

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392892 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.21(22) Дата подачи заявки
2022.04.13(51) Int. Cl. A61K 31/675 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/6568 (2006.01)
C07F 9/6584 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОРА В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ SOS1

(31) 21168256.2

(32) 2021.04.14

(33) EP

(86) PCT/EP2022/059857

(87) WO 2022/219035 2022.10.20

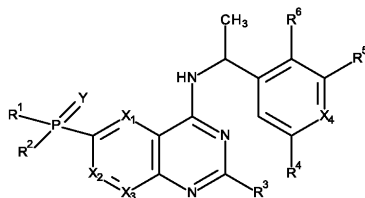
(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(72) Изобретатель:

Папе Феликс, Гресснес Штеффен,
Штелльфельд Тимо, Мортиер
Ереми Ксавьер Г, Камбуров Атанас
Маринов, Бадер Бенъямин, Грахам
Кейт (DE), Хиллиг Роман (AU),
Шрёдер Енс, Хетхей Кристоф
Филипп, Арльт Маггиас, Зимайстер
Герхард, Эркеленц Михаэль, Новак-
Реппель Катрин (DE)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение охватывает производные фосфора общей формулы (I)



в которой R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X₁, X₂, X₃, X₄ и Y имеют значения, определенные в настоящем документе, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, полезные для получения указанных соединений соединения, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для получения фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1, в качестве единственного агента или в сочетании с другими активными ингредиентами.

A1

202392892

202392892

A1

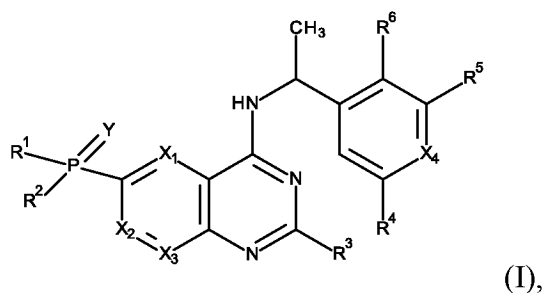
ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОРА В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ SOS1

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение охватывает новые ингибиторы SOS1 общей формулы (I), как описано и определено в настоящем документе, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, полезные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, а также применение указанных соединений для получения фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1, в качестве единственного агента или в комбинации с другими активными ингредиентами.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение охватывает производные фосфора общей формулы (I)



которые ингибируют взаимодействие Ras-Sos1.

В патенте США 2011/0054173 A1 описаны некоторые 1- или 2-(4-(арилокси)фенил)этиламино-, окси- или сульфанил)птеридины и 1- или 2-(4-(гетероарилокси)фенил)этиламино-, окси- или сульфанил)птеридины и их применение в качестве агрохимикатов и продуктов для здоровья животных.

Замещенные в положении 2 хиназолиновые соединения описаны, например, в EP 0326328, EP 0326329, WO93/007124, WO2003/087098 и US 5236925. Эти соединения либо не описаны как фармацевтически активные соединения, либо, если они описаны как фармакологически активные соединения, они описаны как соединения, имеющие сродство к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR).

У большинства (45–100%) пациентов, получающих ингибиторы EGFR, кожная токсичность является классоспецифичным побочным эффектом, который обычно проявляется в виде папуло-пустулезной сыпи. Кожная токсичность связана с ингибированием EGFR в коже, что имеет решающее значение для нормального развития и физиологии эпидермиса.

Однако в уровне техники не описаны:

производные фосфора общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, как описано и определено в настоящем документе, *т.е.* производные, несущие фосфорсодержащую функциональную группу и которые эффективно и селективно ингибируют взаимодействие Ras-Sos1.

Белки Ras играют важную роль в развитии рака у человека. Мутации в белках Ras могут быть обнаружены в 20-30% всех опухолей человека и признаны онкогенными факторами, особенно при раке легких, колоректальном раке и раке поджелудочной железы (*Malumbres & Barbacid 2002 Nature Reviews Cancer, Pylayeva-Gupta et al. 2011 Nature Reviews Cancer*). Известны три гена Ras человека, которые кодируют четыре разных белка Ras массой 21 кДа: H-Ras, N-Ras и два сплайс-варианта K-Ras, а именно K-Ras 4A и K-Ras-4B. Все изоформы Ras высококонсервативны в пределах GTP-связывающего домена и различаются главным образом гипервариабельной C-концевой областью. C-концы различных Ras-изоформ посттрансляционно модифицируются путем липидирования (фарнезилирование, пальмитоилирование) для облегчения прикрепления к мембране. Локализация Ras-белков на цитоплазматической мембране обеспечивает близость к трансмембранным рецепторам роста и, как было показано, важна для передачи сигналов роста от связывания внеклеточного фактора роста во внутриклеточные нижестоящие пути. Различные восходящие сигналы могут активировать белки Ras в зависимости от клеточного контекста, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептор фактора роста нервов (NGFR) и другие. Активированный Ras может передавать сигналы через различные нижестоящие пути, например, пути Raf-MEK-ERK или PI3K-PDK1-Akt.

На молекулярном уровне белки Ras действуют как молекулярные переключатели. Связывая GTP и GDP, они существуют в клетке в активном (GTP-связанном) и неактивном (GDP-связанном) состоянии. Активный Ras, нагруженный GTP, рекрутирует другие белки путем связывания родственных им Ras-связывающих доменов (RBD), что приводит к активации эффекторного белка с последующими сигнальными событиями различных функций, например, цитоскелетными перестройками или активацией транскрипции. Статус активности Ras жестко регулируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF) и белками, активирующими GTPазу (GAP). GEF действуют как активаторы Ras, способствуя обмену нуклеотидов от GDP к GTP. GAP дезактивируют Ras-GTP, катализируя гидролиз связанного GTP до GDP. В раковой клетке точечные мутации, обычно в области GTP-связывания в кодоне 12, устраняют способность RAS эффективно гидролизовать связанный GTP даже в присутствии GAP. Таким образом, раковые клетки содержат повышенные уровни активного мутированного Ras-GTP, который считается ключевым фактором, способствующим пролиферации раковых клеток.

На данный момент идентифицированы три основных семейства RAS-специфических GEF (*reviewed in Vigil 2010 Nature Reviews Cancer; Rojas et al 2011, Genes & Cancer 2(3) 298-305*). Существует два белка «son of sevenless» (SOS1 и SOS2), 4 различные изоформы белков, высвобождающих гуаниновые нуклеотиды (Ras-GRP1-4) и два фактора высвобождения нуклеотидов гуанина Ras (Ras-GRF1 и 2). Белки SOS экспрессируются повсеместно и рекрутируются в участки активированных факторов роста. Ras-GRF экспрессируются главным образом в нервной системе, где они участвуют в кальций-зависимой активации Ras. Напротив, белки Ras GRP экспрессируются в гемопоэтических клетках и действуют совместно с нерецепторными тирозинкиназами. Было обнаружено, что в контексте рака в основном участвуют SOS-белки.

Нацеливание на Ras для лечения рака было предположено в 1990 годах (*Downward 2002 Nature Reviews Cancer, Krens et al. 2010 Drug Discovery Today*). Из-за компактной природы, высокого сродства к GDP и GTP в сочетании с высокими внутриклеточными концентрациями GTP, сам белок Ras всегда считался не поддающимся для применения в терапии, т.е. шанс идентифицировать небольшие химические молекулы, которые связывались бы с активным Ras и ингибировали его, был оценен как крайне низкий. Были предприняты альтернативные подходы для снижения передачи сигналов Ras, например, путем воздействия на более перспективные мишени лекарств, такие как ферменты, участвующие в посттрансляционной модификации белков Ras, особенно

фарнезилтрансфераза и геранилгеранилтрансфераза (*Berndt 2011 Nature Reviews Cancer*). Ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI) были идентифицированы и разработаны с многообещающими противоопухолевыми эффектами в доклинических моделях. Неожиданно в клинических испытаниях эффективность этих ингибиторов была ограниченной. Нацеливание на вышестоящие и нижестоящие киназы, участвующие в сигнальных путях Ras, оказалось более успешным. Несколько лекарственных средств, ингибирующих различные киназы, проходят и проходили клинические испытания, EGFR, Raf, MEK, Akt, PI3K (*Takashima & Faller 2013 Expert Opin. Ther. Targets*). Противораковые лекарственные средства, которые ингибируют Raf, EGFR или MEK, коммерчески доступны.

Тем не менее, все еще существует большая неудовлетворенная потребность в лечении Ras-зависимых опухолей, устойчивых к современным способам лечения. Многие исследовательские группы активно работали над идентификацией малых молекул, которые напрямую нацелены на Ras (*Ras small molecules have been reviewed in: Cox et al. 2014 Nature Reviews Drug Discovery, Spiegel et al. 2014 Nature Chemical Biology, Cromm 2015 Angewandte Chemie, Marin-Ramos et al Seminars in Cancer Biology*). Одна группа ингибиторов включает малые молекулы, которые ингибируют взаимодействие Ras с его эффекторами Raf или PI3K. Другая группа соединений действует как ковалентные ингибиторы специфической цистеиновой мутантной формы K-Ras (точечная мутация глицина на цистеин G12C). Специфическое воздействие на мутант Ras-G12C может иметь преимущество в виде снижения побочных эффектов, поскольку белки Ras дикого типа не должны быть затронуты. Кроме того, в нескольких отчетах показаны небольшие молекулы и пептиды, которые прерывают активацию Ras с помощью GEF (*Hillig et al 2019 PNAS; Gray et al 2019 Angewandte Chemie*). По-видимому, существует несколько различных сайтов связывания, которые приводят к такому образу действия. Ингибиторы могут связываться с Ras или с GEF аллостерическим или ортостерическим способом. Все эти подходы прямого Ras-нацеливания находятся на стадии доклинических исследований. Было показано, что стабилизированные пептиды активны в наномолярном диапазоне. (*Leshchiner et al. 2015 PNAS*). Следует ожидать их полезности в качестве лекарственных средств в клинических условиях.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой рецептор тирозинкиназы (ТК), который активируется при связывании с эпидермальным фактором роста и другими лигандами факторов роста, запуская несколько нижестоящих путей, включая RAS/MAPK, PI3K/Akt и STAT, которые регулируют различные клеточные

процессы, включая синтез ДНК и пролиферацию (Russo A, Oncotarget.4254, 2015). Семейство тирозинкиназ рецептора HER (ErbB) состоит из четырех членов, т.е. рецепторов эпидермального фактора роста [EGFR (HER1 или ErbB1), HER2 (ErbB2, neu), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4)]. Сверхэкспрессия, мутация или aberrантная активность этих рецепторов связаны с различными типами рака (Dove Med Press), 2015, 7, 147).

Ингибиторы первого поколения

Эрлотиниб и **гефитиниб** представляют собой малые молекулы ингибиторы тирозинкиназы EGFR/HER-1 (рецептор эпидермального фактора роста человека). Эрлотиниб и гефитиниб были разработаны как обратимые и высокоспецифичные низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, которые конкурентно блокируют связывание аденозинтрифосфата с его сайтом связывания в тирозинкиназном домене EGFR, тем самым ингибируя аутофосфорилирование и блокируя последующую передачу сигналов (Cataldo VD, N Engl J Med, 2011, 364, 947).

Ингибиторы второго поколения

Афатиниб представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы (TKI), одобренный для лечения первой линии пациентов с NSCLC, опухоли которых обусловлены активирующими мутациями генов, кодирующих рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Афатиниб также является ингибитором специфической мутации EGFR (T790M), которая вызывает устойчивость к TKI первого поколения, нацеленным на EGFR, примерно у половины пациентов, получающих эти лекарственные средства. (Engle JA, Am J Health Syst Pharm 2014, 71 (22), 1933).

Нератиниб, пан-HER-ингибитор, необратимый ингибитор тирозинкиназы связывает и ингибирует тирозинкиназную активность рецепторов эпидермального фактора роста, EGFR (или HER1), HER2 и HER4, что приводит к снижению фосфорилирования и активации нижестоящих сигнальных путей. Было показано, что нератиниб эффективен против сверхэкспрессирующих или мутантных опухолей HER2 *in vitro* и *in vivo*. Нератиниб в настоящее время исследуется в различных клинических исследованиях при раке молочной железы и других солидных опухолях, в том числе с мутацией HER2 (Feldinger K, Breast Cancer (Dove Med Press), 2015, 7, 147).

Дакомитиниб является необратимым ингибитором EGFR, HER2 и HER4. В доклинических исследованиях клеточных линий и ксенотрансплантатов дакомитиниб

продемонстрировал активность как против активирующих мутаций EGFR, так и против EGFR T790M (Liao BC, Curr Opin Oncol. 2015, 27(2), 94).

Ингибиторы третьего поколения

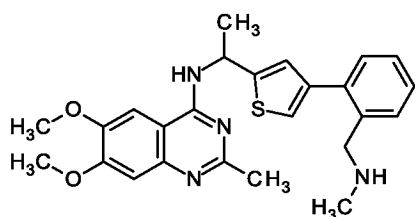
EGFR-ТКИ третьего поколения были разработаны для ингибирования EGFR T790M, сохраняя при этом EGFR дикого типа.

AZD9291 (AstraZeneca, Маклсфилд, Великобритания), моноанилинопиримидиновое соединение, представляет собой необратимый мутантный селективный EGFR-ТКИ. Этот препарат структурно отличается от EGFR-ТКИ первого и второго поколения. В доклинических исследованиях он мощно ингибировал фосфорилирование EGFR в клеточных линиях с активирующими мутациями EGFR (EGFR del19 и EGFR L858R) и EGFR T790M. AZD9291 также вызывал глубокую и устойчивую регрессию опухоли на моделях ксенотрансплантатов опухолей и трансгенных мышей, несущих активирующие мутации EGFR и EGFR T790M. AZD9291 был менее эффективным в ингибировании фосфорилирования клеточных линий EGFR дикого типа (Liao BC, Curr Opin Oncol. 2015, 27(2), 94).

Роцилетиниб (СО-1686) (Clovis Oncology, Boulder, Colo), молекула 2,4-дизамещенного пиримидина, представляет собой необратимый мутантный селективный EGFR-ТКИ. В доклинических исследованиях СО-1686 приводил к регрессии опухоли в клеточных линиях, моделях ксенотрансплантатов и моделях трансгенных мышей, несущих активирующие мутации EGFR и EGFR T790M (Walter AO, Cancer Discov, 2013, 3(12), 1404).

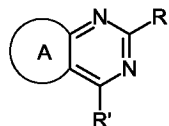
НМ61713 (Hanmi Pharmaceutical Company Ltd, Seoul, South Korea) представляет собой пероральный селективный ингибитор активации мутаций EGFR и EGFR T790M. Он обладает низкой активностью в отношении EGFR дикого типа (Steuer CE, Cancer. 2015, 121(8), E1).

Hillig et al 2019 PNAS описывают такие соединения, как



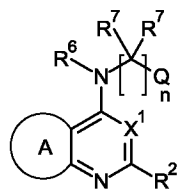
в качестве мощного ингибитора SOS1 и в качестве инструмента для дальнейшего исследования биологии RAS-SOS1 *in vitro*.

FR 3 066 761 (Universite d'Orleans et al) описывает такие соединения, как



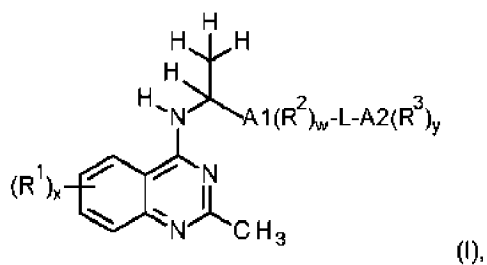
для лечения рака.

WO 2018/134685 (Eisai Management Co. Ltd. et al) описывает такие соединения, как



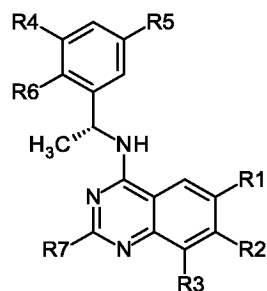
для лечения и профилактики заражения филяриозными червями.

WO 2018/172250 (Bayer Pharma AG) описывает 2-метил-хиназолин как



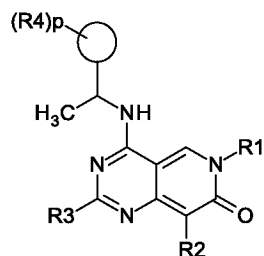
для ингибирования взаимодействия Ras- Sos.

WO 2018/115380 (Boehringer Ingelheim) описывает бензиламинозамещенные хиназолины, такие как



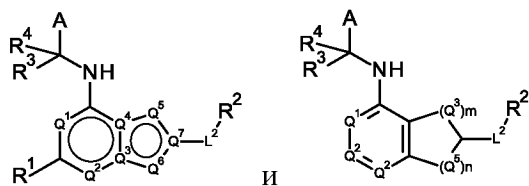
в качестве ингибиторов SOS1.

WO 2019/122129 (Boehringer Ingelheim) описывает бензиламинозамещенные пиридопиримидиноны, такие как



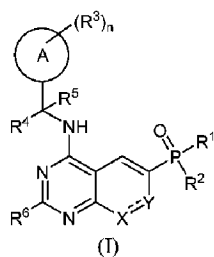
как ингибиторы SOS1.

WO 2020/180768 и WO 2020/180770 (Revolution Medicines) описаны соединения следующих формул:



как ингибиторы SOS1.

WO 2021/228028 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.) описаны соединения следующей формулы



как ингибиторы SOS1.

Представляющей интерес литературой также являются

Hofmann et al., *Cancer Discov* 2021;11:142–5 и

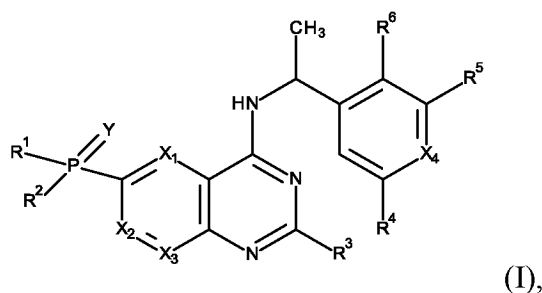
Hillig RC, Bader B. *Adv Cancer Res.* 2022;153:169-203.

Согласно настоящему изобретению обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения согласно настоящему изобретению обладают неожиданными и полезными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно и селективно ингибируют взаимодействие Ras-Sos1 и, следовательно, могут применяться для лечения или профилактики гиперпролиферативных нарушений, в частности, рака.

Раскрытие настоящего изобретения

Согласно первому аспекту настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



в которой

X₁ представляет собой CH или N;

X₂ представляет собой CR^a или N

X₃ представляет собой CR^a или N

X₄ представляет собой CH или N

Y представляет собой O или S;

R¹, R² независимо друг от друга выбраны из C₁₋₄ алкила, OR^b или NR^cR^d, или

R¹, R² вместе с атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, в котором один или несколько атомов углерода могут быть замещены заместителем -O-, -NR^e-, -S-, -S(O)-, S(O)₂- или -S(O)NR^f-, и в котором каждый оставшийся атом углерода может необязательно быть замещен одним или двумя CH₃ или одним -CH₂-CH₃,

R^3 выбран из -H, -OH, -OMe, -CN, $-NR^pR^q$ или C_{1-2} -алкила, необязательно замещенного OH, OMe, CN или галогеном,

R^4 выбран из -F, -Cl, -Br, -OH, $-NH_2$, $-N(CH_3)H$, $-CH_3$ или $-CF_2H$;

R^5 представляет собой -A-B-E, в которой

A представляет собой $-CR^jR^k$ - или отсутствует, и

B представляет собой $-CR^lR^m$ - или отсутствует, и

E представляет собой -H, -F, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)-OCH_3$, -CN, $-SO_2-CH_3$, $-NH-SO_2-CH_3$, $-N(CH_3)-SO_2-CH_3$, $-NH-C(O)-CH_3$, $-N(CH_3)-C(O)-CH_3$, $-S(=NH)(=O)-CH_3$, $-S(=N-CH_3)(=O)-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(CH_3)$, $-C(O)-N(CH_3)_2$, или

R^5 представляет собой $-SO_2-NR^nR^o$,

R^6 выбран из -H, галогена или $-CH_3$;

R^a выбран из -H, галогена, -OH, $-OCH_3$, -CN, циклопропила, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, или C_{1-2} алкила, необязательно замещенного один или несколько раз галогеном, -OH или $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$ или -CN

R^b выбран из -H (при условии, что если R^1 и R^2 оба представляют собой OR^b , только один R^b может представлять собой H), $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или циклопропила,

R^c выбран из $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или циклопропила,

R^d выбран из -H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или циклопропила,

R^e выбран из H, C_1-C_3 -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими F, циклопропила, $-C(O)-R^g$, $-SO_2-CH_3$ или 5-ти членного гетероарила, необязательно замещенного $-CH_3$, галогеном, $-CF_3$ или $-CF_2H$

R^f выбран из H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$,

R^g выбран из C_{1-4} алкила, необязательно замещенного -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, галогеном, или выбран из 5-ти членного гетероарила, необязательно замещенного $-CH_3$, CH_2CH_3 , CF_2H , CF_3 или галогеном, или

выбран из NR^hR^i ;

R^h выбран из H или $-CH_3$, и

R^i выбран из C_{1-3} алкила, необязательно замещенного галогеном, или из циклопропила,

R^j и R^k независимо друг от друга выбраны из H, F или $-CH_3$, или образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил;

R^l и R^m независимо друг от друга выбраны из H, дейтерия или $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, циклопропила;

или образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил;

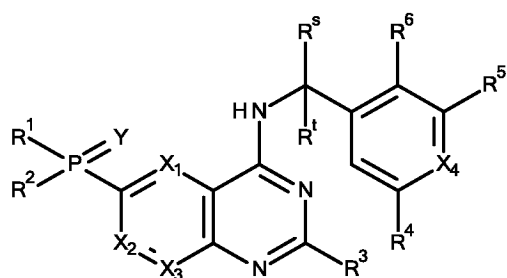
R^n и R^o независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $-OH$, $-OCH_3$, или

R^n и R^o образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-7-ми членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий другие гетероатомы, выбранные из N или O, в котором атомы углерода этого гетероциклоалкила могут быть необязательно замещены H или C_{1-4} алкилом, и где этот C_{1-4} алкил может быть снова замещен галогеном, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NH-CH_3$ или $-N(CH_3)_2$, и в котором атомы азота этого гетероциклоалкила могут быть необязательно замещены $-C(O)$ -циклопропилом или $-C(O)$ - C_{1-4} -алкилом, оба необязательно замещены один или несколько раз заместителем F;

R^p и R^q независимо выбраны из H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (Ia) (подгруппа формулы (I) выше)



(Ia),

в которой

X₁ представляет собой CH;

X₂ представляет собой CR^a или N

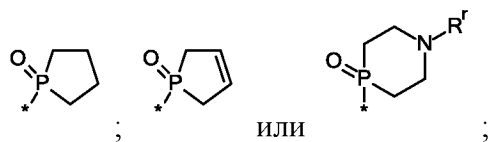
X₃ представляет собой CR^a или N

X₄ представляет собой CH или N

Y представляет собой O;

R¹, R² независимо друг от друга выбраны из -CH₃, -CH₂-CH₃ или -CH(CH₃)₂, или

R¹, R² вместе с атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют



R³ выбран из -CH₃, -CHF₂, -CF₃ или -Cl;

R⁴ выбран из -H, -NH₂ или -CH₃;

R⁵ выбран из

-Br,

-CF₂-H, -CF₂-F, -CF₂-CH₃, -CF₂-CH₂-OH, -CF₂-CD₂-OH, -CF₂-CH₂-OCH₃,
-CF₂-CH(CH₃)-OH, -CF₂-CH(CH₂-CH₃)-OH, -CF₂-C(CH₃)₂-OH, CF₂-C(CH₃)₂-OCH₃, -CF₂-
CH(CH(CH₃)₂)-OH, -CF₂-CH(C(CH₃)₃)-OH, -CF₂-C(CH₃)(CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)-OH,

-CF₂-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CF₂-C(=O)-C(CH₃)₃,

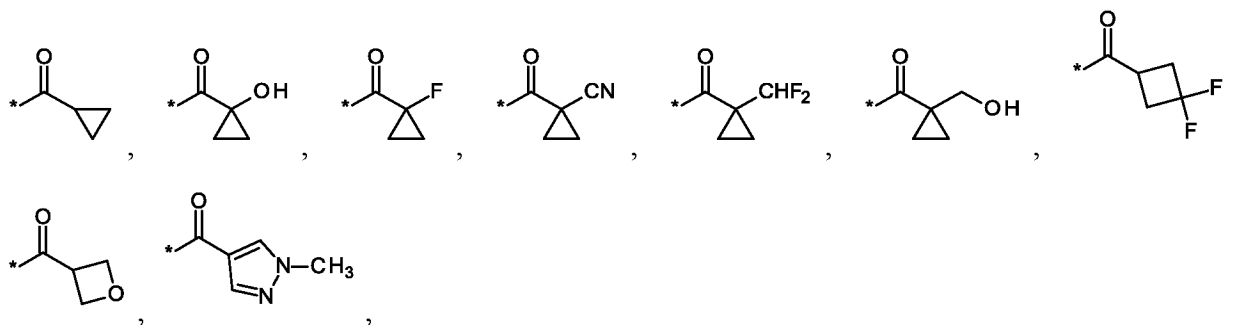
-CF₂-C(=O)-OH, -CF₂-C(=O)-NH₂, -CF₂-C(=O)-N(CH₃)₂, -CF₂-C(=O)-NH-CH₃,
-CF₂-C(=O)-NH-CH₂-CH₃, -CF₂-C(=O)-NH-циклопропила,

-CF₂-CH₂-NH-SO₂-CH₃, -CF₂-CH₂-N(CH₃)-SO₂-CH₃, -CF₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃ или -CF₂-
CH₂-N(CH₃);

R⁶ выбран из -H, -CH₃, -F или -Cl;

R^a выбран из -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂-OH, -CH₂-O-CH₃, -OH,
-OCH₃ или циклопропила,

R^r выбран из $-H$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -фенила, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2F$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-CH(CH_3)-OH$, $-C(=O)-CH(CH_3)-O-CH_3$,



$-C(=O)-CH_2-CN$, $-C(=O)-CH_2-O-CH_3$,

$-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_2-CH_3$,

$-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-CH_2-CHF_2$, $-C(=O)-NH$ -циклопропила,

$-C(=S)-CH_3$, $-SO_2-CH_3$,



R^s выбран из $-CH_3$ или $-CD_3$;

R^t выбран из $-H$ или D ;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Определения

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при обозначенном атоме или группе замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих условиях не будет превышена. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных.

