застосування у лікуванні ракових захворювань та автоімунних захворювань та захворювань імунної системи.

16. Фармацевтична композиція за п. 15 для застосування у лікуванні ракових захворювань сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічного лімфоїдного лейкозу, раку товстої кишки, стравоходу та печінки, лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, лімфом, меланоми, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.

17. Застосування фармацевтичної композиції за п. 13 у виробництві медикаментів для застосування як проапоптотичних та/або антипроліферативних агентів.

18. Застосування фармацевтичної композиції за п. 13 у виробництві медикаментів для застосування в лікуванні ракових захворювань та автоімунних захворювань та захворювань імунної системи.

19. Застосування фармацевтичної композиції за п. 13 у виробництві медикаментів для застосування в лікуванні ракових захворювань сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічного лімфоїдного лейкозу, раку товстої кишки, стравоходу та печінки, лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, лімфом, меланоми, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.

20. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-11 або її адитивна сіль з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою для застосування в лікуванні ракових захворювань сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічного лімфоїдного лейкозу, раку товстої кишки, стравоходу та печінки, лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, лімфом, меланоми, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.

21. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-11 або її адитивної солі з фармацевтично прийнятною кислотою чи основою у виготовленні медикаментів для застосування в лікуванні ракових захворювань сечового міхура, головного мозку, молочної залози та матки, хронічного лімфоїдного лейкозу, раку товстої кишки, стравоходу та печінки, лімфобластної лейкемії, гострої мієлоїдної лейкемії, лімфом, меланоми, злоякісних гемопатій, мієлом, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози та дрібноклітинного раку легенів.

22. Комбінація сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-11 з протираковими агентами, вибраними з генотоксичних агентів, мітотоксичних отрут, антиметаболітів, інгібіторів протеасоми, інгібіторів кінази, інгібіторів взаємодії білок-білок, імуномодуляторів, інгібіторів E3-лігази, терапії Т-клітинним химерним антигенним рецептором та антитілами.

23. Фармацевтична композиція, яка містить комбінацію за п. 22, у комбінації з одним чи більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

24. Комбінація за п. 22 для застосування у лікуванні ракових захворювань.

25. Застосування комбінації за п. 22 у виготовленні медикаментів для застосування у лікуванні ракових захворювань.

26. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-11 для застосування у лікуванні ракових захворювань, що потребують променевої терапії.

55