Термин «необязательно замещенный» означает, что количество заместителей может быть равным или отличным от нуля. Если не указано иное, возможно, что необязательно замещенные группы замещены таким большим количеством необязательных заместителей, которые могут быть присоединены путем замещения атома водорода

атомом, не являющимся водородом, при любой доступном атоме углерода или атоме азота. Как правило, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть 1, 2, 3, 4 или 5, в частности 1, 2 или 3.

В контексте настоящего изобретения, термин «один или несколько», например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, означает «1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2».

Когда группы в соединениях согласно настоящему изобретению замещены, возможно, что указанные группы будут монозамещены или полизамещены заместителем (заместителями), если не указано иное. В контексте настоящего изобретения значения всех повторяющихся групп независимы друг от друга. Возможно, что группы в соединениях согласно настоящему изобретению замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или разными заместителями, в частности одним заместителем.

В настоящем документе оксо-заместитель представляет собой атом кислорода, который связан с атомом углерода или с атомом серы посредством двойной связи.

Термин «кольцевой заместитель» означает заместитель, присоединенный к ароматическому или неароматическому кольцу, который заменяет доступный атом водорода в кольце.

Если сложный заместитель состоит из более чем одной части, например, (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкил)-, положение данной части может находиться в любом подходящем положении указанного сложного заместителя, то есть C₁-C₄-алкокси часть может быть присоединена к любому атому углерода C₁-C₄-алкильной части указанной (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкильной) группы. Дефис в начале или в конце такого сложного заместителя указывает точку присоединения указанного сложного заместителя к остальной части молекулы. Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода или атом серы, например, замещено заместителем, возможно, указанный заместитель может быть связан в любом подходящем положении указанного кольца, с подходящим атомом углерода и/или подходящим гетероатомом.

Термин «содержащий» при использовании в описании настоящего изобретения включает «состоящий из».

Если в описании настоящего изобретения любой признак сопровождается «как указано в описании настоящего изобретения», это означает, что он может упоминаться в любом месте. Термины, упомянутые в описании настоящего изобретения, имеют следующие значения:

Термин «атом галогена» означает атом фтора, хлора, брома или иода, в частности атом фтора, хлора или брома.

Термин «C₁-C₆-алкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, *например*, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор-бутил*, изобутил, *трет-бутил*, пентил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, *нео*-пентил, 1,1-диметилпропил, гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил или 1,3-диметилбутил группу или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атомов углерода («C₁-C₄-алкил»), *например*, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор-бутил* изобутил, или *трет-бутил* группа, более конкретно 1, 2 или 3 атомов углерода («C₁-C₃-алкил»), *например*, метил, этил, *n*-пропил или изопропил группа.

Термин «C₁-C₆-гидроксиалкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеродную группу, в которой термин «C₁-C₄-алкил» определен выше, и в которой 1, 2 или 3 атома водорода замещены гидроксигруппой, *например*, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дигидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 2-гидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 3-гидрокси-2-метил-пропил, 2-гидрокси-2-метил-пропил, 1-гидрокси-2-метил-пропил группа.

Термин «C₁-C₆- алкилсульфанил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C₁-C₆-алкил)-S-, в которой термин «C₁-C₆-алкил» имеет значение, как определено выше, *например*, метилсульфанил, этилсульфанил, пропилсульфанил, изопропилсульфанил, бутилсульфанил, *втор-бутил*сульфанил, изобутилсульфанил, *трет-бутил*сульфанил, пентилсульфанил, изопентилсульфанил, гексилсульфанил группа.

Термин «C₁-C₆-галогеналкил» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой термин «C₁-C₆-алкил» имеет значение, как определено выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены идентично. или иначе, с атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C₁-C₆-галогеналкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Термин «C₁-C₆-алкокси» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C₁-C₆-алкил)-O-, в которой термин «C₁-C₆-алкил» имеет значение, как определено выше, *например*, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси, *тре*-бутокси, пентилокси, изопентилокси или *N*-гексилокси группу или ее изомер.

Термин «C₁-C₆-галогеналкокси» означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C₁-C₆-алкокси группу, как определено *выше*, в которой один или несколько атомов водорода заменены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Указанная C₁-C₆-галогеналкокси группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксиды или пентафторэтоксиды.

Термин «C₂-C₆-алкенил» означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода («C₂-C₃-алкенил»), при этом подразумевается, что в случае, когда указанная алкенильная группа содержит более одной двойной связи, тогда указанные двойные связи могут быть изолированы друг от друга или сопряжены друг с другом. Указанная алкенильная группа представляет собой, например, этенил (или «винил»), проп-2-ен-1-ил (или «аллил»), проп-1-ен-1-ил, бут-3-енил, бут-2-енил, бут-1-енил, пент-4-енил, пент-3-енил, пент-2-енил, пент-1-енил, гекс-5-енил, гекс-4-енил, гекс-3-енил, гекс-2-енил, гекс-1-енил, проп-1-ен-2-ил (или «изопрпенил»), 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-1-енил, 3-метилбут-3-енил, 2-метилбут-3-енил, 1-метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, 2-метилбут-2-енил, 1-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, 2-метилбут-1-енил, 1-метилбут-1-енил, 1,1-диметилпроп-2-енил, 1-этилпроп-1-енил, 1-пропилвинил, 1-изопропилвинил, 4-метилпент-4-енил, 3-метилпент-4-енил, 2-метилпент-4-енил, 1-метилпент-4-енил, 4-метилпент-3-енил, 3-метилпент-3-енил,

2-метилпент-3-енил, 1-метилпент-3-енил, 4-метилпент-2-енил, 3-метилпент-2-енил, 2-метилпент-2-енил, 1-метилпент-2-енил, 4-метилпент-1-енил, 3-метилпент-1-енил, 2-метилпент-1-енил, 1-метилпент-1-енил, 3-этилбут-3-енил, 2-этилбут-3-енил, 1-этилбут-3-енил, 3-этилбут-2-енил, 2-этилбут-2-енил, 1-этилбут-2-енил, 3-этилбут-1-енил, 2-этилбут-1-енил, 1-этилбут-1-енил, 2-пропилпроп-2-енил, 1-пропилпроп-2-енил, 2-изопропилпроп-2-енил, 1-изопропилпроп-2-енил, 2-пропилпроп-1-енил, 1-пропилпроп-1-енил, 2-изопропилпроп-1-енил, 1-изопропилпроп-1-енил, 3,3-диметилпроп-1-енил, 1-(1,1-диметилэтил)этенил, бута-1,3-диенил, пента-1,4-диенил или гекса-1,5-диенил группа. В частности, указанная группа представляет собой винил или аллил.

Термин «C₂-C₆-алкинил» означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности 2 или 3 атома углерода («C₂-C₃-алкинил»). Указанная C₂-C₆-алкинильная группа представляет собой, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил (или «пропаргил»), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, пент-3-инил, пент-4-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил, 1-метилпроп-2-инил, 2-метилбут-3-инил, 1-метилбут-3-инил, 1-метилбут-2-инил, 3-метилбут-1-инил, 1-этилпроп-2-инил, 3-метилпент-4-инил, 2-метилпент-4-инил, 1-метилпент-4-инил, 2-метилпент-3-инил, 1-метилпент-3-инил, 4-метилпент-2-инил, 1-метилпент-2-инил, 4-метилпент-1-инил, 3-метилпент-1-инил, 2-этилбут-3-инил, 1-этилбут-3-инил, 1-этилбут-2-инил, 1-пропилпроп-2-инил, 1-изопропилпроп-2-инил, 2,2-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-3-инил, 1,1-диметилбут-2-инил или 3,3-диметилбут-1-инил группа. В частности, указанная алкинильная группа представляет собой этинил, проп-1-инил или проп-2-инил.

Термин «C₃-C₈-циклоалкил» означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода («C₃-C₈-цклоалкил»). Указанная C₃-C₈-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, *например*, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную или циклооктильную группу, или бициклическое углеводородное кольцо, *например*, бицикло[4.2.0]октил или октагидропенталенил.

Термин «C₄-C₈-циклоалкенил» означает одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и одну двойную связь. В частности, указанное кольцо содержит 4, 5 или 6 атомов углерода

(«C₄-C₆-циклоалкенил»). Указанная C₄-C₈-циклоалкенильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, *например*, циклобутенильную, циклопентенильную, циклогексенильную, циклогептенильную или циклооктенильную группу, или бициклическое углеводородное кольцо, *например*, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил или бицикло[2.2.2]окт-2-энил.

Термин «C₃-C₈-циклоалкокси» означает насыщенную, одновалентную, моно- или бициклическую группу формулы (C₃-C₈-циклоалкил)-O-, которая содержит 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в которой термин «C₃-C₈-циклоалкил» определен *выше*, *например*, циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси или циклооктилокси.

Термин «спироциклоалкил» означает насыщенную одновалентную бициклическую углеводородную группу, в которой два кольца имеют один общий атом углерода в кольце, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, причем возможно, что указанная спироциклоалкильная группа будет присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спироатома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа представляет собой, например, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, спиро[2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термины «4-7-членный гетероциклоалкил» и «4-6-членный гетероциклоалкил» означают моноциклический насыщенный гетероцикл с 4, 5, 6 или 7 или, соответственно, 4, 5 или 6 атомами в кольце, который содержит один или два одинаковых или различных гетероатома в кольце из ряда N, O и S, при этом указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, не ограничиваясь этим, может представлять собой 4-членное кольцо, например, такое как азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-членное кольцо, такое как, например, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил-, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, такое как, например, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или

1,2-оксазинил, или 7-ми членное кольцо, такое как азепанил, 1,4-дiazепанил или 1,4-оксазепанил, например.

В частности, «4-6-членный гетероциклоалкил» означает 4-6-членный гетероциклоалкил, как определено *выше*, содержащий один атом азота в кольце и необязательно один дополнительный гетероатом в кольце из ряда: N, O, S. Более конкретно, «5- или 6-членный гетероциклоалкил» означает моноциклический насыщенный гетероцикл с всего 5 или 6 атомами в кольце, содержащий один кольцевой атом азота и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда: N, O.

Термин «5-8-членный гетероциклоалкенил» означает моноциклический, ненасыщенный, неароматический гетероцикл с всего 5, 6, 7 или 8 атомами в кольце, который содержит одну или две двойные связи и один или два одинаковых или разных гетероатома в кольце. из серии: N, O, S; возможно, что указанная гетероциклоалкенильная группа будет присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкенильная группа представляет собой, например, 4*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролил, [1,3]диоксилил, 4*H*-[1,3,4]тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,3-дигидротиофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4*H*-[1,4]тиазинил.

Термин «гетероспироциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомами в кольце в общей сложности, в котором два кольца имеют один общий атом углерода в кольце, причем «гетероспироциклоалкил» содержит один или два одинаковых или различные кольцевые гетероатомы из ряда: N, O, S; возможно, что указанная гетероспироциклоалкильная группа будет присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спироатома углерода, или, если он присутствует, атома азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа представляет собой, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[3.3]гептил, тиаазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[5.3]нонил, оксаазаспиро[4.3]октил, азаспиро[4.5]децил, оксаазаспиро [5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, азаспиро[5.5]ундецил или один из других гомологичных каркасов, таких как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4] Термин «конденсированный гетероциклоалкил» означает

бициклический насыщенный гетероцикл с общим количеством кольцевых атомов 6, 7, 8, 9 или 10, в котором два кольца имеют два соседних кольцевых атома, причем «конденсированный гетероциклоалкил» содержит один или два одинаковых или разных атома. кольцевые гетероатомы из ряда: N, O, S; возможно, что указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа будет присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Термин «мостиковый гетероциклоалкил» означает бициклический насыщенный гетероцикл с 7, 8, 9 или 10 атомами в кольце в общей сложности, в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не являются соседними, причем «мостиковый гетероциклоалкил» содержит один или два идентичных или различные кольцевые гетероатомы из ряда: N, O, S; возможно, что указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа будет присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спироатома углерода, или, если он присутствует, атома азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа представляет собой, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло [4.2.1]нонил, азабицикло[3.3.2]децил, диазабицикло[3.3.2]децил, оксазабицикло[3.3.2]децил, тиазабицикло[3.3.2]децил или азабицикло[4.2.2]децил.

Термин «гетероарил» означает одновалентное, моноциклическое, бициклическое или трициклическое ароматическое кольцо, имеющее 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце («5-14-членная гетероарильная» группа), особенно 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце, которое содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один, два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое связана

через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота (если это допускается валентностью).

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; или трициклическую гетероарильную группу, такую как, например, карбазолил, акридинил или феназинил; или 9-членную гетероарильную группу, такую как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил; или 10-членную гетероарильную группу, такую как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все их возможные изомерные формы, *например*: таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин «тиенил» включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Термин «C₁-C₆» в контексте настоящего изобретения, *например*, в контексте определения «C₁-C₆-алкил», «C₁-C₆-галоалкил», «C₁-C₆-гидроксиалкил», «C₁-C₆-алкокси» или «C₁-C₆-галогеналкокси» означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, *т.е.* 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин «C₃-C₈», используемый в настоящем тексте, *например*, в контексте определения «C₃-C₈-циклоалкил», означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода. от 3 до 8, *т.е.* 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

Когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон внутри указанного диапазона.

Например:

"C₁-C₆" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₂-C₆" охватывает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₃-C₁₀" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₃-C₆" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₄-C₈" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₄-C₇" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ и C₆-C₇;

"C₄-C₆" охватывает C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₅-C₁₀" охватывает C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" охватывает C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀.

В контексте настоящего изобретения термин «уходящая группа» означает атом или группу атомов, которые смещаются в химической реакции в виде стабильных частиц, захватывая с собой связывающие электроны. В частности, такая уходящая группа выбрана из группы, включающей: галогенид, в частности фторид, хлорид, бромид или иодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)окси)сульфонил]окси,

[(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

В контексте настоящего изобретения заместители и остатки имеют следующие значения, если не указано иное:

(C₁-C₄)-алкил в контексте настоящего изобретения означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такую как: метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, например.

(C₁-C₄)-алкокси в контексте изобретения означает алкокси группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такую как: метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, из -бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси, например.

Моно-(C₁-C₄)-алкиламино в контексте изобретения означает аминогруппу с одним неразветвленным или разветвленным алкильным заместителем, который содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например: метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, изопропил-амино, *n*-бутиламино и *трет*-бутиламино, например.

Ди-(C₁-C₄)-алкиламино в контексте изобретения означает аминогруппу с двумя одинаковыми или разными алкильными заместителями с прямой или разветвленной цепью, каждый из которых содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такие как: *N,N*-диметиламино, *N,N*-диэтиламино, *N*-этил-*N*-метиламино, *N*-метил-*N*-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-метиламино, *N*-изопропил-*N*-*n*-пропиламино, *N,N*-диизопропиламино, *N*-*n*-бутил-*N*-метиламино, и *N*-*трет*-бутил-*N*-метиламино, например.

(C₁-C₄)-Алкилкарбонил в контексте настоящего изобретения означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, которая связана с остальной частью молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-], такую как: ацетил, пропионил, *n*-бутирил, изобутирил, *n*-пентаноил и пивалоил, например.

(C₁-C₄)-Алкоксикарбонил в контексте изобретения означает алкоксигруппу с прямой или разветвленной цепью, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, которая связана с остальной частью молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-], такую как, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, *n*-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, *n*-бутоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил.

Моно-(C₁-C₄)-алкиламинокарбонил в контексте изобретения означает аминогруппу, которая связана с остальной частью молекулы через карбонильную группу [-C(=O)-] и которая имеет одну неразветвленную цепь. или разветвленный алкильный заместитель, имеющий 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такую как, например, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, *n*-пропиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, *n*-бутиламинокарбонил и *трет*-бутиламинокарбонил.

Ди-(C₁-C₄)-алкиламинокарбонил в контексте изобретения означает аминогруппу, которая связана с остальной частью молекулы через карбонильную группу [-C(=O)] и которая имеет две одинаковые или разные алкильные заместители с прямой или разветвленной цепью, имеющие каждый раз 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такую как: *N,N*-диметиламинокарбонил, *N,N*-диэтиламинокарбонил, *N*-этил-*N*-метиламинокарбонил, *N*-метил-*N-n*-пропиламинокарбонил, *N*-изопропил-*N*-метиламинокарбонил, *N,N*-диизопропиламинокарбонил, *N-n*-бутил-*N*-метиламинокарбонил, и *N-трет-бутил-N*-метиламинокарбонил, например.

(C₃-C₆)-циклоалкил в контексте изобретения означает моноциклический насыщенный карбоцикл, имеющий в кольце 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, такой как: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, например, особенно циклопропил и циклобутил,

4-7-членный гетероциклоалкил и 4-6-членный гетероциклоалкил в контексте изобретения означают моноциклический насыщенный гетероцикл с всего 4, 5, 6 или 7 или, соответственно, 4, 5 или 6 кольцевыми атомами, который содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда N, O, S, S(O) и S(O)₂, и который может быть связан через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота (если он присутствует), такие как: азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил, 1,3-тиазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,2-оксазинанил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил, азепанил, 1,4-диазепанил и 1,4-оксазепанил, например, в частности к 4-6-членному гетероциклоалкилу, содержащему один атом азота в кольце и необязательно один дополнительный гетероатом в кольце из ряда N, O или S(O)₂, и 5- или 6-членному гетероциклоалкилу, содержащему один атом азота в кольце и необязательно еще один гетероатом в кольце из ряда N или O, как например, азетидинил, пирролидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,2-оксазинил,

морфолинил и тиоморфолинил, особенно пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил.

5-членный азагетероарил в контексте изобретения означает ароматическую гетероциклическую группу (гетероароматическую), имеющую всего 5 кольцевых атомов, которая содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота и необязательно один или два дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. и который связан через кольцевой атом углерода или, необязательно, через кольцевой атом азота (если это допускается валентностью), в частности 5-членный аза-гетероарил, содержащий один кольцевой атом азота и один или два дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, как например: пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил, например, особенно пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил и оксадиазолил.

Оксо заместитель в контексте настоящего изобретения означает атом кислорода, который связан с атомом углерода через двойную связь.

Для соединений общей формулы (I) возможно существование в виде изотопных вариантов. Поэтому настоящее изобретение включает один или более изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I).

Термин «изотопный вариант» соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин «изотопный вариант соединения общей формулы (I)» определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение «не существующая в природе доля» означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в «Isotopic Compositions of the Elements 1997», Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и иода, как например ^2H

(дейтерий), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I , соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий («дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)»). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C , могут быть включены в соединение общей формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии в контексте преclinical или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений. Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетильных связей представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Iover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин «дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)» определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком

дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении (положениях). Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении (положениях).

Селективное включение одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях. Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения при воздействии родоначального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия.

Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия на метаболизирующие ферменты, такие как, например, цитохром P₄₅₀.

Если в описании настоящего изобретения используется множественная форма слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и тому подобное, это означает также одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или тому подобное.

Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» понимается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и состава в эффективный терапевтический агент.

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат один или более асимметричных центров, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, что в конфигурации присутствует один или более асимметричных атома углерода (R) или (S), что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае множества асимметричных центров. В некоторых случаях возможно, что асимметрия также присутствует из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, примыкающей к двум замещенным ароматическим кольцам указанных соединений.

Предпочтительными соединениями являются соединения, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры, или рацемические или диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

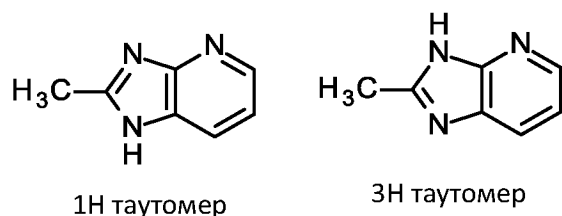
Предпочтительными изомерами являются те, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Эти отделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфоросульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью способов, известных в данной области, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (*например*, ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, необязательно выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Стабильные ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы являются коммерчески доступными, такие как произведенные компанией Daicel, *например*, Chiracel OD и Chiracel OJ, *например*, среди многих других, которые все доступны для выбора рутинным путем. Ферментативные разделения, с или без дериватизации, также применяются. Оптически активные соединения согласно настоящему изобретению могут подобным образом быть получены посредством хиральных синтезов, применяя оптически активные исходные вещества.

Чтобы различать различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R) - или (S) - изомеров в любом соотношении. Выделение одного стереоизомера, например, одного энантиомера или одного диастереомера соединения согласно настоящему изобретению, достигается с помощью любого подходящего способа из уровня техники, такого как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение по настоящему изобретению, которое содержит имидазопиридиновый фрагмент в качестве гетероарильной группы, может существовать, например, в виде 1Н-таутомера, или 3Н-таутомера, или даже смеси в любом количестве двух таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, при любом соотношении.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как N-оксиды, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений согласно настоящему изобретению окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает полезные формы соединений согласно настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или сопреципитаты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, когда соединения согласно настоящему изобретению содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться при стехиометрическом или нестехиометрическом

соотношении. В случае стехиометрических сольватов, *например*, гидрата, геми-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- *и т.д.* сольваты или гидраты, соответственно, возможны. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, *например*, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, либо органическая, либо неорганическая аддитивная соль, в частности любая фармацевтически приемлемая органическая или неорганическая аддитивная соль, которая стандартным образом применяется в фармацевтике, или которая применяется, *например*, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к неорганической или органической соли кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению. Для примеров см.. S. M. Berge, *et al.* «Pharmaceutical Salts,» J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, *например*, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, несущего атом азота в цепи или в кольце, *например*, которое является достаточно основным, как *например* соль кислотного добавления с неорганической кислотой или «минеральной кислотой», такой как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, *например*, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenzoил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памовая, пектиновая, 3-фенапропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота, *например*.

Кроме того, другой подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или аммониевая соль, производная от аммиака или от органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атома углерода, как например этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, *N*-метилпиперидин, *N*-метил-глюкамин, *N,N*-диметил-глюкамин, *N*-этил-глюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, как например тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, *N*-бензил-*N,N,N*-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области техники также понятно, что кислотные аддитивные соли заявленных соединений могут быть получены реакцией соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В описании настоящего изобретения, в частности в Экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученным посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен.

Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, относящихся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или

«x HCl», «x CF₃COOH», «x Na⁺», например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

Это относится аналогичным образом к случаям, когда промежуточные соединения или примерные соединения или их соли были получены посредством описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

В контексте настоящего изобретения термин «гидролизуемый *in vivo* сложный эфир» означает гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения по настоящему изобретению, содержащий карбокси- или гидроксильную группу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуется в организме человека или животного с образованием исходная кислота или спирт. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают, например, алкил, циклоалкил и необязательно замещенный фенилалкил, в частности бензиловые эфиры, C₁-C₆ алкоксиметилловые эфиры, *например*, метоксиметилловые, C₁-C₆ алканоилоксиметилловые эфиры, *например*, пивалоилоксиметилловые, фталидилловые эфиры, C₃-C₈ циклоалкоксикарбонилокси-C₁-C₆ алкиловые эфиры, *например*, 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; сложные эфиры 1,3-диоксолен-2-онилметила, *например*, 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметил; и C₁-C₆-алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, *например*, 1-метоксикарбонилоксиэтил, причем указанные сложные эфиры могут образовываться по любой карбоксильной группе в соединениях согласно настоящему изобретению.

Гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения согласно настоящему изобретению, содержащий гидроксильную группу, включает неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфатов и альфа-ацилоксиалкиловые эфиры, а также родственные соединения, которые в результате гидролиза сложного эфира *in vivo* расщепляются с образованием исходной гидроксигруппы. Примеры альфа-ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилоксиметокси. Выбор гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров, образующих группы для гидрокси, включает алканоил, бензоил, фенилацетил и замещенные бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (с образованием алкилкарбонатных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (с образованием карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы соединений согласно настоящему, изобретению либо в виде отдельного полиморфа, либо в виде смеси более одного полиморфа, при любом соотношении.

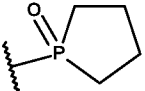
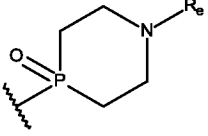
Кроме того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» в контексте настоящего изобретения означает соединения, которые сами по себе могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения согласно настоящему изобретению во время их пребывания в организме.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где, только один из X_1 , X_2 , X_3 или X_4 представляет собой N, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где Y представляет собой O, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^1 и R^2 выбран из C_{1-4} алкила, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^1 и R^2 вместе с атомом фосфора, к которому они

присоединены, образуют  или , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^3 выбран из C_{1-2} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 F, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^6 выбран из -F, -Cl, -H или -CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^a выбран из -H, -Cl, -CH₃, -CF₃ или -CF₂H, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где R^j и R^k образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил или выбраны из обоих -F, обоих -CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где Rⁿ и R^o образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, морфолин или N-ацетилпиперазин, оба необязательно замещенные 1 или 2 -CH₃, -CF₃ или -CF₂H, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), где любой заместитель из приведенных выше вариантов осуществления может быть объединен с любым другим заместителем или заместителями из одного или нескольких из приведенных выше вариантов осуществления, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает следующие соединения:

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

6-(диметилфосфорил)-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ол (смесь диастереомеров)

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 1)

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 2)

4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-ол

1-ацетил-4-[8-гидрокси-2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбальдегид

1-этантол-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

1-ацетил-4-[8-(гидроксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-циклопропил-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-(дифторметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-(метоксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-8-этил-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (смесь диастереомеров)

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(метансульфонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)уксусная кислота

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-N-циклопропил-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-N-этил-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-метил-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(пропан-2-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-бензил-4-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

6-(диметилфосфорил)-N-({(1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-[(1R)-1-(3-бром-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1-лямбда⁵-фосфол-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор(²H₂)этан-1-ол

1-(4-{[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси(²H₂)этил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 1)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 3)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 4)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-(2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 3)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-(2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 4)

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1лямбда⁵-фосфол-1-он

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

трет-бутил 4-[2,8-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

6-(диэтилфосфорил)-N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфолан-1-он

N-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфолан-1-он

6-(диэтилфосфорил)-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-((1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

6-(диметилфосфорил)-7-метокси-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)хиназолин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он

1-(4-{[(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он (диастереомер 1)

1-(4-{[(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-[(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилхиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-амин

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (смесь диастереомеров)

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 1)

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 2)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (смесь диастереомеров)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 1)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 2)

1-ацетил-4-(2-метил-4-[(1S)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]²H₄этил]амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[7-метокси-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(R)-1-(4-(2,8-диметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(метоксиацетил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-метоксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

3-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-ил}-3-оксопропаннитрил

1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(циклопропанкарбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(метоксиацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамид

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

N-циклопропил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

N-(2,2-дифторэтил)-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

этил 4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

N,N-диметил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

этил 4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-метилфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(R)-1-(4-(4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-(дифторметил)-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-хлор-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-циклопропилацетамид

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(дифторацетил)-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X₁ представляет собой CH, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X₂ представляет собой CR^a, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X₂ представляет собой N, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой: X₃ представляет собой CR^a, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X₃ представляет собой N, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X_4 представляет собой CH , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X_4 представляет собой N, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой Y представляет собой O, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^2 представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^2 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 , R^2 вместе с



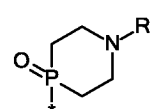
атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 , R^2 вместе с



атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^1 , R^2 вместе с



атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^3 представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^3 представляет собой $-\text{CHF}_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^3

представляет собой $-\text{CF}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^3 представляет собой $-\text{Cl}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^4 представляет собой $-\text{H}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^4 представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{Br}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-H}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-F}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CH_2-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CD_2-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CH_2-OCH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CH(CH_3)-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-CH(CH_2-CH_3)-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-CF_2-C(CH_3)_2-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5

представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OCH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-OH}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{-OH}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3)\text{-OH}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-OH}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-NH}_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-C(=O)-N(CH₃)₂, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-C(=O)-NH-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-C(=O)-NH-CH₂-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-C(=O)-NH-циклопропил, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-CH₂-NH-SO₂-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-CH₂-N(CH₃)-SO₂-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵ представляет собой -CF₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R⁵

представляет собой $-\text{CF}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^6 представляет собой -H, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^6 представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^6 представляет собой -F, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^6 -Cl, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой -H, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-CF_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-CHF_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-CH_2-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-CH_2-O-CH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-OH$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой $-OCH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^a представляет собой -циклопропил, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r

представляет собой -Н, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -CH(CH₃)₂, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -CH₂-фенил, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -C(=O)-H, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -C(=O)-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -C(=O)-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

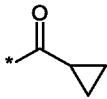
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R¹ представляет собой -C(=O)-CH₂F, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-CH(CH₃)₂, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

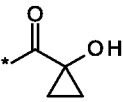
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-CH(CH₃)-OH, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-CH(CH₃)-O-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

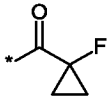
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

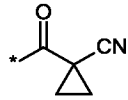
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

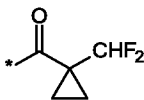
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

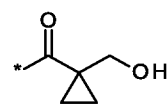
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

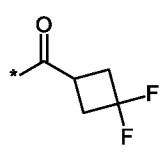
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

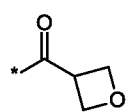
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

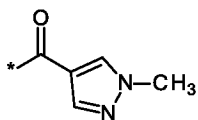
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r

представляет собой , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^r



представляет собой CN1C=NC(=O)C1C(=O)N, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-CH₂-CN, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-CH₂-O-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-O-C(CH₃)₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-O-CH₂-CH₃, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-NH₂, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой -C(=O)-N(CH₃)₂, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

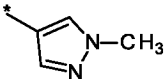
представляет собой $-C(=O)-CH_2-CHF_2$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой $-C(=O)-NH$ -циклопропил, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

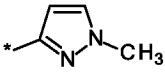
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой $-C(=S)-CH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f представляет собой $-SO_2-CH_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой  , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^f

представляет собой  , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^s представляет собой $-CD_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^s

представляет собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^t представляет собой $-\text{H}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^t представляет собой D , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой оба R^1 и R^2 представляют собой $-\text{CH}_3$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой R^5 представляет собой $-\text{CF}_3$ и R^6 представляет собой $-\text{F}$, или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или формулы (Ia), как приведено выше, в которой X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CH , или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

Согласно конкретному варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более из вышеупомянутых вариантов осуществления под заголовком «Дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения».

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения соединений общей формулы (I) *выше*.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию промежуточных соединений в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения.

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе примеров в настоящем документе *ниже*.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно получить по следующим схемам 1-12. Схемы и процедуры, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и не предназначены для быть ограничивающим. Специалисту в данной области техники понятно, что порядок преобразований, показанный на схемах 1 - 12, может быть изменен различными способами. Поэтому порядок преобразований, показанный на этих схемах, не является ограничивающим. Кроме того, взаимное превращение любого из заместителей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 или Y может быть достигнуто до и/или после приведенных в качестве примера превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти преобразования включают те, которые вводят функциональность, позволяющую осуществлять дальнейшее взаимное превращение заместителей. Соответствующие защитные группы, их введение и расщепление хорошо известны специалистам в данной области (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Конкретные примеры описаны в последующих абзацах.

Несколько путей получения соединений общей формулы (I) описаны на схемах 1 - 12.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в разделе «Примеры» в настоящем документе *ниже*.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию промежуточных соединений согласно любому варианту осуществления или аспекту настоящего изобретения *выше*.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано здесь, любым способом, известным специалисту в данной области. Подобным образом, любая соль соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть

превращена в свободное соединение любым способом, известным специалисту в данной области.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который невозможно было предсказать. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют SOS1, и поэтому возможно применять указанные соединения для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно гиперпролиферативных нарушений у человека и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для ингибирования, блокирования, снижения, уменьшения и *т.д.* пролиферации и/или клеточного деления и/или индукции апоптоза. Этот способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, включая человека, некоторого количества соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, который эффективен для лечения нарушения.

Гиперпролиферативные нарушения включают, помимо прочего, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевыводящих путей, глаз, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной и паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Эти нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры рака молочной железы включают, помимо прочего, инвазивную протоковую карциному, инвазивную дольковую карциному, протоковую карциному *in situ* и дольковую карциному *in situ*.

Примеры рака дыхательных путей включают, помимо прочего, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также бронхиальную аденому и плеврально-легочную бластому.

Примеры рака головного мозга включают, помимо прочего, глиому ствола головного мозга и гипотальмическую глиому, астроцитому мозжечка и головного мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную и шишковидную опухоль.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак предстательной железы и рак яичек.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, помимо прочего, рак эндометрия, шейки матки, яичников, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, помимо прочего, рак анального канала, толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, тонкого кишечника и слюнных желез.

Опухоли мочевыводящих путей включают, помимо прочего, рак мочевого пузыря, полового члена, почек, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярной почки человека.

Рак глаза включает, помимо прочего, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры рака печени включают, помимо прочего, гепатоцеллюлярную карциному (печеночноклеточную карциному с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочный рак желчных протоков) и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Рак кожи включает, помимо прочего, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля и немеланомный рак кожи.

Рак головы и шеи включает, помимо прочего, рак гортани, гортарингеала, носоглотки, ротоглотки, рак губ и полости рта и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, помимо прочего, лимфому, связанную со СПИДом, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, помимо прочего, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкозы включают, помимо прочего, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения ангиогенных нарушений, включая заболевания, связанные с избыточным и/или аномальным ангиогенезом.

Несоответствующее и эктопическое проявление ангиогенеза может быть вредным для организма. Ряд патологических состояний связан с ростом чужеродных кровеносных сосудов. К ним относятся, например, диабетическая ретинопатия, ишемическая окклюзия вен сетчатки и ретинопатия недоношенных [Aiello *et al.*, *New Engl. J. Med.*, **1994**, 331, 1480; Peeg *et al.*, *Lab. Invest.*, **1995**, 72, 638], возрастная макулярная дегенерация (AMD) [Lopez *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **1996**, 37, 855], неоваскулярная глаукома, псориаз, ретролентальная фиброплазия, ангиофиброма, воспаление, ревматоидный артрит (RA), рестеноз, рестеноз внутри стента, рестеноз сосудистого трансплантата и *т.д.* Кроме того, повышенное кровоснабжение, связанное с раковой и неопластической тканью, способствует росту, что приводит к быстрому увеличению опухоли и метастазированию. Более того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли обеспечивает выход для клеток-отступников, способствуя метастазированию и, как следствие, распространению рака. Таким образом, соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или профилактики любого из вышеупомянутых нарушений ангиогенеза, например, путем ингибирования и/или уменьшения образования кровеносных сосудов; путем ингибирования, блокирования, сокращения, снижения *и т.д.* пролиферации эндотелиальных клеток или других типов, участвующих в ангиогенезе, а также вызывая гибель клеток или апоптоз таких типов клеток.

Эти нарушения хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют со сходной этиологией и у других млекопитающих, и их можно лечить путем введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Термин «лечение» или «лечить», как указано в настоящем документе, используется условно, например, ведение или уход за субъектом с целью контроля, облегчения, уменьшения, излечения, улучшения состояния заболевания или нарушения, такого как карцинома.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать, в частности, для лечения и профилактики, *т.е.* предотвращения, опухолевого роста и метастазов, особенно при солидных опухолях всех показаний и стадий, с предварительным лечением опухолевого роста или без него.

В общем, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых средств в сочетании с соединением или фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению будет:

1. обеспечивать более высокую эффективность в снижении роста опухоли или даже ликвидации опухоли по сравнению с введением любого агента по отдельности,
2. предусматривать введение меньших количеств вводимых химиотерапевтических - средств,
3. обеспечивать химиотерапевтическое лечение, которое хорошо переносится пациентом, с меньшим количеством вредных фармакологических осложнений, чем наблюдается при химиотерапии одним агентом и некоторых других комбинированных методах лечения,
4. обеспечивать лечение более широкого спектра различных типов рака у млекопитающих, особенно у человека,
5. обеспечивать более высокий уровень ответа среди пролеченных пациентов,
6. обеспечивать более длительное время выживания среди пролеченных пациентов по сравнению со стандартным химиотерапевтическим лечением,
7. обеспечивать более длительное время для прогрессирования опухоли и/или
8. давать результаты по эффективности и переносимости, по меньшей мере, такие же хорошие, как и у агентов, используемых отдельно, по сравнению с известными случаями, когда другие комбинации противораковых агентов производят антагонистические эффекты.

Кроме того, соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению можно использовать для сенсibilизации клетки к радиации, т.е. обработки клетки соединением согласно настоящему изобретению перед лучевой обработкой клетки, делая клетку более восприимчивой к повреждению ДНК и клеточной гибели, чем клетка была бы в отсутствие какого-либо лечения

соединением согласно настоящему изобретению. В одном аспекте клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением общей формулы (I) согласно настоящему изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ уничтожения клетки, при котором в клетку вводят одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению в сочетании с традиционной лучевой терапией.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ повышения восприимчивости клетки к гибели клеток, при котором клетку обрабатывают одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению перед обработкой клетки, чтобы вызвать или индуцировать гибель клеток. В одном аспекте после обработки клетки одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению клетку обрабатывают по меньшей мере одним соединением или по меньшей мере одним методом или их комбинацией, чтобы вызвать повреждение ДНК с целью подавления функции нормальной клетки или уничтожения клетки.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения клетку уничтожают путем обработки клетки по меньшей мере одним агентом, повреждающим ДНК, *т.е.* после обработки клетки одним или несколькими соединениями общей формулы (I) согласно настоящему изобретению для повышения восприимчивости клетки к гибели клеток, клетку обрабатывают по меньшей мере одним агентом, повреждающим ДНК, чтобы убить клетку. Агенты, повреждающие ДНК, полезные в настоящем изобретении, включают, помимо прочего, химиотерапевтические агенты (*например*, цисплатин), ионизирующее излучение (рентгеновское излучение, ультрафиолетовое излучение), канцерогенные агенты и мутагенные агенты.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения клетку уничтожают путем обработки клетки по меньшей мере одним способом, вызывающим или индуцирующим повреждение ДНК. Такие способы включают, помимо прочего, активацию клеточного сигнального пути, которая приводит к повреждению ДНК, когда этот путь активируется, ингибирование клеточного сигнального пути, что приводит к повреждению ДНК, когда этот путь ингибируется, и индуцирование биохимических изменений в клетке, в которой изменение приводит к повреждению ДНК. В качестве неограничивающего примера можно ингибировать путь восстановления ДНК в клетке, тем самым предотвращая восстановление повреждений ДНК и приводя к аномальному накоплению повреждений ДНК в клетке.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку до облучения или другой индукции повреждения ДНК в клетке. Согласно другому аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку одновременно с облучением или другой индукцией повреждения ДНК в клетке. Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению вводят в клетку сразу после того, как началось облучение или другая индукция повреждения ДНК в клетке.

Согласно дополнительному аспекту клетка находится *in vitro*. Согласно другому варианту осуществления клетка находится *in vivo*.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано *выше*, или стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и их соли, особенно их фармацевтически приемлемые соли или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений.

Фармацевтическая активность соединений согласно настоящему изобретению может быть объяснена их активностью в качестве ингибитора SOS1.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано *выше*, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и их солей, особенно их фармацевтически приемлемых солей, или их смеси для лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединения формулы (I), описанного *выше*, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или его соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли или их смеси, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано *выше*, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и их солей, особенно их фармацевтически приемлемых

солей, или их смеси в способах лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I), как описано *выше*, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и их солей, особенно их фармацевтически приемлемых солей, или их смеси, для получения фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1, с использованием эффективного количества соединения общей формулы (I), как описано *выше*, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и их солей, особенно его фармацевтически приемлемых солей, или их смеси.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности лекарственное средство, содержащее соединение общей формулы (I), как описано *выше*, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, особенно фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и одно или несколько вспомогательных веществ, в частности одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Можно использовать обычные процедуры получения таких фармацевтических композиций в подходящих лекарственных формах.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, в частности лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, и к их применению для вышеупомянутых целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут обладать системной и/или местной активностью. Для этой цели их можно вводить подходящим способом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, вагинально, кожно, трансдермально, конъюнктивально, ушно или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения можно вводить соединения согласно настоящему изобретению в подходящих формах введения.

Для перорального введения можно получить соединения согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, жевательные резинки (например мягкие жевательные резинки), порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Можно включать соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутриспинально или эндолюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, точечно наносимые средства, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с

фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Stenophog®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полочсамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, трометамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,

карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carborol[®]); альгинаты, желатин),

- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab[®]), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol[®])),
- регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil[®])),
- покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit[®])),
- материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit[®]), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (например полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и к ее применению согласно настоящему изобретению.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных ингредиентов, в частности, для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных нарушений, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая включает:

- один или несколько первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I), как определено *выше*, и
- один или несколько дополнительных активных ингредиентов, подходящих для лечения гиперпролиферативного нарушения, особенно заболеваний, связанных с SOS1.

Термин «комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

«Фиксированная комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный ингредиент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозировке или в одной лекарственной форме.

Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный ингредиент и другой активный ингредиент присутствуют в одной единице без смешивания.

Нефиксированная комбинация или «набор из частей» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора из частей является комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора из частей можно вводить раздельно, последовательно, одновременно, в одно и то же время или в хронологическом порядке.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде единственного фармацевтического агента или в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными ингредиентами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с известными противораковыми средствами.

Примеры противораковых средств включают:

131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, альфарадин, альтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб, равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апалутамид, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикабтаген цилолеуцел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилезомаб, белиностаб, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин карбоплатин,

карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цемиплимаб, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, клодроновую кислоту, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, кризантаспаза, ризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоедин альфа, дабрафениб, даролутамид, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, дезлорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидия хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, дурвалумаб, экулизумаб, эдреколомаб, эллиптиния ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, энаседениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус, экземестан, фадрозол, фентанил, филграстим, флюоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота, меглюмин, гадовверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкарпидаза, глютоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, I-125 затравки, ланзопразол, ибандроновую кислоту, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имихимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебутат, инотузумаб озогамин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, иазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрия, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мидостаурин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митоган, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, мваси, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палонсетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитакрин, ниволумаб, обинутузумаб,

октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, генную терапию р53, паклитаксел, палбок иклиб, палифермин, палладий-103 затравку, палонсетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метоксиПЭГ-эпоэтин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, полиэстрадиолфосфат, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, порфимер натрия, пралатрексат, преднимустин, преднизолон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбуриказа, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самариум (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулеуцел-Т, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелеукин, технеций (99mTc), нофетумомаб мерпентан, 99mTc-NYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиреотропин альфа, тиогуанин, тисагенлеклейцел, тислелизумаб, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбопоэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновую кислоту, зорубицин.

Основываясь на стандартных лабораторных методах, известных для оценки соединений, полезных для лечения гельминтоза, стандартными испытаниями токсичности и стандартными фармакологическими анализами для определения лечения состояний, указанных выше у животных, и путем сопоставления этих результатов с результатами для известных активных ингредиентов или медикаментов, которые используются для лечения

этих состояний, эффективная доза соединений согласно настоящему описанию может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, которое должно вводиться при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими условиями, как конкретное соединение и применяемая дозированная единица, способ введения, период лечения, возраст и пол подлежащего лечению субъекта, и характер и степень подлежащего лечению состояния.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно будет составлять от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела в день и предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела в день. Клинически полезные режимы дозирования будут варьироваться от одного до трех раз в день до дозирования один раз в четыре недели. Кроме того, возможен «отдых от лекарственного средства», при котором субъект не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, который является полезным для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Кроме того, можно проводить лечение длительного действия, когда субъект получает лечение один раз в течение более четырех недель. Единица дозирования может содержать от около 0,5 мг до около 1500 мг активного ингредиента и может вводиться один или более раз в день или менее одного раза в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использования инфузионных методов будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим ректального введения дозы будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим вагинального введения дозы предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний ежедневный режим местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, вводимых от одного до четырех раз в день. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средний ежедневный режим дозирования ингаляцией будет предпочтительно составлять от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого субъекта будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния субъекта, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и тому подобного. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему

изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции может быть установлен специалистами в данной области с использованием обычных тестов на лечение.

Экспериментальная часть

Формы пиков ЯМР указаны так, как они появляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались.

Данные ^1H -ЯМР выбранных примеров записаны в виде перечня сигналов ^1H -ЯМР. Для каждого сигнала, перечислены δ -значение в ppm и интенсивность сигнала в круглых скобках. Между парами δ -значений и значений интенсивности стоят точка с запятой в качестве разделителей. Поэтому перечень пиков описывается общей формой: δ_1 (интенсивность i_1), δ_2 (интенсивность i_2),; δ_i (интенсивность i_i),, δ_n (интенсивность i_n)

Интенсивность узких сигналов коррелирует с высотой сигналов в печатном примере ЯМР-спектра в см и показывает реальные отношения интенсивностей сигналов. Из широких сигналов несколько пиков или середина сигнала и их относительная интенсивность в сравнении с наиболее интенсивным сигналом могут быть показаны. Перечни сигналов ^1H -ЯМР аналогичны классическим ^1H -ЯМР и содержат поэтому, как правило, все пики, которые перечислены в классической ЯМР-интерпретации. Более того, подобно классическим распечаткам ^1H -ЯМР, перечни пиков могут отображать сигналы растворителей, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, сателлитные пики ^{13}C и/или вращающиеся боковые полосы. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно отображаются с меньшей интенсивностью по сравнению с пиками целевого соединения (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса получения. Поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизводимость нашего процесса получения с помощью "отпечатков пальцев побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирования, но также и с эмпирически оцененных средних значений) может выделить пики целевых соединений при необходимости, используя дополнительные фильтры интенсивности. Такое выделение будет аналогично соответствующему пику классической интерпретации ^1H -ЯМР. Дальнейшие подробности описания ЯМР-данных со списками пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см.

<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014). В процедуре выбора пиков, как описано в базе данных Research Disclosure под номером 605005, параметр «MinimumHeight» можно регулировать в диапазоне от 1% до 4%. Однако в зависимости от химической структуры и/или концентрации измеряемого соединения может оказаться целесообразным установить параметр «MinimumHeight» <1%.

Химические названия были созданы с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, созданных ACD/Name, использовались общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В следующей таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе «Примеры», если они не объяснены в настоящем документе. Другие сокращения имеют значения, привычные для специалиста.

Таблица 1: Сокращения

В следующей таблице перечислены сокращения, используемые в настоящем документе.

| Сокращение | Значение |
|-------------------|---|
| Ac ₂ O | уксусный ангидрид |
| AcOH | уксусная кислота (этаноловая кислота) |
| вод. | водный |
| Вос | <i>тре-бутоксикарбонил</i> |
| ВОР | гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония |
| кат. | каталитический |
| конц. | концентрированный |
| CI | химическая ионизация |
| DAD | детектор с диодной матрицей |

| Сокращение | Значение |
|------------|---|
| DBU | 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен |
| DCC | <i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид |
| DCM | Дихлорметан |
| DIPEA | Диизопропилэтиламин |
| DMA | <i>N,N</i> -диметилацетамид |
| DMF | <i>N,N</i> -диметилформамиде |
| DMSO | Диметилсульфоксид |
| EDC | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид |
| ELSD | Испарительный детектор светорассеяния |
| EtOAc | Этилацетат |
| EtOH | Этанол |
| экв. | Эквивалент |
| ESI | ионизация электроспрей (ES) |
| Ч | Час (часы) |
| HATU | 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат |
| HCl | соляная кислота |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| LC-MS | жидкостная хроматография масс-спектрометрия |
| Мин | минута(минуты) |
| MeCN | ацетонитрил |

| Сокращение | Значение |
|------------------------------------|---|
| MeOH | метанол |
| MS | масс-спектрометрии |
| NCS | <i>N</i> -хлорсукцинимид |
| ЯМР | Спектроскопия ядерного магнитного резонанса: химические сдвиги (δ) указаны в ppm. Химические сдвиги корректировали, устанавливая сигнал DMSO на уровне 2,50 ppm, если не указано иное. |
| PDA | Фотодиодная матрица |
| Pd/C | палладий на активированном угле |
| PdCl ₂ (dppf) | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) |
| Pd ₂ (dba) ₃ | трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий(0) |
| PyBOP | (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат |
| кт или rt или RT | комнатная температура |
| Rac | рацемический |
| Rt | время удерживания (измеренное с помощью ВЭЖХ или UPLC) в минутах |
| нас. | насыщенный |
| SM | исходный материал |
| SPhos | 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил |
| SQD | Одиночный квадрупольный детектор |
| ТЗР | пропилфосфоновый ангидрид |

| Сокращение | Значение |
|------------|--|
| TEA | триэтиламин |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| THF | тетрагидрофуран |
| TLC | Тонкослойная хроматография |
| UPLC | ультразффективная жидкостная хроматография |
| Xantphos | 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен |

Другие сокращения имеют значения, привычные для специалиста.

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом.

Эксперименты по тестированию примеров, описанные в настоящей заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

Экспериментальная часть - общая часть

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные согласно способам согласно настоящему изобретению, могут потребовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области, и может быть несколько способов очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка не требуется. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси могут быть исключены с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например,

предварительно заполненных силикагелем картриджами, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil[®] или KP-NH[®], в комбинации со системой Biotage autopurifier (SP4[®] или Isolera Four[®]) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией распылением в реальном времени, в сочетании с подходящей предварительно набитой обращеннофазовой колонкой и элюентами, такими как градиент воды и ацетонитрила, который может содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно щелочной или кислотной функциональностью в форме соли, как например, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, трифторацетат или формиатную соль, например, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, аммониевая соль. Соль этого типа может быть либо превращена в ее свободное основание, либо в свободную кислотную форму, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области, или ее можно использовать в качестве солей в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно настоящему изобретению, как выделено и как описано в настоящей заявке, не обязательно находятся в единственной форме, в которой указанное соединение может быть применено в биологическом анализе для количественной оценки конкретной биологической активности.

Экспериментальная часть – общие методики

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить, как описано в следующем разделе. Схемы и процедуры, описанные ниже, иллюстрируют общие пути синтеза соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и не предназначены для ограничения. Специалисту в данной области техники понятно, что порядок преобразований, показанный на схемах, может быть изменен различными способами. Поэтому порядок преобразований, показанный на схемах, не является ограничивающим. Кроме того, взаимное превращение любого из заместителей может

быть достигнуто до и/или после приведенных в качестве примера превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, обмен, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти преобразования включают те, которые вводят функциональность, позволяющую осуществлять дальнейшее взаимное превращение заместителей. Соответствующие защитные группы, их введение и расщепление хорошо известны специалисту в данной области (см., например, PGM Wuts and TW Greene в «Protective Groups in Organic Synthesis», 4-е издание, Wiley 2006). Описаны конкретные примеры. Кроме того, возможно, что две или более последовательные стадии могут быть выполнены без проведения обработки между указанными стадиями, например, реакция «в одном реакторе», как хорошо известно специалисту в данной области техники.

Синтез соединений согласно настоящему изобретению предпочтительно проводят в соответствии с общими синтетическими последовательностями, показанными на схемах 1-12.

Схема 1

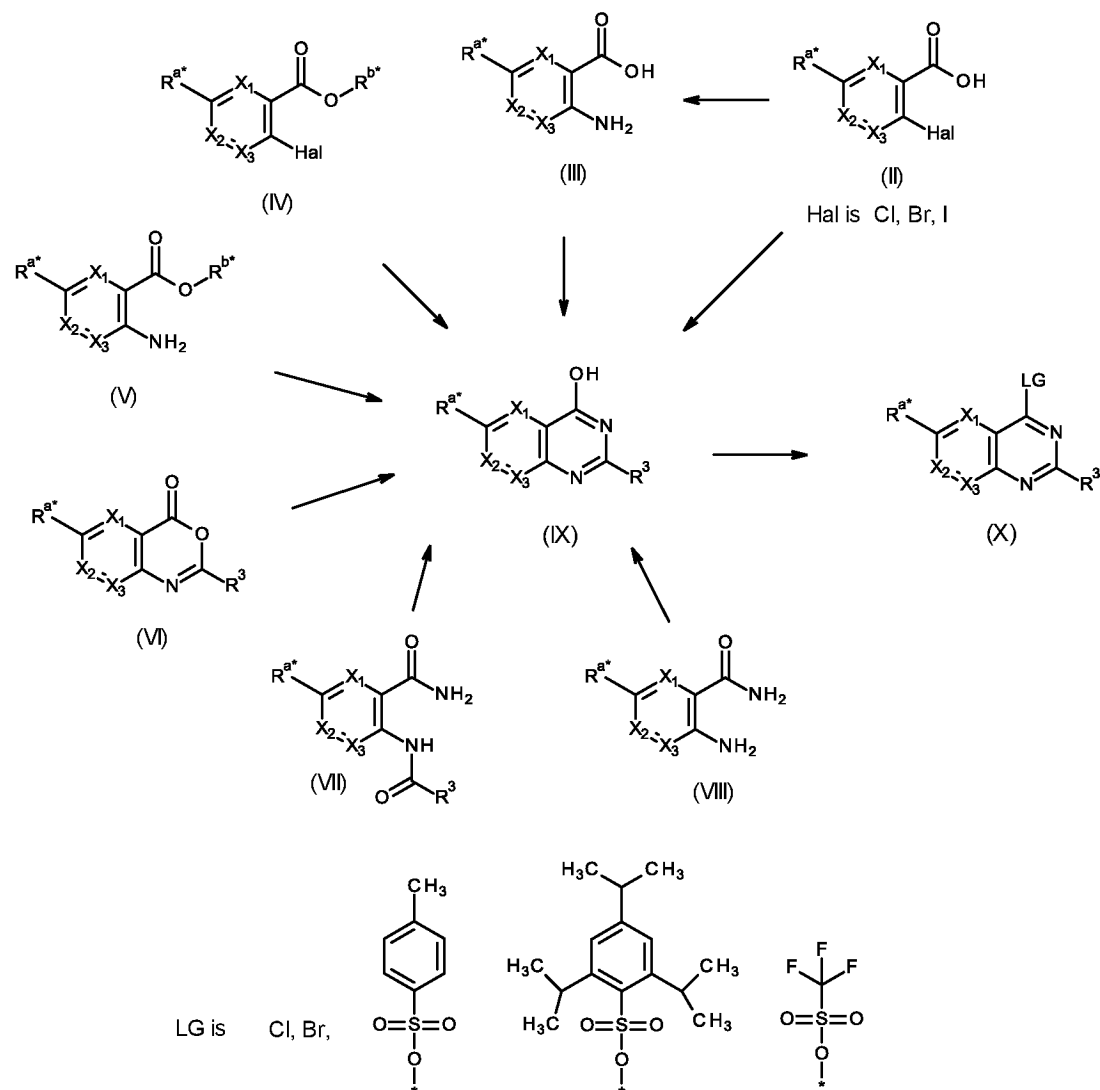


Схема 1: Путь синтеза для получения соединений общей формулы (IX), в которой X_1 , X_2 , X_3 имеют значения, указанные для общей формулы (I), см. *выше*, $R^{\text{a}*}$ представляет собой уходящую группу, например (не ограничивая), галогенид, предпочтительно хлор, бром, и $R^{\text{b}*}$ представляет собой защитную группу. $R^{\text{b}*}$ может представлять собой, например (не ограничиваясь этим), водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и бензил. R^3 представляет собой, например (не ограничиваясь этим) H, (фторированный) алкил. LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, галогенид, предпочтительно хлор, алкилсульфонил, алкилсульфонат и арилсульфонат, как показано.

Стадия 1 \rightarrow Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиридина: На первой стадии галогензамещенное производное бензойной кислоты общей формулы (II) (которое может быть коммерчески доступным или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиридин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно

производное (II) реагирует с аммиаком с образованием производного общей формулы (III), предпочтительно при повышенных температурах, необязательно при высоком давлении, в воде или органическом растворителе или их смеси, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, THF, метанол, этанол. Для примеров см.. WO2017069275, US20030199511 и US20030187026 и ссылки в них. Альтернативно, производная (II) можно превратить в соответствующий хлорангидрид, например, с помощью тионилхлорида, оксалилхлорида, в органическом растворителе, необязательно с каплей DMF, необязательно при повышенной температуре, в органическом растворителе. Соответствующий хлорангидрид можно обрабатывать имимидом или его солью, неорганическим основанием, таким как, например, карбонат цезия, карбонат натрия, карбонат калия, или органическим основанием, таким как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин с или без DMAP, необязательно с использованием реакций, катализируемых металлами, необязательно в присутствии лиганда, в органическом растворителе, таком как, например, DMF, толуол, 1,4-диоксан/вода, при повышенной температуре. Для примеров см.. WO2007134986, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 23, 3013 и указанные в них ссылочные источники.

Стадия 2 →Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина: Альтернативно, аминзамещенное производное бензойной кислоты общей формулы (III) (которое может быть коммерчески доступным или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно производное (III) подвергают взаимодействию с ацетамидином или имидамидом, необязательно с основанием, таким как, например, карбонат калия или гидроксид натрия, или триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или пиридин в органический растворитель, такой как, например, DMF, при повышенной температуре. Для примеров см.. WO2004071460, WO2015155306 и *Chem. Med. Chem.*, **2014**, 9, 2516.

Стадия 3 →Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина: Альтернативно, галогензамещенное производное сложного эфира бензойной кислоты общей формулы (IV) (которое может быть коммерчески доступным или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными данными. Обычно производное (IV) может подвергаться реакции с имимидом или его солью, неорганическим основанием, таким как, например, карбонат цезия, карбонат

натрия, карбонат калия, или органическим основанием, таким как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или пиридин с DMAP или без него, необязательно с использованием реакции, катализируемой металлом, необязательно в присутствии лиганда, в органическом растворителе, таком как, например, DMF, толуол, 1,4-диоксан/вода при повышенной температуре. Для примеров см. *Chem. Commun.*, **2008**, 6333; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 3325; WO2018118735, WO2007134986 и ссылочные источники в них.

Стадия 4 → Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина:

Образование бициклического пиримидина. Альтернативно, производное аминзамещенного эфира бензойной кислоты общей формулы (V) (которое может быть коммерчески доступным или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно производное (V) может взаимодействовать с нитрилом, хлоридом карбоновой кислоты, ангидридом карбоновой кислоты, имимидом или их солью в присутствии кислоты или основания, в воде или органическом растворителе или их смесях, таких как, например, DMF, толуол, 1,4-диоксан/вода при повышенной температуре. Для примеров см. *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 3389; *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 9772; WO2004071460, WO2007134986 и ссылочные источники в них.

Стадия 5 → Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина: Альтернативно производное бензоксазинона общей формулы (VI) (которое может быть коммерчески доступным или может быть получено по аналогии с литературными методиками) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно производное (VI) может подвергаться реакции с ацетатом аммония в органическом растворителе при повышенной температуре. Для примеров см. *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 9772; *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 6734; *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, 22, 5487 или WO2005105760 и ссылочные источники в них.

Стадия 6 → Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина. Альтернативно производное амида бензойной кислоты общей формулы (VII) (которое может быть коммерчески доступным

или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно производное (VII) может взаимодействовать с основанием, таким как, например, гидроксид натрия, в растворителе, таком как, например, вода, при повышенной температуре. Для примеров см.. *Monatshefte Für Chemie*, **1987**, 118, 399; WO2007134986, WO2013016999; WO2012028578 и ссылочные источники в них.

Стадия 7 → Общая формула (IX) (схема 1)

Образование бициклического пиримидина. Альтернативно производное амида аминокислоты общей формулы (VIII) (которое может быть коммерчески доступным или описано в литературе) может быть превращено в соответствующий бициклический пиримидин (IX) по аналогии с литературными методиками. Обычно производное (VIII) может взаимодействовать с органической кислотой при повышенной температуре, амидом органической кислоты или ангидридами карбоновой кислоты или с использованием реакций, катализируемых медью, необязательно с основанием, водой или органическим растворителем или их смесями, предпочтительно при повышенных температурах. Для примеров см.. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2730; *Polish Journal of Pharmacology u Pharmacy*, **1985**, 37, 541; *Heterocycles*, **2015**, 90, 857; *Yakugaku Zasshi*, **1977**, 97, 1022 и ссылочные источники в них.

Стадия (IX) → (X) (Схема 1)

Превращение гидроксильной группы в уходящую группу

На следующей стадии (схема 1) соединение (IX) можно превратить в соответствующее производное (X), несущее уходящую группу (LG), аналогично литературным процедурам.

Для LG = хлор или бром обычно используют окситрихлорид фосфора или окситрибромид фосфора, соответственно, с или без *N,N*-диметиланилина или *N,N*-диизопропилэтиламина с органическим растворителем, таким как, например, толуол, или без него, при повышенных температурах. Для примеров см.. US2012/53174; WO2012/30912 или WO2012/66122 и ссылочные источники в них.

Для LG = 2,4,6-триизопропилбензолсульфоната обычно используют 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилхлорид, основание, такое как, например, триэтиламин и/или DMAP, в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан. Для примеров см.. WO2010/99379, US2012/53176 и ссылочные источники в них.

Для LG = тозилата обычно используется 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид, такое основание, как, например, триэтиламин или карбонат калия и/или DMAP, в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан или ацетонитрил. Для примеров см. *Org. Lett.*, **2011**, 4374 или *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 2663 и ссылочные источники в них.

Для LG = трифторметансульфонат обычно *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин или ангидрид трифторметансульфокислоты, основание, такое как, например, триэтиламин или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен и/или DMAP в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан. Для примеров см. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 13433 или WO2014/100501 и ссылочные источники в них.

Схема 2

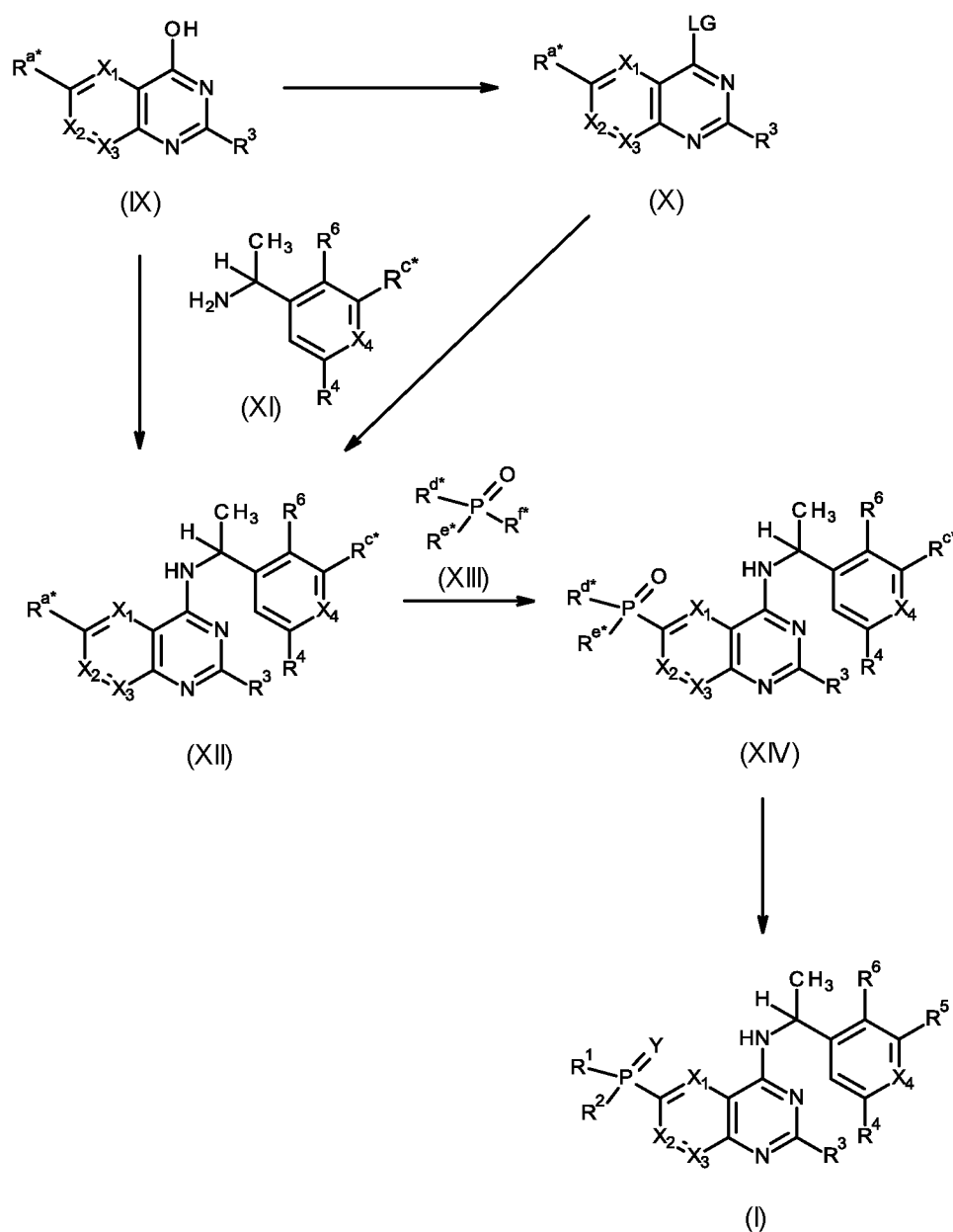


Схема 2: Путь синтеза для получения соединений общей формулы (I), в которой R^a^* представляет собой уходящую группу, например (не ограничиваясь этим) галогенид, предпочтительно хлор или бром, и R^c^* представляет собой защищенное производное R^5 . R^d^* и R^e^* представляют собой R^1 и R^2 общей формулы (I) или их (защищенные) производные. R^f^* представляет собой H или уходящую группу, такую как, например, хлор. LG представляет собой уходящую группу, такую как, например, галогенид, предпочтительно хлор, алкилсульфонил, алкилсульфонат или арилсульфонат, как изображено на схеме 1.

Соединения общей формулы (XII) хорошо известны в обществе и могут быть образованы из соединений общей формулы (IX) с соединениями общей формулы (XI) с использованием методов дегидратационной конъюгации. Такие способы известны с использованием реагентов сочетания, таких как гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино) **фосфония** (BOP) и гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония (pyBOP), см. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 10194; *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, 360, 4764; *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27, 931; WO 2011028741 A1; общедоступны.

Альтернативно, соединения общей формулы (XII) могут быть получены в двухстадийном процессе, при котором соединения общей формулы (IX) превращаются в соединения общей формулы (X) с использованием стандартных хорошо документированных методов, например, когда $LG = Cl$ с использованием окситрихлорида фосфора, или $LG = Br$ с использованием окситрибромид фосфора, или $LG =$ тозилат, обычно 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид, основание, такое как, например, триэтиламин или карбонат калия, и/или DMAP в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан. или ацетонитрил. Для примеров, см. *Org. Lett.*, **2011**, 4374 или *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 2663 и ссылочные источники в них.

Впоследствии соединения общей формулы (X) могут быть превращены в соединения общей формулы (XII), используя реакцию нуклеофильного замещения (S_NAr) с соединениями общей формулы (XI), которые хорошо документированы в открытом доступе и являются известно специалистам в данной области.

Соединения общей формулы (XIV) могут быть получены из соединений общей формулы (XII) с использованием соединений общей формулы (XIII) с использованием известных в литературе способов. Соединения общей формулы (XIII) широко известны, коммерчески доступны или могут быть синтезированы известными синтетическими путями. Например

(не ограничиваясь), когда R^{f*} представляет собой H, можно проводить реакции, катализируемые металлами. Для примеров см.. US2019/270704, 2019, A1; US2015/225436, 2015, A1 или *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 7081 и ссылочные источники в них. Когда R^{f*} представляет собой уходящую группу (не ограничивающую), такую как, например, хлор, можно проводить реакции нуклеофильного замещения. Для примеров см.. WO2008/110611, 2008, A1 или *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 7081 и ссылочные источники в них.

Впоследствии соединения общей формулы (XIV) могут быть преобразованы в соединения общей формулы (I) с использованием стандартных хорошо документированных методов, таких как (не ограничивающие) манипуляции с функциональными группами. Например (не ограничивая), когда R^{c*} представляет собой защищенное производное R^5 в общей формуле (I), можно провести удаление защитных групп. Дальнейшие манипуляции с функциональными группами для R^{d*} и R^{e*} можно проводить по аналогии с литературными, см., например, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 7081 и ссылочные источники в них.

Когда $Y = S$, см., например, CN109776607, 2019, A или *Synthesis* **2020**, 52, 141.

Схема 3

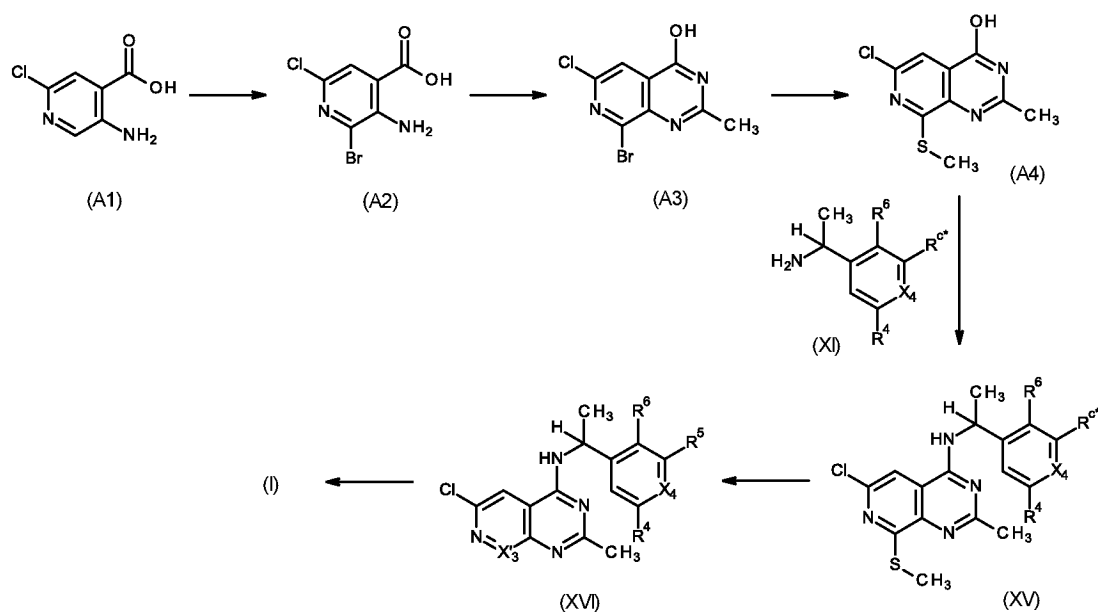


Схема 3: Путь синтеза для получения соединений общей формулы (XVI), в которой X'_3 представляет собой подмножество X_3 (где X_3 не представляет собой N) и X_4 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значение, данное для общей формулы (I) выше. R^{c*} представляет собой R^5 , как в общей формуле (I), или защищенное производное R^5 .

Реакции, показанные на схеме 3, можно проводить с использованием различных химических реакций, известных специалистам в данной области.

Например, коммерчески доступное соединение (A1) можно превратить в соединение (A2) известной процедурой (для примеров см.. WO2008/130021, 2008, A2). Соединение (A2) можно циклизовать до соединения (A3), как описано на схеме 1. Соединение (A4) можно получить из соединения (A3) путем нуклеофильного ароматического замещения (SnAr) на NaSMe в органическом растворителе, таком как, например, ДМСО, при комнатной температуре. (для примеров см.. US2014/336190, 2014, A1, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4931, WO2010/24451, 2010, A1). Соединения общей формулы (XV) можно получить из соединения (A4), как описано на схеме 2. Соединения общей формулы (XV) можно превратить в соединения общей формулы (XVI) с использованием различных химических методов, известных специалистам в данной области. Например, реакции, катализируемые палладием (для примеров см.. WO2012/52167, 2012, A1), нуклеофильные ароматические замещения (для примеров см.. WO2012/52167, 2012, A1) или окисление/нуклеофильное ароматическое замещение (для примеров см.. KR2016/37198, 2016, A) можно выполнить. Соединения общей формулы (XVI) можно превратить в соединения общей формулы (I), как описано на схеме 2.

Схема 4

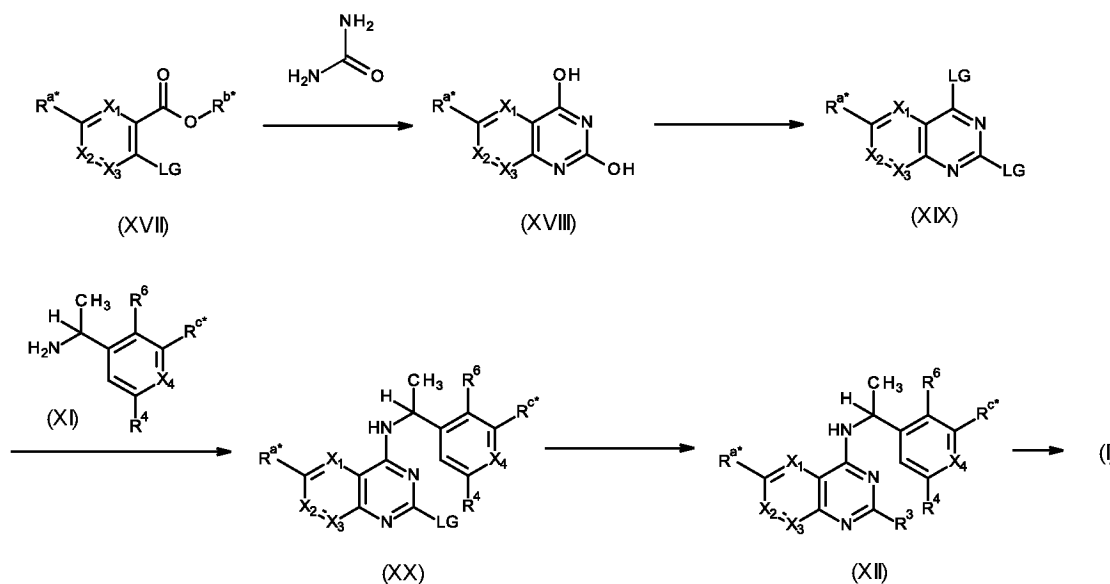


Схема 4: Путь синтеза для получения соединений общей формулы (XII), в которой R^{a*} представляет собой $P(O)R^{d*}R^{e*}$, как показано на схеме 2, или уходящую группу, например (не ограничивающую), галогенид, предпочтительно хлор или бром, и R^{c*} представляет собой R^5 , как в общей формуле (I) *выше*, или защищенное производное R^5 .

Соединения общей формулы (XVIII) общеизвестны, коммерчески доступны или могут быть синтезированы известными синтетическими путями, например, путем образования гетероароматического кольца по реакции соединений общей формулы (XVII) с мочевиной под действием различных условиях (для примеров см. указания Luo et al., CN 102584828) или многостадийные синтезы, как проиллюстрировано в Brogi *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 2124; Bergeron et al., WO 2010014939 A1.

Превращение соединений общей формулы (XVIII) в соединения общей формулы (XIX) широко известно. Например, когда LG = хлор, обычно можно использовать трихлорфосфат или тионилхлорид с или без *N,N*-диметиланилина или *N,N*-диизопропилэтиламина, с органическим растворителем, таким как, например, толуол, или без него, при повышенных температурах. Примеры см. в Cantin et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 2565; Bayrakdarian et al., WO 2008136756 A1; Luo et al., CN 102584828; Zhou et al., *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 9480.

Для LG = бром обычно окситрибромид фосфора с основанием или без него, можно использовать органический растворитель, такой как, например, толуол, или без него, при повышенных температурах. Примеры см. в Kim et al., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5638.

Превращение соединений общей формулы (XIX) в соединения общей формулы (XX) с помощью соединений общей формулы (XI) хорошо известно в открытом доступе и аналогично проиллюстрировано на схеме 2 для превращения (X) в (XII). Например, такие нуклеофильные замены хорошо документированы, см. в Liwicki et al., WO 2018066718 A1; Gelin et al., WO 2013016197 A1; Jiang, et al., *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 10498.

Соединения общей формулы (XX) можно превратить в соединения общей формулы (XII) с использованием различных синтетических методов, таких как, например, реакция Сузуки (Liwicki et al., WO 2018066718 A1; Pulipati, et al., *Synth. Commun.*, **2017**, 47, 1142), реакция Стилле (Johnson et al., WO 2011028741 A1; Labadie et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 5923 или другие способы, см. Finlay et al., *ACS Med. Chem. Letters*, **2016**, 7, 831.

Остальные стадии перехода от соединений общей формулы (XII) к соединениям общей формулы (I) в рамках схемы 4 выполняются по тем же схемам и методам, что описаны на схеме 2.

Синтез аминов

Схема 5

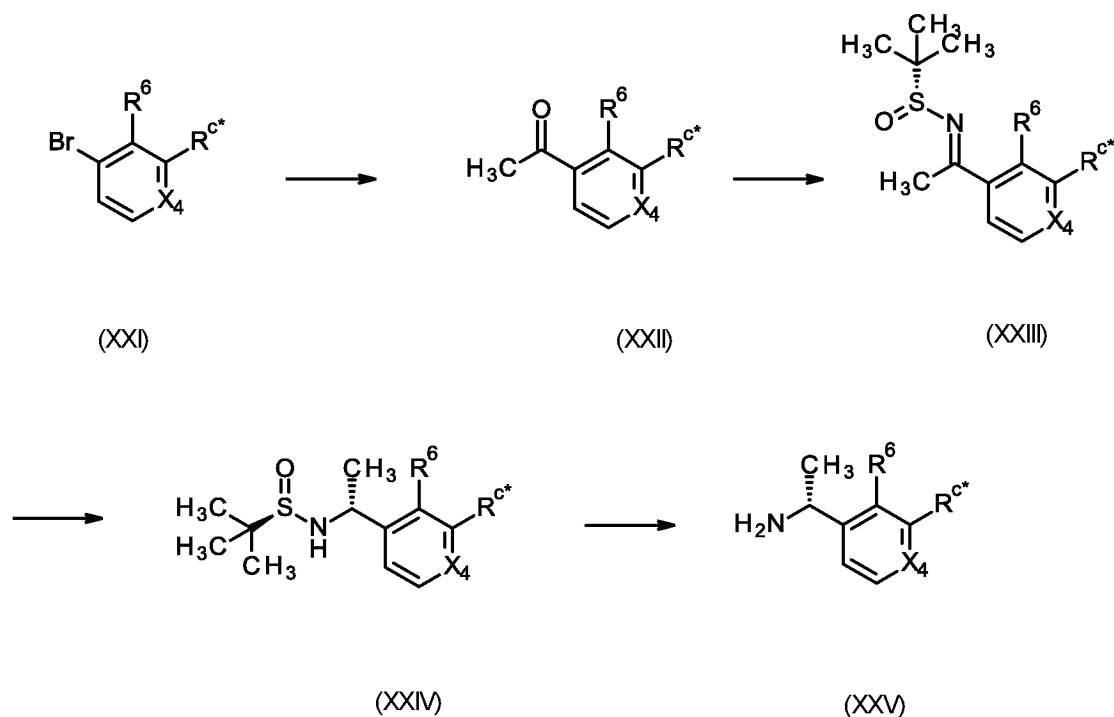


Схема 5: Путь синтеза для получения соединений общей формулы (XXV), в которой X_4 и R^6 имеют значения, как в общей формуле (I) *выше*, R^{c*} представляет собой R^5 , как в общей формуле (I) *выше*, или защищенное производное R^5 .

Стадия (XXI) \rightarrow (XXII) (Схема 5)

На первой стадии (схема 5) бромпроизводные (XXI) (которые имеются в продаже или описаны в литературе) можно превратить в соответствующие ацетильные соединения (XXII) по аналогии с многочисленными литературными методиками. Например, реакцию можно проводить, используя различные химические процессы, известные специалистам в данной области, например, химию Гриньяра с использованием магния в органическом растворителе, таком как, например, THF, путем добавления арилмагниевого реагента Гриньяра к амиду Вейнреба; или химия, катализируемая палладием, или химия Стилле. О таких преобразованиях см. В (Grignard: Fillon et al., *Tetrahedron* **2003**, 59, 8199; Leazer et al., *Org. Synth.* **2005**, 82, 115; Palladium: WO2005/5382; Stille: WO2019/122129 и ссылочные источники в них).

Стадия (XXII) \rightarrow (XXIII) (схема 5)

Ацетильные производные (XXII) (которые коммерчески доступны или описаны в литературе или получены из (XXI)) могут быть превращены в соответствующие хиральные сульфенимины (XXIII) по аналогии с многочисленными литературными процедурами. Например, реакцию можно проводить при температуре окружающей среды, используя

этоксид титана(IV) или изопропоксид титана(IV) в органическом растворителе, таком как, например, THF. Примеры см. в *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600–3740; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1162–1186; *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003 или WO2019/122129 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXIII) →(XXIV) (схема 5)

(R)-сульфинимины (XXIII) могут быть преобразованы в соответствующие (R)-сульфинамиды (XXIV) по аналогии с многочисленными литературными методиками. Например, реакцию можно проводить с использованием восстановителя, например боргидрида натрия или боран-THF, в органическом растворителе, таком как, например, этанол, метанол или THF. Такие превращения известны специалистам в данной области техники, см. Pan et al., *Tetrahedron Asym.*, **2011**, 22, 329; WO2019/122129; Li et al., *Chem. Med. Chem.*, **2018**, 13, 1363; Ghosh et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 160, 171. Альтернативно реакцию можно проводить с использованием восстановителя, такого как, например, диизопропилалюминийгидрид, в апротонном растворителе, например, толуоле. Такие трансформации известны специалистам в данной области техники, см. WO2017/6282; Lee et al., *Synlett.*, **2019**, 30, 401. Альтернативно (R)-сульфинамиды (XXIV) можно получить из соответствующих (S)-сульфиниминов (XXIII) с использованием L-селектрид в органическом растворителе, таком как THF. Такие превращения известны специалистам в данной области. Примеры см. в *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6859 и/или *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXIV) →(XXV) (Шаг 5):

(R)-сульфинамиды (XXIV) можно превратить в соответствующие (R)-амины (XXV) по аналогии с многочисленными литературными методиками. Например, реакцию можно провести с использованием хлористого водорода (HCl) в апротонном органическом растворителе, таком как диоксан, с получением соответствующих солей HCl. Основная водная обработка дает свободный амин NH₂. Обзор химии сульфиниминов и сульфонамидов см., например, в *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600–3740; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1162–1186; *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003 или WO2013030138 и ссылочные источники в них.

Схема 6

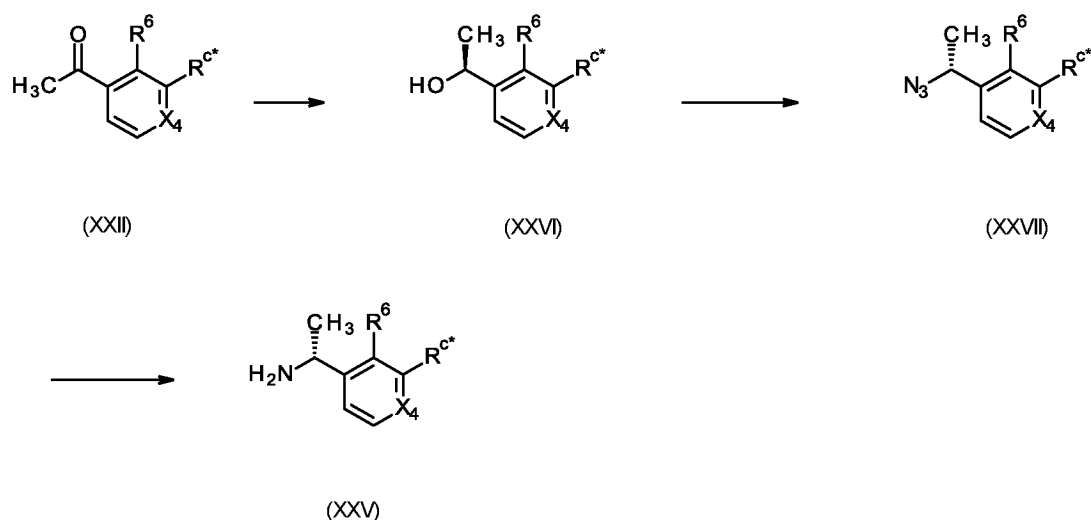


Схема 6: Альтернативный путь синтеза для получения соединений общей формулы (XXV), в которой X₄ и R⁶ имеют то же значение, что и в общей формуле (I) *выше*, и R^{C*} представляет собой R⁵ как в общей формуле (I) *выше*, или защищенное производное R⁵.

Стадия (XXII) →(XXVI) (Схема 6)

На первой стадии (схема 6) производные кетонов общей формулы (XXII) (которые коммерчески доступны или описаны в литературе или получены, как описано в схеме 5) могут быть превращены в соответствующие хиральные (S)-спирты (XXVI), по аналогии с многочисленными литературными процедурами. Например, энантиоселективное восстановление может быть осуществлено с использованием каталитического гидрирования с использованием газообразного водорода под давлением с использованием катализатора, например, катализатора, полученного из BINAP, например (R)- или (S)-RUCY-Xyl-BINAP (см. WO2019/122129 стр. 140 или WO2013/185103 стр. 81) или с использованием процедуры CBS-восстановления (Corey-Bakshi-Shibata-Reduction). Такие превращения известны специалистам в данной области, для ссылки см. в *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.

Стадия (XXVI) →(XXVII) (Схема 6)

Хиральные (S)-спирты (XXVI) можно превратить в соответствующие (R)-азиды (XXVII) по аналогии с многочисленными литературными процедурами. Например, реакцию можно проводить с использованием дифенилфосфонового азидо и основания, например, DBU, в апротонном органическом растворителе, таком как, например, толуол (см. описание

WO2019/122129, стр. 144). Для обзора химии азидов см., например, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXVII) → (XXV) (Схема 6)

Стадия (XXVII) → (XXV) (схема 6)

(R)-амины (XXV) по аналогии с многочисленными литературными методиками. Например, реакцию можно проводить, используя условия восстановления Штаудингера, с фосфином, например трифенилфосфином, в воде с различными органическими растворителями, например метанолом, этанолом или THF. Альтернативно восстановление азидов можно проводить с использованием методов каталитического гидрирования с использованием металлического катализатора, например, палладия на угле, в атмосфере водорода под давлением (см. указания WO2019/122129, стр. 144). Для обзора химии азидов см., например, в *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297 и ссылочные источники в них.

Схема 7

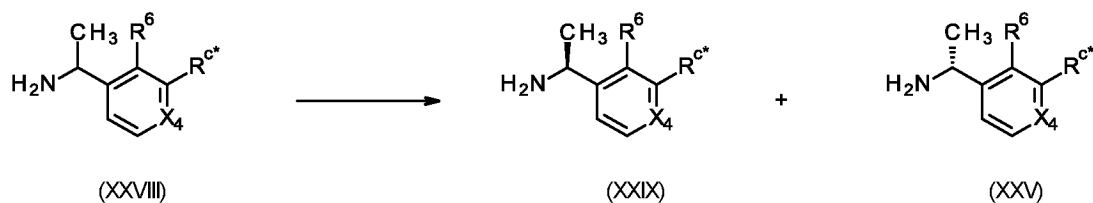


Схема 7: Альтернативный путь синтеза для получения соединений общей формулы (XXV), в которой X₄ и R⁶ имеют то же значение, что и в общей формуле (I) выше, и R^{c*} представляет собой R⁵ как в общей формуле (I) выше, или защищенное производное R⁵.

Специалистам в данной области техники можно провести химическую реакцию, описанную на схеме 7, где стереоизомеры (XXVIII) можно разделить с использованием различных методов, известных специалистам в данной области, таких как, например, разделение с использованием хирального ВЭЖХ-очистка. Разделение этих стереоизомеров можно провести на соединениях общей формулы (XXVIII) с получением соединений общей структуры (XXV).

Схема 8

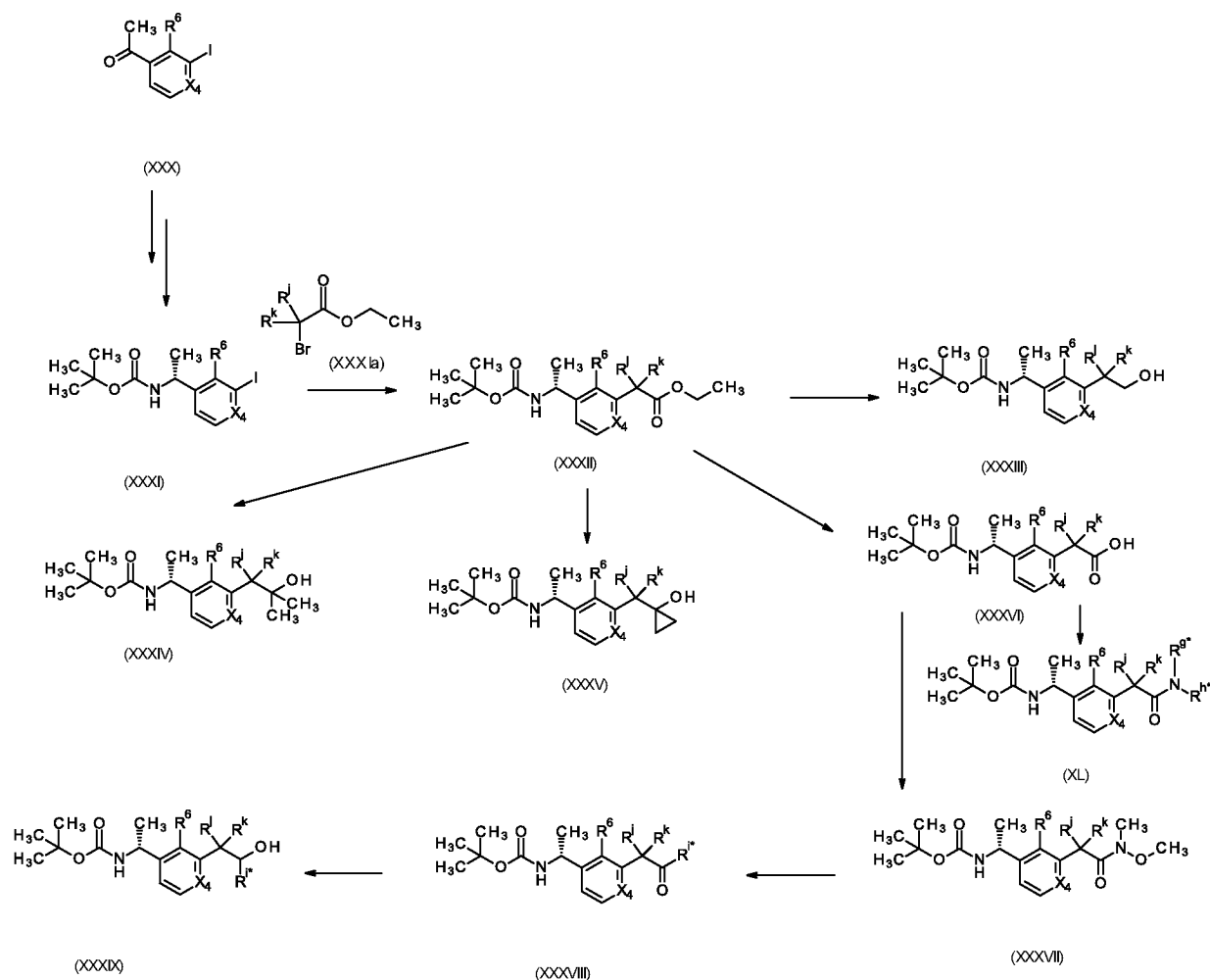


Схема 8: Пути синтеза хиральных *N*-Вос-защищенных аминов с различными функциональными группами для получения соединений общей формулы (от XXXIII до XL), в которых X_4 , R^6 , R^j и R^k имеют то же значение, что и в общей формуле. формула (I), см. выше, и R^{g*} и R^{h*} независимо друг от друга выбраны из $-CH_3$ или $-H$. R^{i*} может быть выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или циклопропила.

Стадия (XXX) \rightarrow (XXXI) (схема 8)

Ацетиларены (XXX) (которые имеются в продаже или могут быть получены по литературным методикам) можно превратить в соответствующие хиральные (R)-Вос амины (XXXI), следуя пути синтеза и процедурам, изображенным на схемах 5–7.

Стадия (XXXI) \rightarrow (XXXII) (Схема 8)

Арилиодиды (XXXI) можно превратить в сложные эфиры (XXXII) с образованием новой связи C-C с помощью литературных методик. Такие превращения известны специалистам

в данной области как «реакция Ульмана» или «сочетание Негиши». Например, арилиодиды (XXXII) и фторалкилбромид (XXXIa) вступают в реакцию в присутствии избытка порошка Cu(0) при повышенной температуре. Альтернативно, алкилбромид можно превратить в соответствующий цинковый реагент с помощью литературных методик. Например, такого превращения можно добиться, используя цинковый порошок и алкилбромид (XXXIa) в апротонном органическом растворителе, таком как DMA или THF. Соединение цинкового реагента и арилгалогенидов (XXXI) может быть достигнуто с использованием стандартных условий палладиевого катализа. Например, такого превращения можно достичь, используя трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) с подходящим лигандом, таким как SPhos, в апротонном органическом растворителе, таком как DMA или THF, при повышенных температурах. Примеры см. в *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1605, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7738, *E. J. Org. Chem.* **2016**, 33, 5529, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8250 и/или *Chem. Lett.* **2015**, 44, 818 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXII) →(XXXIII) (Схема 8)

Сложные эфиры (XXXII) можно восстановить до первичных спиртов (XXXIII), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, реакцию можно осуществить с использованием восстановителя, такого как боргидрид натрия, в протонном органическом растворителе, таком как метанол или этанол, или в апротонном органическом растворителе, таком как THF. Примеры см. в *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1605 или US2005/54658, 2005, A1, стр. 18 и/или *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 496.

Стадия (XXXII) →(XXXIV) (Схема 8)

Сложные эфиры (XXXII) можно преобразовать в третичные спирты (XXXIV), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, реакцию можно осуществить с использованием реактива Гриньяра, такого как метилмагнийбромид или метилмагнийхлорид, в апротонном органическом растворителе, таком как THF. Примеры см. в *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2984 и/или *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, 21, 259 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXII) →(XXXV) (Схема 8)

Сложные эфиры (XXXII) можно превратить в циклопропиловые спирты (XXXV), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области техники под названием «реакция Кулинковича», например, реакция может быть осуществлена путем обработки сложного эфира каталитическими количествами изопропоксида титана (IV) или этоксида титана (IV) и реактива Гриньяра, такого как как этилмагнийбромид или этилмагнийхлорид в апротонном органическом растворителе, таком как THF, диэтиловый эфир или толуол. Ссылки на эту химию, обучение и процедуры см. в *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4968, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 760 и/или *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5777 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXII) →(XXXVI) (Схема 8)

Сложные эфиры (XXXII) можно гидролизовать до карбоновых кислот (XXXVI), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, реакцию можно осуществить обработкой сложного эфира гидроксидом лития в смеси воды и THF или метанола или гидроксидом натрия в воде и диоксане. Примеры см. в US2013/303798, 2013, A1 и/или WO2014/153667, A1 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXVI) →(XXXVII) (Схема 8)

Карбоновые кислоты (XXXVI) можно превратить в амиды Вейнреба (XXXVII) с использованием стандартных литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такие превращения могут быть достигнуты с использованием NATU, DCC, EDC*HCl, T3P, SOCl₂ и/или оксалилхлорида в органическом растворителе, таком как дихлорметан или *N,N*-диметилформамид, с использованием *N,O*-диметилгидроксиламина в качестве партнера сочетания. Примеры см. в EP1007514, 2006, B1, *E. J. Org. Chem.* **2017**, *25*, 3584, *Org. Lett.* **2018**, **20**, 4691 и/или *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXVII) →(XXXVIII) (схема 8)

Амиды Вейнреба (XXXVII) можно превратить в кетоны (XXXVIII) с использованием стандартных литературных процедур. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такого превращения можно достичь, используя метилмагнийбромид, или этилмагнийхлорид, или циклопропилмагнийхлорид в THF.

Примеры см. в *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2707, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106 и/или CN104803954, 2018, В и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXVIII) → XXXIX) (Схема 8)

Кетоны (XXXVIII) можно превратить во вторичные спирты (XXXIX), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое превращение можно осуществить, используя боргидрид натрия в протонных органических растворителях, таких как метанол или этанол, или в апротонных органических растворителях, таких как THF. Альтернативно, литийалюминийгидрид можно использовать в апротонных органических растворителях, таких как диэтиловый простой эфир. Для примеров см. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17393, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5952, и/или *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661 и ссылочные источники в них.

Стадия (XXXVI) → (XL) (Схема 8)

Карбоновые кислоты (XXXVI) можно превратить в амиды (XL) с использованием стандартных литературных процедур. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое превращение может быть достигнуто с использованием NATU, DCC, EDC*HCl, T3P, SOCl₂ и/или оксалилхлорида в органическом растворителе, таком как дихлорметан или *N,N*-диметилформамид, с использованием первичного или вторичного амина или аммиака (производные) в качестве партнера связывания. Для примеров см. EP1007514, 2006, В1, *E. J. Org. Chem.* **2017**, *25*, 3584, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4691 и/или *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106 и ссылочные источники в них.

Схема 9

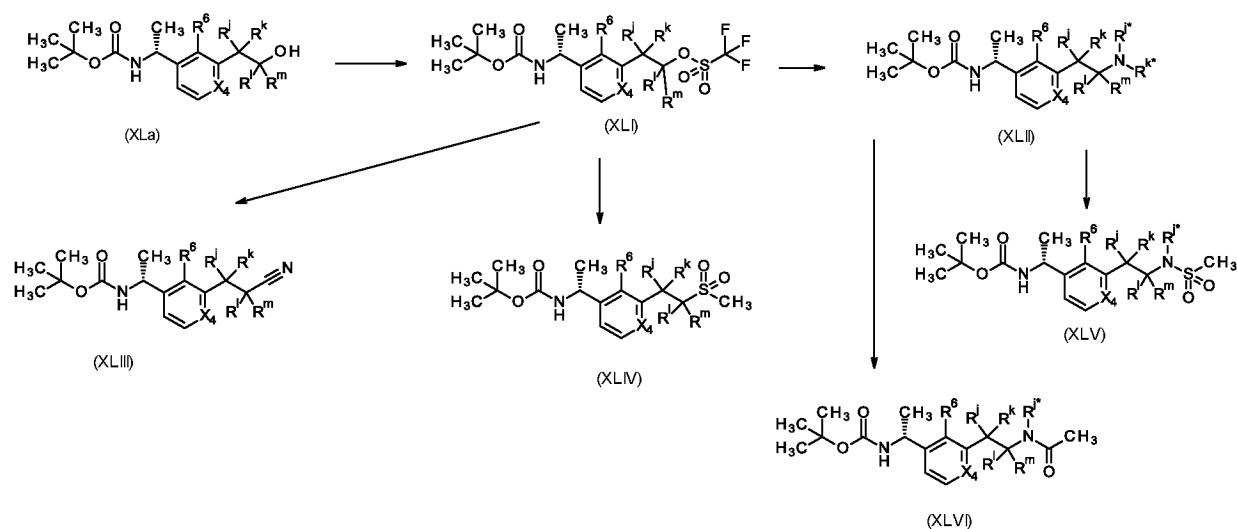


Схема 9: Пути синтеза хиральных *N*-Вос-защищенных аминов с различными функциональными группами общей формулы (XLII - XLVI), в которой X₄, R⁶, R^j, R^k, R^l и R^m имеют те же значения, как для общей формулы (I) выше, и R^{j*} и R^{k*} могут быть независимо выбраны из -H или -CH₃.

Стадия (XLa) → (XLI) (Схема 9)

Спирты (XLa), которые можно получить по пути синтеза и процедурам, изображенным на схеме 8, можно преобразовать в трифлаты (XLI) с использованием стандартных литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, трансформация может быть достигнута с использованием ангидрида трифторметансульфоикислоты в сочетании с триэтиламино или пиридином в апротонном органическом растворителе, таком как дихлорметан. Для примеров см. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6473, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3667 и/или *Org. Lett.* **2020**, 22, 6568 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLI) → (XLII) (Схема 9)

Трифлаты (XLI) можно превратить в амины (XLII) с использованием стандартных литературных процедур. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое превращение может быть достигнуто с использованием вторичного или первичного амина или аммиака в качестве нуклеофила в полярном органическом растворителе, таком как ацетонитрил или *N,N*-диметилацетамид, при повышенных температурах. Для примеров см. WO2016/49048, 2016, A1; WO2016/44323, 2016, A1 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLI) → (XLIII) (Схема 9)

Трифлаты (XLI) можно превратить в нитрилы (XLIII) с использованием стандартных литературных процедур. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое превращение может быть достигнуто с использованием цианида натрия в качестве нуклеофила в полярном органическом растворителе, таком как ацетонитрил, *N,N*-диметилацетамид или диметилсульфоксид, при повышенных температурах. Для примеров см. US2014/194431, 2014, A1; WO2016/44429, 2016, A1 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLI) → (XLIV) (Схема 9)

Трифлаты (XLI) можно превратить в сульфоны (XLIV) с использованием стандартных литературных процедур. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое превращение может быть достигнуто с использованием метилсульфината натрия в качестве нуклеофила в полярном органическом растворителе, таком как ацетонитрил, *N,N*-диметилацетамид или диметилсульфоксид, при повышенных температурах. Для примеров см. *Green Chem.* **2020**, 22, 322 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLII) → (XLV) (Схема 9)

Для j^* или $k^* = \text{H}$ амины (XLII) можно превратить в сульфонамиды (XLV), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, реакцию можно провести с использованием метансульфонилхлорида или метансульфонового ангидрида в сочетании с триэтиламином или карбонатом калия в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Для примеров см. WO2005/123747, 2005, A1, *ChemMedChem* **2014**, 9, 614, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 211, 113053 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLII) → (XLVI) (Схема 9)

Для j^* или $k^* = \text{H}$ амины (XLII) можно превратить в амиды (XLVI), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, реакцию можно провести, используя ацетилхлорид или уксусный ангидрид в сочетании с триэтиламином или пиридином в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Для примеров см. *Bioorg. Med. Chem.*

Lett. **2008**, *18*, 6429, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2478; WO2006/45498, 2006, A1 и ссылочные ИСТОЧНИКИ В НИХ.

Схема 10

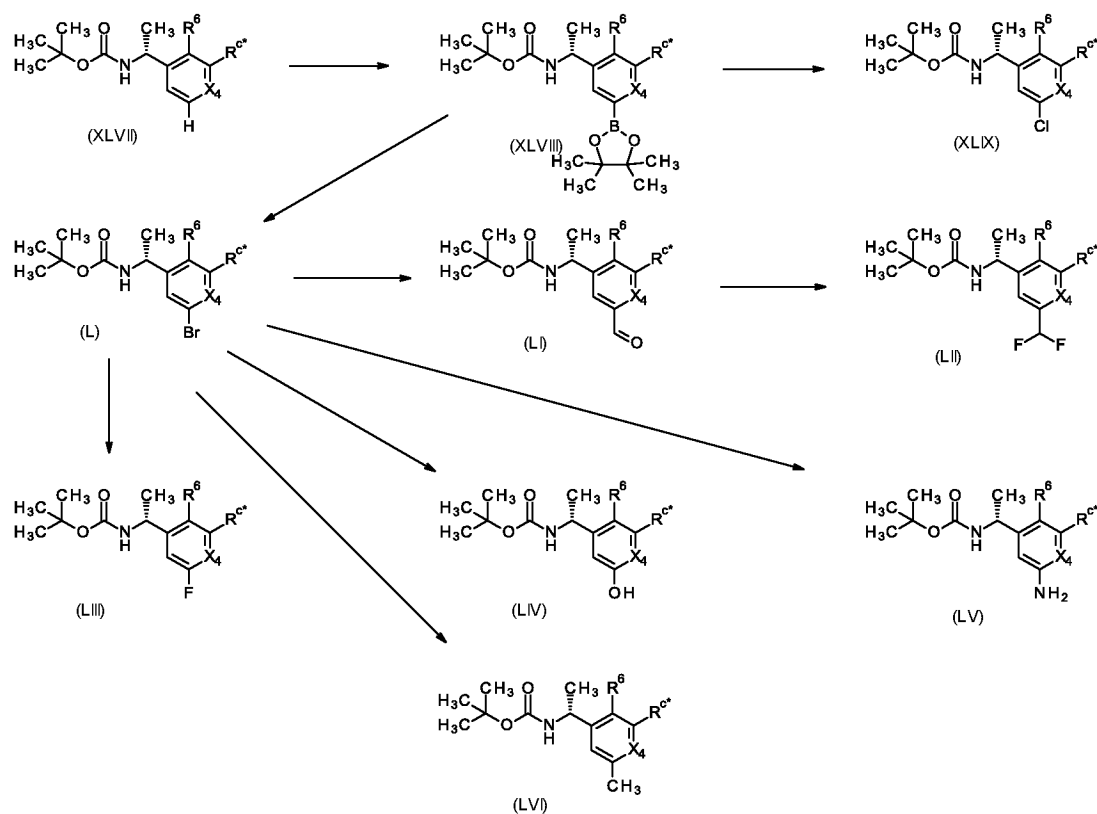


Схема 10: Пути синтеза хиральных *N*-Boc-защищенных аминов общей формулы (XLIX - LVI), в которой X_4 и R^6 имеют те же значения, как для общей формулы (I) выше, и R^{C*} представляет собой R^5 как в общей формуле (I), выше, или защищенном производном R^5 .

Стадия (XLVII) \rightarrow (XLVIII) (Схема 10)

Вос-защищенные амины (XLVII), которые можно получить по путям и процедурам синтеза, как показано на схемах 5 и 6, или которые коммерчески доступны, или могут быть получены по литературным методикам, могут быть преобразованы в борилированные соединения (XLVIII), используя литературные методы. процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области и известны как борилирование Хартвига-Мияуры. Например, реакцию можно провести, используя димер метоксида циклооктадиена иридия ($[\text{Ir}(\text{cod})(\text{OMe})_2]$) в качестве катализатора с подходящим лигандом, таким как 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридин в сочетании с бис(пинаколато)дибором в апротонном органическом растворителе, таком как THF, при повышенных температурах. Для примеров см. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15343, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390, *Science* **2002**, *295*, 305 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLVIII) → (XLIX) (Схема 10)

Борилированные соединения (XLVIII) можно превратить в хлорированные соединения (XLIX) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, превращение можно осуществить, используя избыток хлорида меди(II) в смеси метанола и воды при повышенных температурах. Для примеров см. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15343 и ссылочные источники в них.

Стадия (XLVIII) → (L) (Схема 10)

Борилированные соединения (XLVIII) можно превратить в бромированные соединения (L) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, превращение можно осуществить, используя избыток бромиды меди(II) в смеси метанола и воды при повышенных температурах. Для примеров см. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15343 и ссылочные источники в них.

Стадия (L) → (LI) (Схема 10)

Бромированные соединения (L) можно превратить в формилированные соединения (LI) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, превращение может быть достигнуто с использованием галоген-литий-обмена с литийорганическим реагентом, таким как, например, *n*-бутиллитий, в апротонном органическом растворителе, таком как THF, при низких температурах для создания ариллитиевых частиц, которые улавливаются с помощью

реактив Вильсмайера ((хлорметилен)диметилиминийхлорид). Для примеров см. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1 и/или *Org. Prep. Proc. Int.* **2010**, 42, 503 и ссылочные источники в них.

Стадия (LI) → (LII) (Схема 10)

Формилированные соединения (LI) можно превратить в дифторалкилированные соединения (LII) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такого преобразования можно добиться, используя DAST (трифторид N,N-диэтиламиносеры) в органических растворителях, таких как дихлорметан. Для примеров см. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048, WO2009/121939, 2009, A1; *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574 и ссылочные источники в них.

Стадия (L) → (LIII) (Схема 10)

Бромированные соединения (L) можно превратить во фторированные соединения (LIII) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области техники, например, это превращение может быть достигнуто с использованием предшественника палладиевого катализатора в сочетании со затрудненным, богатым электронами фосфиновым лигандом, таким как AdBrettPhos (2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил) в органическом растворителе, таком как толуол или циклогексан, и фторид серебра в качестве источника фторида. Для примеров см. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3792 и ссылочные источники в них.

Стадия (L) → (LIV) (Схема 10)

Бромированные соединения (L) можно превратить в гидроксированные соединения (LIV) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области, например, такое превращение можно осуществить, используя медный катализатор в сочетании с фенантролиновым лигандом и основанием в воде в качестве растворителя. Альтернативно, палладиевый катализатор, такой как ацетат палладия, в сочетании с фосфиновым лигандом, таким как tBuBrettPhos (ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметоксибифенил-2-ил)фосфин), можно использовать основание и борную кислоту в полярном апротонном растворителе, таком как нМР. Для

примеров см. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8470, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5804, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3910 и ссылочные источники в них.

Стадия (L) → (LV) (Схема 10)

Бромированные соединения (L) можно превратить в аминированные соединения (LV) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, это превращение может быть достигнуто с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd₂dba₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)) и подходящего фосфинового лиганда с аммиаком в органическом растворителе, таком как диоксан, при повышенных температурах. Альтернативно можно осуществить превращения, катализируемые медью, используя, например, йодид меди в жидком аммиаке. Для примеров см. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4528, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7471, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130 и ссылочные источники в них.

Стадия (L) → (LVI) (Схема 10)

Бромированные соединения (L) можно превратить в метилированные соединения (LVI) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, таких превращений можно достичь, используя палладиевый катализатор, такой как Pd(PPh₃)₄ и ТМБ (триметилбороксин), в качестве нуклеофила с использованием основания, такого как карбонат калия, в смеси воды и органического растворителя, такого как диоксан. Альтернативно можно осуществить превращения, катализируемые никелем. Для примеров см. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6237, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10183 и ссылочные источники в них.

Схема 11

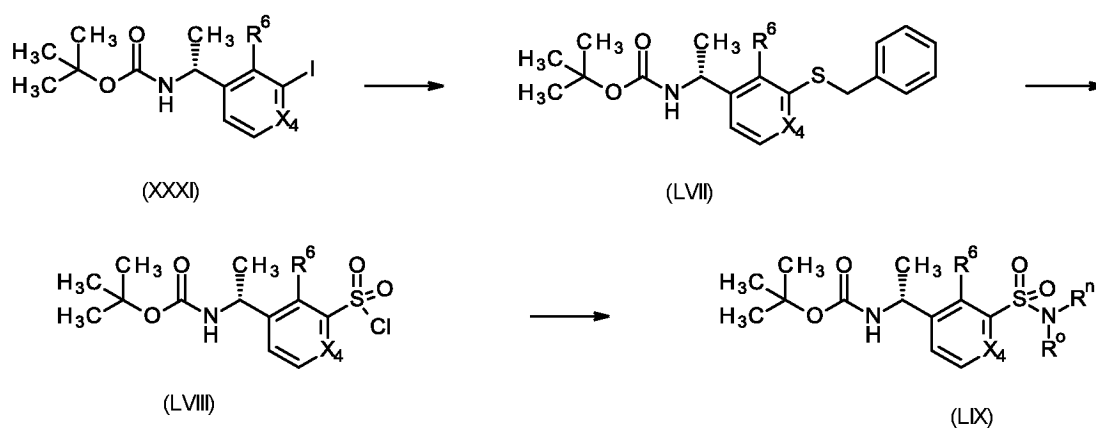


Схема 11: Путь синтеза хиральных *N*-Вос-защищенных аминов общей формулы (LIX), в которой X_4 , R^6 , R^n и R^o имеют те же значения, как для общей формулы (I) выше.

Соединения общей формулы (XXXI) можно получить, следуя литературным методикам или следуя путям синтеза, изображенным на предыдущих схемах.

Стадия (XXXI) → (LVII) (Схема 11):

Арилиодиды (XXXI) можно преобразовать в тиоэфиры (LVII) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такого превращения можно достичь, используя палладиевый катализатор, такой как трис(дибензилиденацетон)-дипалладий(0), в сочетании с подходящим лигандом, таким как ксанфос, с фенолметантиолом и основанием, таким как DIPEA, в апротонном органическом растворителе, таком как диоксан. при повышенных температурах. Альтернативно, этот вид трансформации также был описан с использованием медного катализа. Для примеров см. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 501 и *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5781 и ссылочные источники в них.

Стадия (LVII) → (LVIII) (Схема 11)

Тиоэфиры (LVII) можно превратить в сульфонилхлориды (LVIII) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такого превращения можно достичь, используя окислитель, такой как NCS, или его близкие аналоги, такие как 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин, в кислых условиях, используя, например, уксусную кислоту и воду. Сульфонилхлорид (LVIII) можно использовать на следующей стадии без очистки. Для примеров см. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 418 и *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9289 и ссылочные источники в них.

Стадия (LVIII) → (LIX) (Схема 11)

Сульфонилхлориды (LVIII) можно превратить в сульфонамиды (LIX) с использованием литературных методик. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такое преобразование может быть достигнуто путем использования свободного первичного или вторичного амина в основных условиях с органическим основанием, таким как DIPEA или TEA, в апротонном органическом растворителе, таком как дихлорметан. Для примеров см. US2014/200277, 2014, A1; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1134, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1048 и ссылочные источники в них.

Схема 12

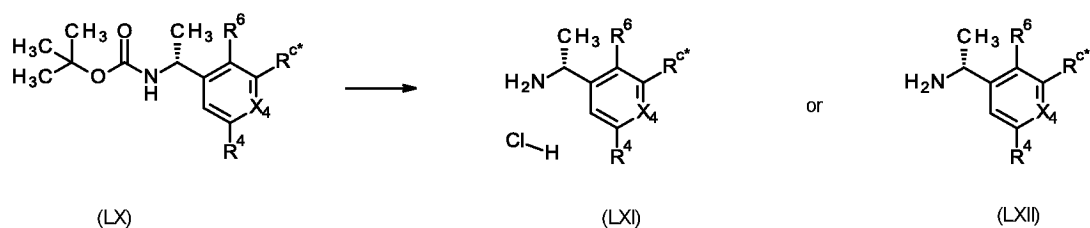


Схема 12: Синтетический путь снятия защиты с хиральных аминов общей формулы (LXI или LXII), в которой X_4 , R^4 и R^6 имеют то же значение, что и в общей формуле (I) *выше*, и R^{C^*} представляет собой R^5 , как в общей формуле (I) *выше*, или защищенное производное R^5 .

Вос-защищенные амины (LX) (которые можно получить способами синтеза, изображенными на схемах 5–11) можно преобразовать в соль HCl (LXI) или свободный амин (LXII), используя стандартные описанные в литературе процедуры. Такие превращения известны специалистам в данной области. Например, такого превращения можно добиться, используя раствор хлористого водорода в диоксане в органическом растворителе, таком как диоксан. Соли HCl (LXI) можно получить после удаления летучих веществ. Основная водная обработка дает свободные амины (LXII). Альтернативно для снятия защиты можно использовать трифторуксусную кислоту в органическом растворителе, таком как дихлорметан. Для примеров см. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9150, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 413, WO2012/78915, 2012, A1 и ссылочные источники в них.

Общие способы**Общая методика 1:**

К раствору субстрата (1 экв.), соответствующего оксида фосфина (1 экв.) и Et_3N (3,5 экв.) в MeCN (0,2 M) в атмосфере аргона добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 экв.) и смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение указанного времени. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (основной метод).

Общая методика 2:

К раствору 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (1 экв.) и 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорида (1,1 экв.) в DMF (0,2 M) добавляли Et_3 (2,5 экв.) и DMAP (0,15 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем

добавляли соответствующий амин (1,2 экв.) и смесь перемешивали до полной конв. исходного материала. Смесь разбавляли DCM и H₂O, органическую фазу промывали H₂O и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Желаемый продукт получали после очистки колоночной флэш-хроматографией.

Общая методика 3:

К раствору Вос-защищенного амина (1 экв.) в DCM (0,2 М) добавляли TFA (10 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалась полная конверсия исходного материала. Смесь разбавляли толуолом и концентрировали при пониженном давлении. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика 4:

К раствору трет-бутил[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамата (1 экв.) в THF (0,1 М) добавляли соответствующий реактив Гриньяра (3 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии. наблюдалось количество исходного материала, гасимое медленным добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке.

Общая методика 5:

К раствору спирта (1 экв.) в DCM (0.2M) добавляли 2,6-лутидин при 0 °C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем TESOTf медленно добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃, органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии.

Общая методика 6:

К раствору гидроксипиримидинового производного (1 экв.) и бензиламин (1.1 экв.) в DMF (0.2 М) добавляли RuBOP (1.3 экв.) и 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (4 экв.) и смесь

перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали дважды водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением соответствующего N-ариллированного бензиламина.

Общая методика 7:

К раствору производного 1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (**A**, 1.0 экв.) в дихлорметане (~1 мл / мкмоль **A**) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2.5 экв) и уксусный ангидрид (1,1 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре обычно в течение 3 часов (до завершения реакции, как показывает аналитическая ВЭЖХ). Затем смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Общая методика 8:

К раствору производного кислоты (1,2 экв.) в DMFA (0,25 M) добавляли HATU (1,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли производное амина (1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Общая методика 9:

К раствору производного амина (1 экв.) в DMFA (0,15 M) добавляли соответствующий изоцианат (1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Общая методика 10:

К раствору производного амина (1 экв.) в DMFA (0,15 M) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,5 экв.) и соответствующий ацилхлорид (1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли метанолом, концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Общая методика 11:

К раствору дифторуксусной кислоты (10 экв.) в дихлорметане (1 M) добавляли триэтиламин (15 экв.), 3-{{(этилимино)метилен}амино}-N,N-диметилпропан-1-амин (2,2

экв.), и 1-гидрокси-1H-бензотриазол-гидрат (2,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли соответствующий амин (1 экв.) в дихлорметане (0,1 М) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ.

Аналитическая LC-MS

Способ 1:

Устройство: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1мм; элюент А: вода + 0.1 об. % муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; DAD сканирование: 210-400 нм.

Способ 2:

Устройство: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1мм; элюент А: вода + 0.2 об. % водный аммиак (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; DAD сканирование: 210-400 нм.

Способ 3:

Устройство: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50x2.1мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водный аммиак (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.7 мин 1-45% В, 1.7-1.72 мин 45-99% В, 1.72-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; ELSD.

Способ 4:

Устройство: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1мм; элюент А: вода + 0.1 об. % муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С; DAD сканирование: 210-400 нм

Способ 5 :

Устройство: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1мм; элюент А: вода + 0.2 об. % водный аммиак (32%), элюент В: ацетонитрил;

градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °С;
DAD сканирование: 210-400 нм

Препаративная ВЭЖХ

а) Автоочиститель: кислая среда

Система: Автоочистка Waters: Насос 2545, Пробоотборник 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD

Колонка: XBrigde C18 5.0 мкм 100x30 мм

Растворитель: А = H₂O + 0.1% об. HCOOH (99%)

В = ацетонитрил

Градиент: 0-0.5 мин 5% В 25 мл/мин, 0.51-5.5 мин 10-100% В 70 мл/мин, 5.51-6.5 мин 100% В 70 мл/мин

Температура: Комнатная температура

Раствор: макс. 250 мг / макс. 2.5 мл DMSO или DMF

Впрыск: 1 x 2.5 мл

Обнаружение: Диапазон сканирования DAD 210–400 нм, MS ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160–1000 m/z

б) Автоочиститель: основные условия

Система: Автоочистка Waters: Насос 2545, Пробоотборник 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD

Колонка: XBrigde C18 5.0 мкм 100x30 мм

Растворитель: А = H₂O + 0.2%vol. NH₃ (32%)

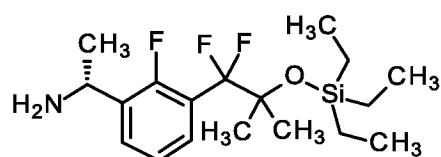
В = ацетонитрил

Градиент: 0-0.5 мин 5% В 25 мл/мин, 0.51-5.5 мин 10-100% В 70 мл/мин, 5.51-6.5 мин 100% В 70 мл/мин

| | |
|---------------------|--|
| <i>Температура:</i> | Комнатная температура |
| <i>Раствор:</i> | макс. 250 мг / макс. 2.5 мл DMSO или DMF |
| <i>Впрыск:</i> | 1 x 2.5 мл |
| <i>Обнаружение:</i> | Диапазон сканирования DAD 210–400 нм, MS ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160–1000 m/z |

Промежуточное соединение 1

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин

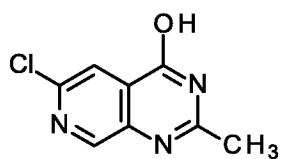


1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол—хлороводород (1/1) (5.00 г, 17.6 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере аргона. 2,6-диметилпиридин (14 мл) добавляли и суспензию перемешивали в течение 5 минут. Триэтилсилилсульфометансульфонат (16 мл, 70 ммоль) добавляли по каплям и смеси позволяли нагреться до комнатной температуре и перемешивали в течение 16 часов. При 0 °С смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и сушили над сульфатом натрия, который затем отфильтровывали. Растворитель выпаривали с получением бесцветного масла (6.37 г), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.65$ мин; MS (M+H)⁺: m/z = 362

Промежуточное соединение 2

6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



К раствору 5-амино-2-хлорпиридин-4-карбоновой кислоты (100 г, 579 ммоль) и гидрохлорида этанимидамида (164 г, 1.74 моль) в 2-метоксиэтанол (1.2 L) добавляли

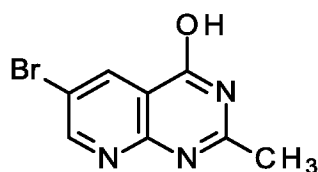
ацетат натрия (143 г, 1.74 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали с удалением около 400 мл 2-метоксиэтанола при пониженном давлении. Остаток переливали в воду, твердое вещество коричневого цвета выпадало в осадок. Осадок отфильтровывали, сушили при пониженном давлении посредством масляного насоса с получением 7-хлор-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола в виде твердого вещества коричневого цвета (16.6 г, 69%)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.64$ мин; MS (M+H)⁺: m/z = 196

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.384 (16.00), 2.518 (0.89), 2.523 (0.59), 7.928 (4.21), 7.930 (4.17), 8.817 (3.76), 8.819 (3.55).

Промежуточное соединение 3

6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол



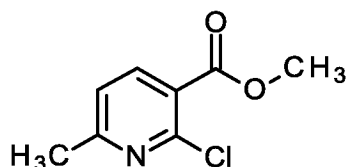
2-амино-5-бромпиридин-3-карбоновую кислоту (5.00 г, 23.0 ммоль) и этанимидаид-хлороводород (1/1) (7.62 г, 80.6 ммоль) растворяли в 2-метоксиэтаноле (60 мл). Ацетат натрия (6.61 г, 80.6 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 150 °С в течение трех дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и переливали на смесь льда и воды. Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали водой. Твердые вещества сушили с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (4.60 г, 83% выход).

LC-MS (способ 3): $R_t = 0.43$ мин; MS (M+H)⁺: m/z = 240

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.392 (16.00), 2.518 (0.46), 8.554 (3.20), 8.561 (3.45), 8.986 (3.45), 8.993 (3.08), 12.659 (0.48).

Промежуточное соединение 4

метил 2-хлор-6-метилпиридин-3-карбоксилат



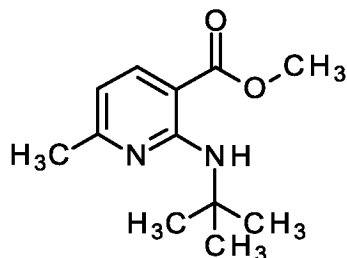
2-хлор-6-метилпиридин-3-карбоновую кислоту (20.0 г, 117 ммоль) и карбонат калия (43.5 г, 315 ммоль) растворяли в диметилформамиде (200 мл). Атмосферу заменяли на аргон и метилйодид (33 мл, 520 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь отфильтровывали и растворитель частично выпаривали. Этилацетат (200 мл) добавляли и полученную органическую фазу промывали водой, затем разделяли и сушили с применением сульфата натрия с получением указанного в названии соединения в виде масла коричневого цвета (21 г, 97% выход).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.90$ мин; MS (M+H)⁺: m/z = 186

¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 2.590 (10.33), 2.884 (0.62), 2.959 (0.69), 3.941 (16.00), 7.157 (1.41), 7.176 (1.48), 8.078 (2.26), 8.098 (2.17).

Промежуточное соединение 5

метил 2-(трет-бутиламино)-6-метилпиридин-3-карбоксилат



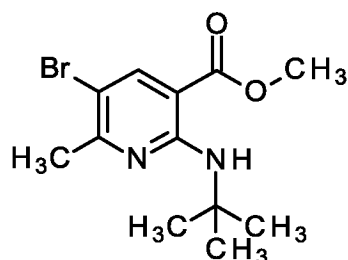
2-(трет-бутиламино)-6-метилпиридин-3-карбоновую кислоту (7.60 г, 36.5 ммоль) и карбонат калия (13.6 г, 98.5 ммоль) растворяли в диметилформамиде (95 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Йодметан (10 мл, 160 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 16 часов. Смесь отфильтровывали и этилацетат добавляли. Полученную органическую фазу промывали водой и солевым раствором и затем разделяли и сушили с применением сульфата натрия. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением смеси гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (1.75 г, 22% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.55$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 223 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.450 (16.00), 2.342 (6.03), 2.518 (0.58), 3.772 (7.79), 6.443 (0.97), 6.464 (1.00), 7.940 (1.22), 7.960 (1.20), 8.007 (0.63).

Промежуточное соединение 6

метил 5-бром-2-(трет-бутиламино)-6-метилпиридин-3-карбоксилат



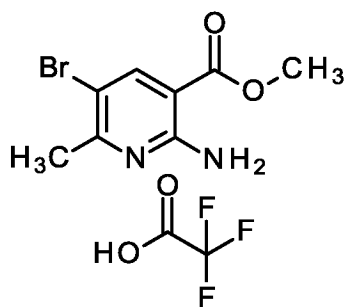
Метил 2-(трет-бутиламино)-6-метилпиридин-3-карбоксилат (20.1 г, 90.4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (450 мл) и охлаждали до 0 °С в атмосфере аргона. N-Бромсукцинимид (24.1 г, 136 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 1.5 часов. Насыщенный водный раствор тиосульфата натрия добавляли и экстрагировали с применением дихлорметана. Органическую фазу сушили с применением сульфата натрия. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением смеси гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (12.3 г, 45% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 301 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.440 (16.00), 2.468 (7.06), 2.518 (0.75), 2.523 (0.55), 3.324 (0.46), 3.796 (8.22), 7.957 (0.65), 8.086 (2.37).

Промежуточное соединение 1

Трифторуксусная кислота—метил 2-амино-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоксилат (1/1)

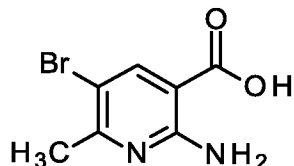


К метил 5-бром-2-(трет-бутиламино)-6-метилпиридин-3-карбоксилату (12.3 г, 40.8 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (120 мл, 1.5 моль) и смесь перемешивали при 120 °С в течение 45 минут с применением микроволн. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали с получением неочищенного твердого вещества (15.1 г, 103 % выход), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 245$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 8

2-амино-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоновая кислота



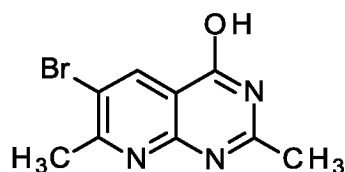
Трифторуксусная кислота-метил 2-амино-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоксилат (1/1) (15.1 г, 92 % чистота, 38.7 ммоль) растворяли в метаноле (180 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор гидроксида натрия (150 мл, 5 мас. %, 190 ммоль) добавляли и полученную суспензию перемешивали в течение 16 часов. Метанол выпаривали, водную соляную кислоту (2.5 М) добавляли с образованием твердых веществ. Уксусная кислота добавляли до достижения pH 4. Твердые вещества отфильтровывали и промывали водой и простым эфиром и затем сушили при 70 °С в вакууме с получением указанного в названии соединения (7.5 г, 84% выход).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 231$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.907 (0.20), 2.251 (0.08), 2.412 (16.00), 2.518 (1.53), 2.523 (1.06), 2.570 (0.09), 3.324 (0.67), 4.399 (0.08), 7.291 (0.14), 8.042 (6.41).

Промежуточное соединение 9

6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол



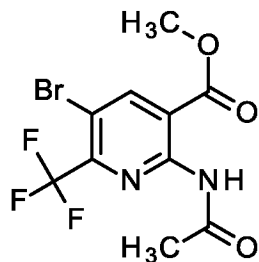
Смесь субстрата 2-амино-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (3.50 г, 15.1 ммоль), ацетамидгидрохлорида (6.44 г, 68.2 ммоль) и ацетата натрия (1.24 г, 15.1 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (30 мл) нагревали при 135 °С в течение 4 дней. Еще 2-метоксиэтанол (30 мл) и ацетамидгидрохлорид (1.43 г, 15.1 ммоль) и ацетат натрия (1.24 г, 15.1 ммоль) добавляли, нагревали при 140°С в течение еще 2 дней. Еще 2-метоксиэтанол (20 мл) и ацетамидгидрохлорид (2.86 г, 30.3 ммоль) и ацетат натрия (2.49 г, 30.3 ммоль) добавляли, нагревали при 140°С в течение еще одного дня. Реакционную смесь переливали в ледяную воду и полученную суспензию отфильтровывали. Остаток промывали водой и сушили при пониженном давлении при 65°С за три дня с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (2.95 г, 77% выход).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 252$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.229 (0.08), 1.752 (0.07), 1.899 (0.37), 2.208 (0.08), 2.318 (0.14), 2.322 (0.31), 2.327 (0.42), 2.331 (0.32), 2.336 (0.17), 2.371 (16.00), 2.518 (4.96), 2.522 (3.84), 2.659 (0.25), 2.665 (0.44), 2.669 (0.72), 2.678 (13.68), 2.838 (0.08), 3.239 (0.41), 8.479 (4.79), 12.596 (0.05)

Промежуточное соединение 10

метил 2-ацетамидо-5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат

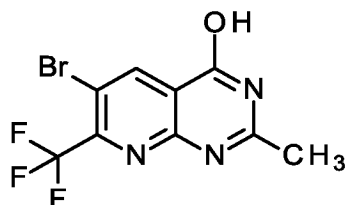


К раствору метил 2-амино-5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (920 мг, 3.08 ммоль) в As_2O (61 мл, 650 ммоль) добавляли DMAP (3.76 мг, 30.8 мкмоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 дней. Затем, толуол добавляли при комнатной температуре и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сушили в вакууме и применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки (1.05 г, 100% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 341$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 11

6-бром-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол



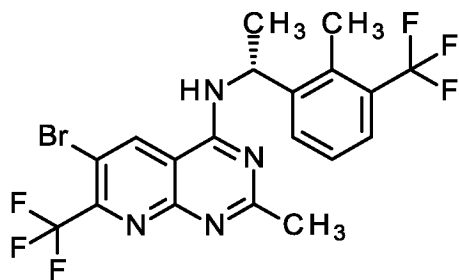
Раствор метил 2-ацетида-5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (1.05 г, 3.08 ммоль) (1.05 г, 3.08 ммоль) в водном растворе NH_4OH (28-30%, 93 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с H_2O и экстрагировали с EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (630 мг, 66% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (способ 1): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.810 (0.52), 1.850 (0.73), 1.987 (0.66), 2.422 (16.00), 2.518 (0.95), 2.523 (0.66), 8.827 (2.58), 12.878 (0.47).

Промежуточное соединение 12

6-бром-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



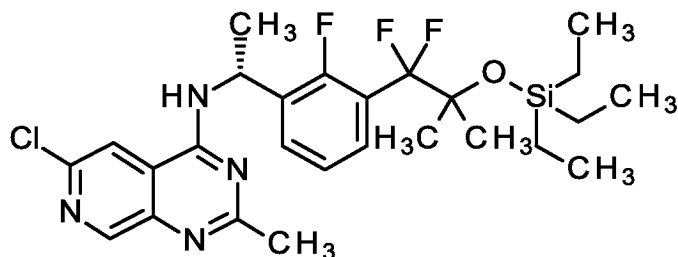
К раствору 6-бром-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (250 мг, 812 мкмоль), (1*R*)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (594 мг, 2.92 ммоль) и РуВОР (1.65 г, 3.16 ммоль) в DMF (6.3 мл) добавляли 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (1.5 мл, 9.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С всю ночь. Воду добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (258 мг, 64% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.51 мин; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (0.85), 1.172 (1.60), 1.189 (0.74), 1.562 (4.55), 1.579 (4.46), 1.987 (3.19), 2.323 (0.52), 2.327 (0.73), 2.331 (0.51), 2.406 (16.00), 2.518 (2.67), 2.523 (1.91), 2.605 (5.08), 2.665 (0.53), 2.669 (0.74), 2.673 (0.50), 4.017 (0.63), 4.035 (0.64), 5.687 (0.66), 5.705 (1.02), 5.722 (0.64), 5.759 (0.56), 7.352 (0.57), 7.372 (1.28), 7.391 (0.78), 7.558 (1.39), 7.576 (1.11), 7.754 (1.22), 7.773 (1.09), 9.188 (1.03), 9.206 (1.00), 9.480 (3.55).

Промежуточное соединение 13

6-хлор-N-[(1*R*)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



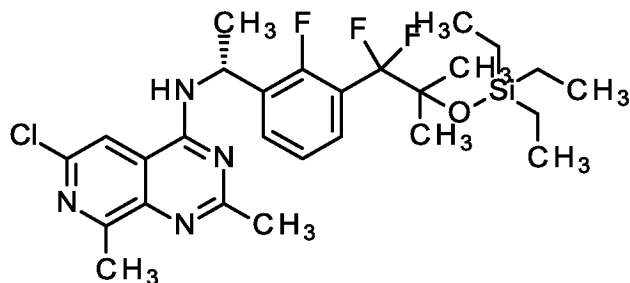
6-Хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (2.87 г, 14.7 ммоль) суспендировали в N,N-диметилформамиде (29 мл). 2,4,6-Триизопропилбензолсульфонилхлорид (4.89 г, 16.2 ммоль) добавляли, а затем триэтиламин (7.2 мл, 51 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа. (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этанамин (6.37 г, 17.6 ммоль) добавляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель частично выпаривали и остаток повторно растворяли в дихлорметане и воде. Органическую фазу промывали водой (два раза) и солевым раствором. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фильтрации. Растворитель выпаривали и соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на Biotage с силикагелем и гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (6.00 г, 97% чистота, 74% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.77$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 537$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.382 (1.24), 0.385 (1.24), 0.404 (5.28), 0.424 (7.14), 0.442 (2.59), 0.662 (7.85), 0.672 (0.86), 0.681 (16.00), 0.689 (0.81), 0.701 (5.46), 1.233 (0.41), 1.321 (4.11), 1.329 (4.29), 1.577 (3.02), 1.594 (3.00), 2.332 (1.09), 2.336 (0.51), 2.382 (10.57), 2.518 (7.29), 2.522 (4.80), 2.673 (1.12), 2.678 (0.48), 5.751 (0.46), 5.768 (0.74), 5.786 (0.46), 7.204 (0.43), 7.223 (1.04), 7.242 (0.74), 7.281 (0.48), 7.297 (0.63), 7.622 (0.63), 8.548 (2.57), 8.550 (2.59), 8.835 (2.82), 8.847 (0.79), 8.865 (0.76).

Промежуточное соединение 14

6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (1.35 г, 2.50 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (20 мл) в круглой колбе. 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (750

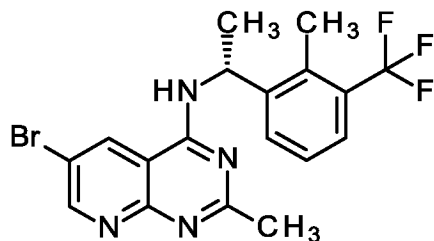
мкл, 5.0 ммоль) добавляли, а затем нитрометан (680 мкл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Этилацетат и воду добавляли, фазы разделяли и органическую фазу сушили посредством гидрофобной фильтрации. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (1.00 г, 72% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.91$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.365 (1.71), 0.384 (6.14), 0.404 (7.75), 0.423 (3.26), 0.651 (8.53), 0.670 (16.00), 0.691 (6.74), 1.293 (5.37), 1.305 (5.88), 1.565 (3.47), 1.582 (3.58), 2.361 (9.67), 2.680 (8.64), 5.720 (0.61), 5.737 (0.95), 5.748 (1.31), 5.755 (0.69), 7.165 (0.54), 7.185 (1.29), 7.204 (0.93), 7.246 (0.70), 7.263 (0.95), 7.278 (0.47), 7.567 (0.54), 7.584 (0.92), 7.599 (0.53), 8.319 (2.76), 8.687 (1.06), 8.704 (1.05).

Промежуточное соединение 15

6-бром-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору 6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (2.00 г, 8.33 ммоль), (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амина (2.03 г, 10.0 ммоль) и RuBOP (5.64 г, 10.8 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли DBU (5.0 мл, 33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали при пониженном давлении и указанное в названии соединение (1.37 г, 39% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле и последующей перекристаллизации из $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MTBE}$.

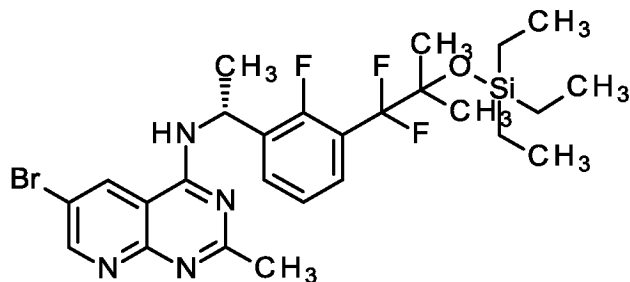
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 425$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.12), 1.171 (2.50), 1.189 (1.28), 1.470 (1.34), 1.487 (1.36), 1.551 (5.16), 1.569 (5.23), 1.986 (4.69), 2.396 (16.00), 2.448 (1.37), 2.518 (3.22),

2.522 (2.12), 2.606 (5.94), 2.673 (0.56), 4.016 (0.99), 4.034 (0.97), 5.695 (0.73), 5.713 (1.12), 5.730 (0.71), 7.350 (0.66), 7.369 (1.45), 7.389 (0.85), 7.551 (1.60), 7.569 (1.29), 7.756 (1.42), 7.775 (1.29), 9.003 (3.41), 9.009 (3.59), 9.198 (2.97), 9.204 (2.69).

Промежуточное соединение 16

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



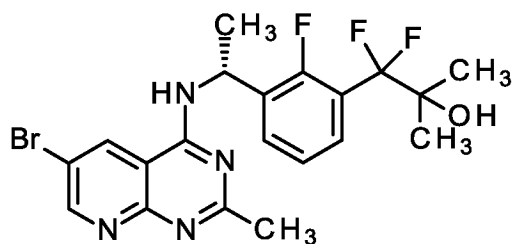
К раствору 6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (3.89 г, 16.2 ммоль), (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (16.1 г, 17.8 ммоль) и PyBOP (10.0 г, 17.8 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли DBU (9.7 мл, 64.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли с EtOAc, промывали с H₂O (2x) и солевым раствором, и сушили над Na₂SO₄. Смесь отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении и указанное в названии соединение (5.55 г, 59%) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (основная фаза, гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.384 (1.14), 0.387 (1.21), 0.405 (5.21), 0.417 (0.57), 0.425 (7.62), 0.434 (0.56), 0.444 (2.69), 0.663 (7.57), 0.674 (0.88), 0.682 (16.00), 0.691 (1.14), 0.703 (5.64), 1.323 (3.86), 1.332 (4.28), 1.566 (2.95), 1.584 (2.98), 2.367 (11.84), 2.518 (5.24), 2.523 (3.80), 3.321 (0.48), 5.753 (0.44), 5.770 (0.71), 5.788 (0.46), 7.199 (0.41), 7.218 (1.02), 7.238 (0.73), 7.272 (0.40), 7.276 (0.50), 7.293 (0.64), 7.622 (0.62), 8.790 (0.76), 8.808 (0.74), 8.991 (2.74), 8.998 (2.85), 9.199 (2.02), 9.205 (1.92).

Промежуточное соединение 17

1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



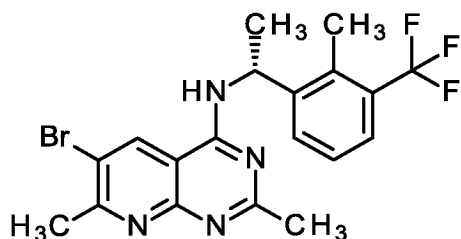
К раствору 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (1.00 г, 1.71 ммоль) и триэтилсилана (27 мкл, 170 мкмоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусная кислота (2.0 мл, 26 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем, толуол добавляли и летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (815 мг, 100% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.58), 1.171 (3.21), 1.189 (1.98), 1.202 (6.11), 1.226 (6.29), 1.563 (4.70), 1.580 (4.70), 1.986 (5.14), 2.326 (1.01), 2.332 (0.75), 2.368 (16.00), 2.518 (4.79), 2.522 (3.16), 2.669 (1.01), 2.673 (0.75), 4.017 (1.19), 4.034 (1.19), 5.338 (2.24), 5.731 (0.75), 5.748 (1.14), 5.766 (0.70), 7.197 (0.70), 7.216 (1.67), 7.235 (1.05), 7.299 (0.66), 7.303 (0.75), 7.321 (1.05), 7.336 (0.53), 7.340 (0.44), 7.588 (0.62), 7.604 (1.05), 7.620 (0.53), 8.803 (1.23), 8.821 (1.19), 8.995 (3.69), 9.002 (3.65), 9.196 (3.16), 9.202 (2.99).

Промежуточное соединение 18

6-бром-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



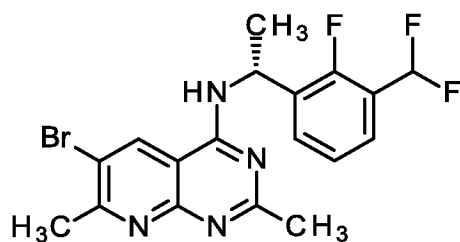
К раствору 6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (1.50 г, 5.90 ммоль), (1*R*)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (1.44 г, 7.08 ммоль) и PyBOP (3.99 г, 7.67 ммоль) в DMF (46 мл) добавляли 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (3.5 мл, 24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Воду добавляли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (1.45 г, 56% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 441$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.153 (3.17), 1.171 (6.28), 1.189 (3.01), 1.560 (5.52), 1.578 (5.54), 1.986 (12.05), 2.414 (14.52), 2.518 (1.28), 2.523 (0.82), 2.596 (6.89), 2.706 (16.00), 3.998 (0.85), 4.016 (2.49), 4.034 (2.51), 4.052 (0.83), 5.720 (0.79), 5.738 (1.19), 5.758 (1.89), 7.363 (0.74), 7.383 (1.65), 7.402 (0.97), 7.562 (1.81), 7.580 (1.46), 7.758 (1.63), 7.777 (1.46), 9.192 (4.67), 9.315 (0.41).

Промежуточное соединение 19

6-бром-N-{(1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору 6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (500 мг, 1.97 ммоль), (1*R*)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амин хлороводорода (1/1) (511 мг, 2.26 ммоль) и PyBOP (1.33 г, 2.56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (17 мл) добавляли 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (1.2 мл, 7.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Воду и этилацетат добавляли, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (625 мг,

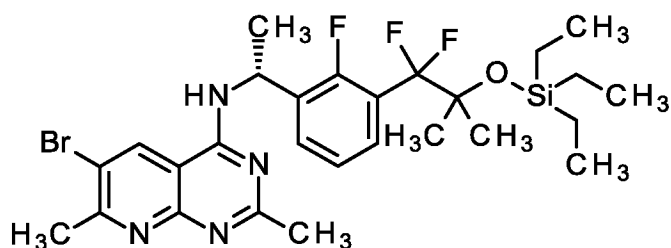
75% выход) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 427$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (1.83), 1.172 (3.84), 1.190 (1.87), 1.579 (4.53), 1.597 (4.51), 1.988 (6.18), 2.337 (0.44), 2.364 (16.00), 2.518 (4.31), 2.523 (2.92), 2.673 (0.93), 2.678 (0.58), 2.691 (14.37), 3.999 (0.46), 4.017 (1.37), 4.035 (1.31), 4.053 (0.42), 5.732 (0.68), 5.750 (1.03), 5.767 (0.68), 7.101 (1.05), 7.237 (2.17), 7.275 (0.72), 7.294 (1.57), 7.313 (0.93), 7.373 (0.91), 7.494 (0.54), 7.511 (0.91), 7.529 (0.44), 7.659 (0.52), 7.678 (0.89), 7.695 (0.46), 8.763 (0.48), 8.778 (0.48), 9.144 (4.57).

Промежуточное соединение 20

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору 6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (120 мг, 472 мкмоль), (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (196 мг, 543 мкмоль) и PyBOP (320 мг, 614 мкмоль) в DMF (4.0 мл) добавляли DBU (280 мкл, 1.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли с H_2O и EtOAc, органическую фазу промывали с H_2O (2x) и солевым раствором, и сушили над Na_2SO_4 . Смесь отфильтровывали, концентрировали при пониженном давлении и указанное в названии соединение (122 мг, 43%) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

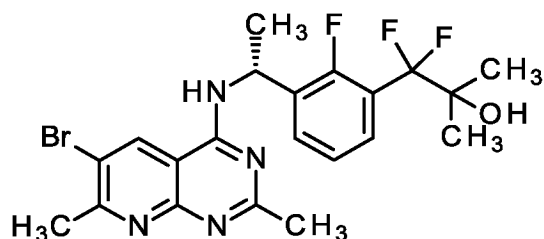
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.388 (1.44), 0.389 (1.44), 0.409 (5.84), 0.429 (7.47), 0.448 (2.94), 0.664 (8.29), 0.683 (16.00), 0.704 (5.90), 1.325 (5.42), 1.331 (5.67), 1.556 (3.40), 1.574 (3.39), 1.987 (0.45), 2.343 (10.70), 2.522 (1.42), 2.684 (9.83), 5.745 (0.54), 5.763 (0.84),

5.781 (0.53), 7.195 (0.49), 7.214 (1.23), 7.233 (0.88), 7.271 (0.61), 7.287 (0.81), 7.591 (0.47), 7.608 (0.79), 7.624 (0.43), 8.711 (0.95), 8.729 (0.91), 9.149 (3.42).

Промежуточное соединение 21

1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



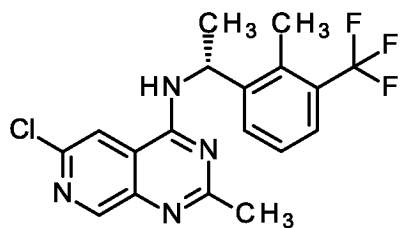
К раствору 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (400 мг, 669 мкмоль) и триэтилсилана (11 мкл, 67 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5.9 мл) добавляли TFA (770 мкл, 10 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем толуол добавляли и летучие соединения удаляли при пониженном давлении. Указанное в названии соединение (320 мг, 99%) получали после очистки посредством хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 485$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (2.20), 1.172 (4.73), 1.190 (2.99), 1.202 (6.97), 1.217 (6.94), 1.625 (4.90), 1.643 (4.87), 1.907 (0.47), 1.987 (6.92), 2.327 (0.94), 2.331 (0.65), 2.518 (4.10), 2.523 (2.67), 2.669 (0.98), 2.673 (0.65), 2.761 (16.00), 3.999 (0.58), 4.017 (1.68), 4.035 (1.67), 4.053 (0.53), 5.361 (0.81), 5.838 (0.76), 5.856 (1.17), 5.874 (0.73), 7.261 (0.76), 7.280 (1.82), 7.299 (1.17), 7.358 (0.72), 7.362 (0.81), 7.379 (1.15), 7.395 (0.55), 7.399 (0.48), 7.654 (0.64), 7.671 (1.11), 7.686 (0.58), 9.321 (4.32).

Промежуточное соединение 2

6-хлор-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



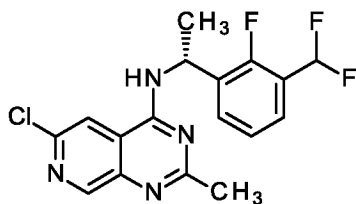
6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (6.00 г, 30.7 ммоль) и 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (10.2 г, 33.7 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (60 мл). Триэтиламин (11 мл) добавляли, а затем 4-(диметиламино)пиридин (562 мг, 4.60 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (7.48 г, 36.8 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 16 часов. Дихлорметан и воду добавляли, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили с применением сульфата натрия и растворитель выпаривали. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением смеси гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (9.98 г, 85% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 379$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (0.44), 1.171 (0.97), 1.189 (0.51), 1.553 (4.57), 1.570 (4.57), 1.986 (1.77), 2.386 (16.00), 2.518 (1.28), 2.523 (0.86), 2.609 (4.97), 5.668 (0.57), 5.685 (0.88), 5.703 (0.57), 7.343 (0.55), 7.362 (1.24), 7.382 (0.72), 7.544 (1.33), 7.561 (1.07), 7.751 (1.18), 7.770 (1.07), 8.525 (3.73), 8.527 (3.64), 8.818 (3.98), 8.820 (3.79), 8.967 (0.86), 8.984 (0.84).

Промежуточное соединение 23

6-хлор-N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (433 мг, 2.22 ммоль) и 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (738 мг, 2.44 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4.3 мл). Триэтиламин (770 мкл) добавляли, а затем 4-(диметиламино)пиридин (40.6 мг,

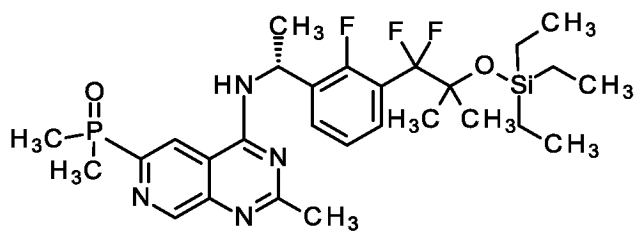
332 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. (1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этан-1-амин—хлороводород (1/1) (600 мг, 2.66 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 16 часов. Дихлорметан и воду добавляли, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили с применением сульфата натрия и растворитель выпаривали. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением смеси гексана и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в названии соединения (0.57 г, 70% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 367 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (3.83), 1.172 (7.69), 1.190 (3.67), 1.598 (4.72), 1.615 (4.75), 1.988 (12.40), 2.397 (16.00), 2.518 (1.81), 2.523 (1.25), 4.000 (0.93), 4.017 (2.87), 4.035 (2.88), 4.053 (0.94), 5.732 (0.71), 5.750 (1.11), 5.759 (2.44), 5.768 (0.70), 7.102 (1.04), 7.238 (2.18), 7.280 (0.73), 7.299 (1.60), 7.318 (0.92), 7.373 (0.94), 7.499 (0.54), 7.516 (0.92), 7.534 (0.44), 7.670 (0.50), 7.687 (0.92), 7.706 (0.45), 8.537 (3.84), 8.539 (3.82), 8.841 (4.23), 8.867 (1.04), 8.885 (1.01).

Промежуточное соединение 24

N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

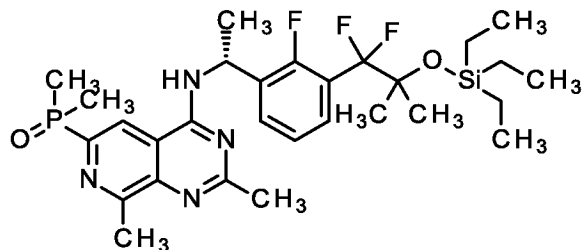


К раствору 6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 185 мкмоль), диметил-лямбда5-фосфанона (14.5 мг, 185 мкмоль) и триэтиламина (90 мкл, 650 мкмоль; CAS-RN:[121-44-8]) в ацетонитриле (1.3 мл) в атмосфере аргона добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (42.9 мг, 37.1 мкмоль; CAS-RN:[14221-01-3]) и смесь нагревали при 100 °С в течение двух дней. Смесь отфильтровывали, концентрировали и неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.59$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 581.6$ $[M+1]^+$

Промежуточное соединение 25

N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

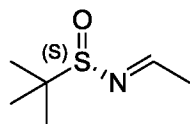


Согласно общей методике 1, 6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (83.0 мг, 150 мкмоль) подвергали реакции с диметил-лямбда⁵-фосфаном (11.7 мг, 150 мкмоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (27.5 мг, 30.0 мкмоль, 0.20 экв.) и триэтиламин (73 мкл, 530 мкмоль) в ацетонитриле (1.0 мл) при 90 °С в течение 20 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и этилацетат и воду добавляли, фазы разделяли и органическую фазу сушили посредством гидрофобной фильтрации. Растворитель выпаривали с получением в виде масла бледно-желтого цвета, которое далее не очищали и применяли в виде неочищенной смеси.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 595$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 26

(S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид



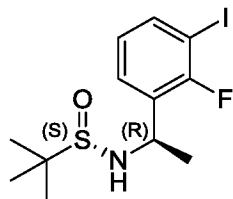
Реакции проводили в двух партиях параллельно: Смесь (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (200 г, 1.65 моль), ацетальдегид (500 мл, 5 М в THF) и MgSO₄ (750 г, 6.23 моль) в DCM (1.5 L) перемешивали в течение 28 ч при 20 °С. Две реакционные смеси объединяли и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с DCM (1000 мл x 2). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством

хроматографии на силикагеле (3% ЕА в РЕ) с получением (S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (410 г, 84.37% выход) в виде масла светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl₃ 400МГц) 8.07(q, 1H), 2.23 (d, 2H), 1.16 (s, 9H)

Промежуточное соединение 27

(S)-N-((R)-1-(2-фтор-3-йодфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

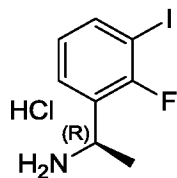


Реакции проводили четырьмя партиями параллельно: К раствору n-BuLi (320 мл, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям N-изопропилпропан-2-амин (120 мл, 849,10 ммоль) в THF (300 мл) при -20°C, затем перемешивали в течение 1 ч и охлаждали до -60°C. Раствор 1-фтор-2-йодбензола (180 г, 810,82 ммоль) в THF (300 мл) добавляли в реакцию по каплям. После перемешивания в течение 2 ч раствор (S,E)-N-этилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 г, 679,17 ммоль) в THF (300 мл) добавляли по каплям при -60°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 часов. Каждый реакционный раствор переливали в насыщенный водный NH₄Cl (3 л) и экстрагировали МТВЕ (800 мл x 3). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Четыре партии объединяли и очищали методом хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = от 10:1 до 1:2) трижды с получением желаемого продукта (94 г, 254,58 ммоль) в виде светло-коричневого масла (содержащего ~0,04 экв. изомера).

^1H ЯМР (CDCl₃ 400МГц) 7.63-7.67 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 4.81-4.86 (m, 1H), 3.41 (d, 1H), 1.57 (d, 2H), 1.23 (s, 9H)

Промежуточное соединение 28

(R)-1-(2-фтор-3-йодфенил)этанамин гидрохлорид

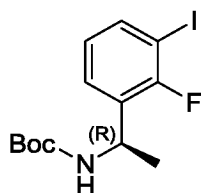


К раствору (S)-N-[(1R)-1-(2-фтор-3-йод-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (94 г, 254.58 ммоль) в диоксане (140 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 140 мл) при 20 °C, затем реакцию перемешивали в течение 2 ч. TLC (PE: EA = 1: 1) показала завершение реакции. К смеси добавляли МТВЕ (300 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с МТВЕ (50 мл x 2) и сушили в вакууме с получением (R)-1-(2-фтор-3-йодфенил)этанамин гидрохлорида (67 г, 87.28% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (DMSO-d₆ 400 МГц) 8.70 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)

Промежуточное соединение 29

(R)-трет-бутил (1-(2-фтор-3-йодфенил)этил)карбамат

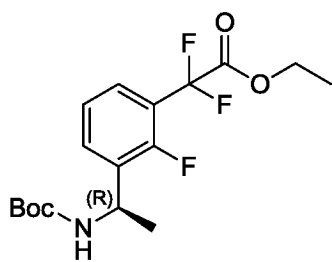


К раствору (R)-1-(2-фтор-3-йодфенил)этанамин гидрохлорида (67 г, 222.20 ммоль) в H₂O (300 мл) и THF (300 мл) добавляли NaHCO₃ (70 г, 833.27 ммоль), затем Вос2O (52 г, 238.26 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали при 25 °C в течение 1ч. TLC (DCM: MeOH = 10: 1) показала завершение реакции. Смесь экстрагировали с МТВЕ (300 мл x 3). Объединенный органический раствор промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с PE (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением (R)-трет-бутил (1-(2-фтор-3-йодфенил)этил)карбамата (75 г, 92.43% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (MeOD 400 МГц) 7.64-7.68 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.25 (s, 9H)

Промежуточное соединение 30

(R)-этил 2-(3-(1-((тре-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетат

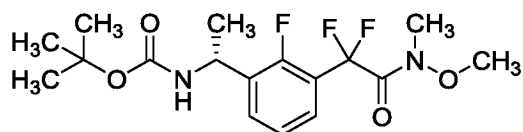


Смесь этил 2-бром-2,2-дифтор-ацетата (40 мл, 311.36 ммоль) и Cu (40 г, 629.43 ммоль) в DMSO (300 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, затем (R)-трет-бутил (1-(2-фтор-3-йодфенил)этил)карбамат (75 г, 205.38 ммоль) добавляли и реакцию нагревали при перемешивании при 80 °С в течение 5 ч. TLC (PE: EA = 3: 1) показала завершение реакции. Реакцию охлаждали и непосредственно экстрагировали с МТВЕ (500 мл x 4). Объединенный раствор МТВЕ промывали насыщенным NH₄Cl (300 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE: EA = 20: 1 ~ 5: 1) с получением (R)-этил 2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (45 г, 60.64% выход) в виде масла светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц) 7.52-7.56 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 4.97 (br s, 3H), 4.33-4.39 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.19-1.45 (m, 12H).

Промежуточное соединение 31

трет-бутил (R)-(1-(3-(1,1-дифтор-2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)-2-фторфенил)-этил)карбамат



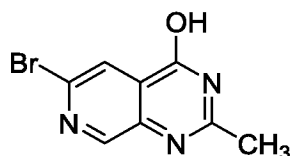
К раствору этил (3-((1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил)-2-фторфенил)(дифтор)ацетата (16.4 г, 45.4 ммоль) и N-метоксиметанамин хлороводорода (1/1) (6.64 г, 68.1 ммоль) в тетрагидрофуране (330 мл) в атмосфере аргона при -15 °С добавляли N,N-диизопропилэтиламин (12 мл), и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем 2-пропилмагния хлорид (2M в THF, 110 мл, 2.0 M, 230 ммоль) добавляли по каплям и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при от -15 °С до -10 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили

на фильтре и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в названии соединения (13.8 г, 81 % выход).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (2.54), 1.172 (5.05), 1.190 (2.60), 1.274 (5.68), 1.291 (5.71), 1.342 (16.00), 1.987 (8.09), 2.327 (0.45), 2.518 (1.66), 2.523 (1.17), 2.669 (0.46), 3.198 (8.59), 3.223 (1.92), 3.999 (0.58), 4.017 (1.73), 4.035 (1.69), 4.053 (0.53), 4.843 (0.49), 4.862 (0.68), 4.880 (0.45), 7.333 (0.89), 7.353 (2.11), 7.372 (1.30), 7.483 (0.91), 7.500 (1.41), 7.516 (0.65), 7.545 (0.77), 7.562 (1.35), 7.584 (1.27), 7.605 (0.76).

Промежуточное соединение 32

6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол

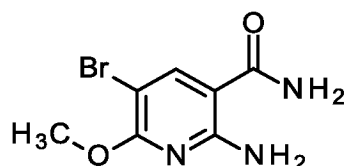


К раствору 5-амино-2-бромизоникотиновой кислоты (CAS 1242336-80-6, 50 г, 230 ммоль) и гидрохлорида этанимидамида (1:1) (65 г, 691 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (300 мл) добавляли ацетат натрия (57 г, 691 ммоль) перемешивали при 160 °С в течение 48 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и перемешивали в течение 1 часа. Полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в названии соединения (44 г, 76 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.48$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 33

2-амино-5-бром-6-метоксипиридин-3-карбоксамид

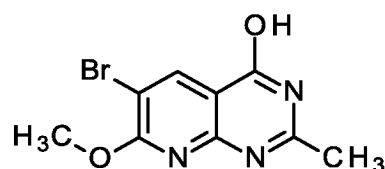


К раствору 2-амино-6-метоксипиридин-3-карбоксамид (19.0 г, 114 ммоль) в DMF (160 мл) добавляли NBS (22.3 г, 125 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растирали с водой (200 мл) и

полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения (20.0 г, 64 % выход) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли без последующей очистки.

Промежуточное соединение 34

6-бром-7-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол



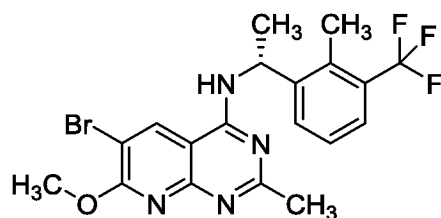
Раствор 2-амино-5-бром-6-метоксипиридин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 33, 52 г, 90 % чистота, 211 ммоль) и триэтилортоацетата (165 г, 1.02 моль) в 2-метоксиэтаноле (520 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 часов. Полученную суспензию отфильтровывали и осадок перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением 6-бром-7-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола в виде твердого вещества коричневого цвета (27.8 г, 96 % чистота, 49 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.54$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.55 (br s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 3 H), 2.52 - 2.55 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H)

Промежуточное соединение 35

6-бром-7-метокси-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



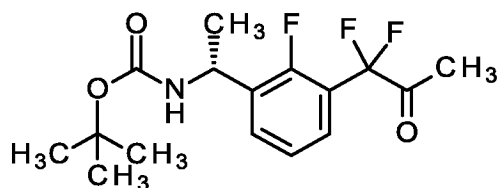
Согласно общей методике **6**, начиная с 6-бром-7-метокси-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 34, 900 мг, 3.33 ммоль) и (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин хлороводорода (1/1) (879 мг, 3.67 ммоль), получали указанное в названии соединение (1.22 г, 80 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 455 [M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.53 (d, $J=6.84$ Гц, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.57 - 5.74 (m, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 - 7.60 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H) 8.58 - 8.70 (m, 1 H) 9.12 (s, 1 H).

Промежуточное соединение 36

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксопропил)-2-фторфенил]этил}карбамат



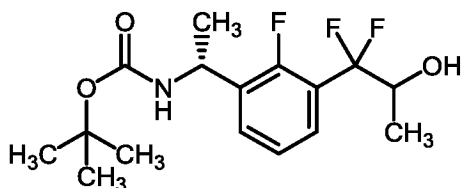
Согласно общей методике 4: трет-бутил [(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамат (4.00 г, 10.6 ммоль), бромидо(метил)магний (32 мл, 1.0 М, 32 ммоль) в THF (120 мл) подвергали реакции при от -10 °C до 0 °C в течение 1.5 ч. Указанное в названии соединение (3.63 г, колич.) получали после водной обработки и применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.29$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 332 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.87), 1.172 (0.63), 1.190 (0.40), 1.272 (6.20), 1.289 (6.20), 1.353 (16.00), 2.443 (8.06), 2.518 (1.59), 2.523 (1.09), 4.851 (0.45), 4.869 (0.62), 4.887 (0.42), 5.759 (0.88), 7.356 (0.72), 7.376 (1.65), 7.395 (1.01), 7.533 (0.89), 7.550 (1.41), 7.566 (0.73), 7.569 (0.74), 7.596 (1.11), 7.614 (1.59), 7.633 (0.67).

Промежуточное соединение 37

трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]карбамат



К раствору трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксопропил)-2-фторфенил]этил}карбамата (3.63 г, 97 % чистота, 10.6 ммоль) в EtOH (42 мл) добавляли

NaBH₄ порционно при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем переливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl при 0 °С. Смесь экстрагировали с EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии дала смесь диастереомеров (3.32 г, 94 % выход), которую разделяли посредством хиральной ВЭЖХ.

Препаративный способ: SFC

Устройство: Seriatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5мкм 250x30мм; элюент А: CO₂; элюент В: метанол; изократный: 10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150бар; УФ: 210 нм

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 351 [M+NH₄⁺]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.135 (3.55), 1.147 (3.69), 1.171 (1.70), 1.189 (1.04), 1.277 (4.65), 1.281 (4.31), 1.294 (4.89), 1.361 (16.00), 1.986 (1.18), 4.126 (0.44), 4.147 (0.63), 4.164 (0.64), 4.183 (0.45), 4.909 (0.69), 5.555 (1.07), 5.571 (1.11), 5.588 (0.80), 5.604 (0.72), 7.247 (0.77), 7.266 (1.87), 7.286 (1.30), 7.348 (1.08), 7.364 (1.60), 7.381 (0.74), 7.493 (0.89), 7.509 (1.57), 7.528 (0.85), 7.547 (0.60), 7.565 (0.90), 7.583 (0.56).

Диастереомер 1: 1.71 г

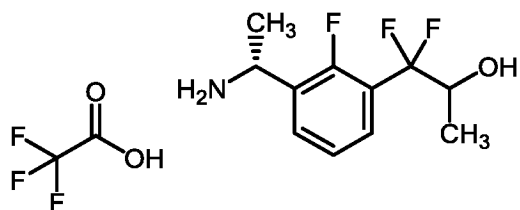
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 - 1.23 (m, 4 H), 1.29 (d, 4 H), 1.36 (s, 8 H), 4.16 (td, 1 H), 4.91 (br t, 1 H), 5.60 (br d, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 2 H).

Диастереомер 2: 1.67 г

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (br d, 5 H), 1.29 (d, 4 H), 1.36 (s, 7 H), 2.52 - 2.55 (m, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 1 H), 4.91 (br t, 1 H), 5.56 (d, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H)

Промежуточное соединение 38

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 1)



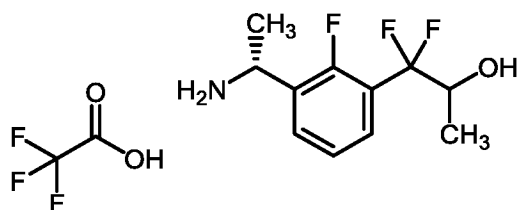
Согласно общей методике **3**: трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 37, диастереомер 1) (1.70 г, 5.10 ммоль) и TFA (5.9 мл, 76 ммоль) в DCM (30 мл) приводили к указанному в названии соединению (2.07 г), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 234$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.145 (11.32), 1.161 (11.34), 1.223 (2.34), 1.394 (1.43), 1.409 (1.41), 1.501 (16.00), 1.519 (15.96), 1.734 (0.86), 2.296 (3.25), 2.518 (3.45), 2.523 (2.51), 4.121 (0.61), 4.139 (0.86), 4.159 (1.08), 4.175 (0.89), 4.196 (0.56), 4.669 (1.26), 4.684 (1.63), 4.699 (1.26), 7.160 (0.67), 7.164 (0.59), 7.180 (0.86), 7.230 (0.74), 7.248 (0.76), 7.388 (2.16), 7.408 (5.07), 7.428 (3.08), 7.478 (0.57), 7.522 (1.72), 7.526 (2.00), 7.544 (2.97), 7.559 (1.42), 7.563 (1.33), 7.693 (1.62), 7.710 (2.85), 7.726 (1.45), 8.383 (4.21).

Промежуточное соединение 39

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 2)



Согласно общей методике **3**: трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 37, диастереомер 2) (1.66 г, 4.98 ммоль), TFA (5.8 мл) в DCM (30 мл) приводили к указанному в названии соединению (2.03 г), которое применяли без последующей очистки.

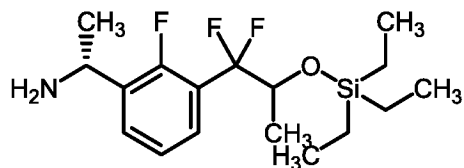
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.82$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 234$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.153 (11.70), 1.169 (11.66), 1.223 (2.96), 1.406 (1.47), 1.423 (1.47), 1.491 (2.28), 1.503 (16.00), 1.520 (15.65), 1.734 (1.13), 2.297 (4.13), 2.336

(0.41), 2.518 (4.38), 2.523 (3.26), 2.678 (0.41), 4.132 (0.63), 4.151 (0.96), 4.169 (1.21), 4.188 (0.98), 4.207 (0.59), 4.678 (1.30), 4.695 (1.70), 4.708 (1.36), 7.142 (0.42), 7.162 (0.88), 7.164 (0.80), 7.180 (1.03), 7.185 (0.62), 7.230 (0.91), 7.248 (0.94), 7.391 (2.19), 7.411 (5.20), 7.430 (3.18), 7.484 (0.59), 7.527 (2.00), 7.544 (3.07), 7.560 (1.44), 7.564 (1.36), 7.699 (1.66), 7.716 (2.97), 7.732 (1.51), 8.360 (4.29).

Промежуточное соединение 40

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин
(диастереомер 1)



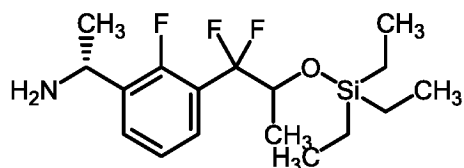
Согласно общей методике **5**: (1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 38, 1.57 г, 3.84 ммоль), триэтилсилилтрифторметансульфонат (4.3 мл, 19 ммоль), 2,6-лутидин (3.1 мл) в DCM (25 мл) приводили к указанному в названии соединению (1.17 г, 88 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.58$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 349$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.362 (0.65), 0.379 (0.91), 0.383 (0.83), 0.400 (2.30), 0.407 (0.91), 0.420 (2.51), 0.427 (2.43), 0.435 (0.77), 0.440 (1.17), 0.447 (2.63), 0.455 (0.72), 0.466 (1.40), 0.484 (0.72), 0.765 (6.97), 0.772 (0.52), 0.776 (0.71), 0.785 (16.00), 0.793 (0.72), 0.804 (5.14), 0.873 (0.60), 0.892 (1.24), 0.913 (0.51), 1.189 (2.09), 1.204 (2.12), 1.248 (3.35), 1.265 (3.31), 2.518 (0.53), 4.241 (0.63), 4.257 (0.62), 7.255 (0.93), 7.274 (0.66), 7.311 (0.43), 7.325 (0.50), 7.329 (0.53), 7.707 (0.51).

Промежуточное соединение 41

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин
(диастереомер 2)



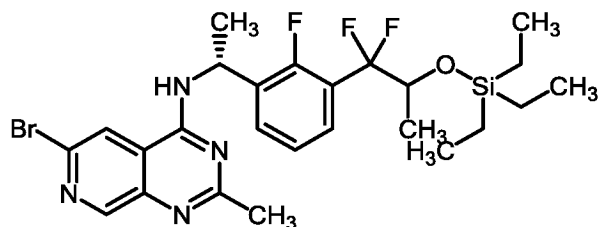
Согласно общей методике **3**: трифторуксусная кислота/(1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (1/1) (Промежуточное соединение 39, 1.53 г, 85 % чистота, 3.73 ммоль), триэтилсилилтрифторметансульфонат (4.2 мл, 19 ммоль), 2,6-лутидин (3.0 мл) в DCM (25 мл) приводили к указанному в названии соединению (1.14 г, 87 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.58$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 349$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.306 (0.93), 0.323 (0.90), 0.326 (1.14), 0.343 (2.11), 0.363 (2.20), 0.383 (1.34), 0.402 (2.03), 0.421 (2.25), 0.436 (0.67), 0.440 (1.43), 0.455 (0.72), 0.459 (1.02), 0.478 (0.46), 0.736 (7.05), 0.748 (0.73), 0.756 (16.00), 0.765 (0.69), 0.776 (5.43), 0.873 (0.54), 0.893 (1.13), 0.913 (0.51), 1.222 (4.18), 1.234 (2.60), 1.238 (3.91), 1.962 (0.54), 2.518 (0.61), 2.523 (0.43), 4.280 (0.61), 4.296 (0.63), 7.261 (0.91), 7.280 (0.68), 7.327 (0.50), 7.747 (0.50).

Промежуточное соединение 42

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)



Согласно общей методике **2**: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (350 мг, 1.46 ммоль), (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 40, 608 мг, 1.75 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (486 мг, 1.60 ммоль), триэтиламин (510 мкл) и DMAP (26.7 мг, 219 мкмоль) в DMF (4.4 мл) приводили к указанному в названии соединению (600 мг, 72 % выход) после колоночной флэш-хроматографии.

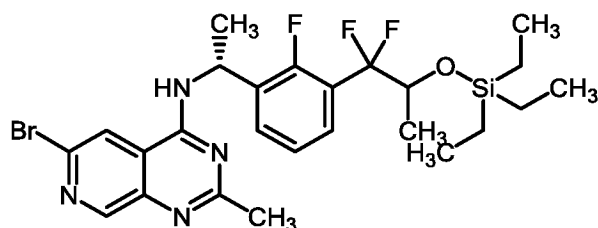
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.70$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 572$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.244 (0.78), 0.261 (0.83), 0.264 (0.99), 0.282 (2.07), 0.302 (2.20), 0.305 (0.85), 0.322 (1.12), 0.326 (2.11), 0.345 (2.27), 0.364 (1.37), 0.383 (0.88), 0.402 (0.40), 0.639 (6.53), 0.647 (0.50), 0.650 (0.73), 0.658 (16.00), 0.666 (0.70), 0.678 (5.04), 1.172 (0.76), 1.189 (0.41), 1.218 (1.90), 1.234 (1.94), 1.589 (2.23), 1.606 (2.23), 1.987 (1.18),

2.411 (7.93), 2.518 (0.70), 2.523 (0.47), 5.846 (0.52), 7.270 (0.86), 7.289 (0.54), 7.379 (0.49), 7.687 (0.48), 8.658 (1.98), 8.805 (2.35), 8.838 (0.59), 8.857 (0.57).

Промежуточное соединение 43

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)



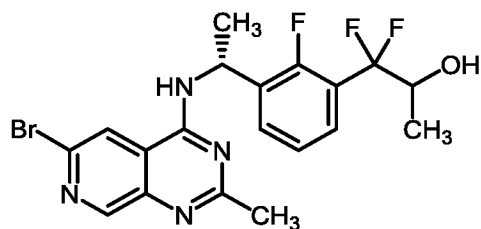
Согласно общей методике **2**: (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 41, 507 мг, 1.46 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (486 мг, 1.60 ммоль), триэтиламин (510 мкл), DMAP (26.7 мг, 219 мкмоль) в DMF (3.7 мл) подвергали реакции всю ночь с получением указанного в названии соединения (500 мг, 60 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.72$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 572 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.211 (0.97), 0.228 (0.82), 0.230 (1.11), 0.248 (1.98), 0.268 (1.99), 0.288 (0.80), 0.296 (0.62), 0.316 (1.76), 0.336 (1.97), 0.354 (1.32), 0.373 (1.00), 0.392 (0.44), 0.645 (6.51), 0.653 (0.40), 0.656 (0.65), 0.665 (16.00), 0.673 (0.67), 0.684 (5.07), 1.223 (1.89), 1.239 (1.86), 1.594 (2.22), 1.612 (2.22), 2.371 (7.61), 2.518 (0.43), 5.669 (0.54), 7.244 (0.85), 7.263 (0.52), 7.371 (0.48), 7.642 (0.47), 8.689 (1.85), 8.797 (2.10), 8.895 (0.54), 8.912 (0.52).

Промежуточное соединение 44

(1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 1)



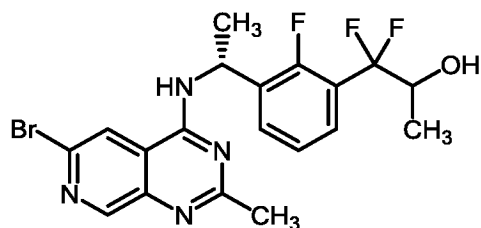
Согласно общей методике **3**: 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 42, 125 мг, 219 мкмоль) и TFA (250 мкл) в DCM (1.4 мл) приводили к указанному в названии соединению (99.0 мг, 99 % выход) после очистки посредством колоночной флэш-хроматографии.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.144 (3.59), 1.154 (1.90), 1.161 (3.59), 1.172 (2.26), 1.190 (1.16), 1.578 (4.44), 1.596 (4.37), 1.987 (4.51), 2.399 (16.00), 2.518 (1.66), 2.523 (1.24), 3.320 (0.64), 4.017 (0.96), 4.034 (0.94), 5.563 (2.34), 5.579 (2.28), 5.747 (0.68), 5.758 (6.34), 5.765 (1.06), 5.782 (0.65), 7.230 (0.72), 7.249 (1.65), 7.269 (0.99), 7.363 (0.54), 7.367 (0.61), 7.384 (0.92), 7.400 (0.45), 7.404 (0.41), 7.617 (0.52), 7.634 (0.90), 7.651 (0.45), 8.668 (3.75), 8.670 (3.84), 8.807 (4.39), 8.858 (1.09), 8.875 (1.05).

Промежуточное соединение 45

1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)



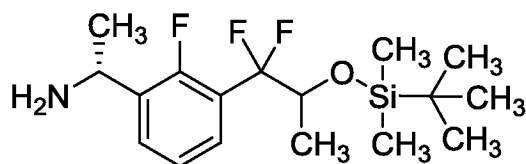
Согласно общей методике **3**: 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 43, 490 мг, 860 мкмоль) и TFA (990 мкл) в DCM (5.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (351 мг, 90 % выход) после очистки посредством колоночной флэш-хроматографии.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.131 (3.39), 1.147 (3.45), 1.154 (2.16), 1.171 (3.70), 1.189 (1.77), 1.582 (4.17), 1.600 (4.21), 1.986 (5.52), 2.377 (16.00), 2.518 (1.96), 2.523 (1.38), 4.016 (1.11), 4.034 (1.08), 5.578 (2.44), 5.594 (2.37), 5.703 (0.65), 5.720 (1.01), 5.738 (0.64), 5.756 (2.12), 7.221 (0.70), 7.240 (1.60), 7.259 (0.96), 7.358 (0.51), 7.362 (0.58), 7.380 (0.88), 7.395 (0.44), 7.599 (0.49), 7.615 (0.86), 7.632 (0.44), 8.666 (3.67), 8.668 (3.68), 8.805 (4.24), 8.875 (1.05), 8.893 (1.00).

Промежуточное соединение 46

(1R)-1-{3-[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторпропил]-2-фторфенил}этан-1-амин (диастереомер 1)



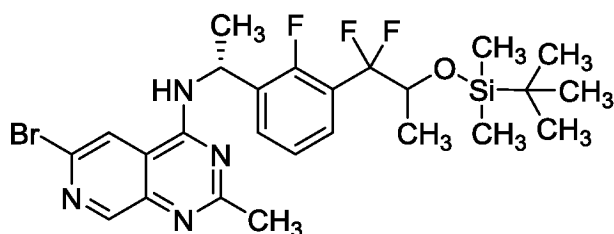
Согласно общей методике 5: 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 38, 1.93 г, 81 % чистота, 4.47 ммоль), трет-бутил(диметил)силил трифторметансульфонат (4.1 мл, 18 ммоль) и 2,6-лутидин (3.6 мл) в DCM (25 мл) приводили к указанному в названии соединению (1.04 г, 67 % выход) после очистки посредством колоночной флэш-хроматографии.

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 349 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.225 (4.64), 0.718 (1.04), 0.726 (16.00), 0.733 (1.01), 1.209 (1.33), 1.225 (1.36), 1.260 (2.06), 1.276 (2.02), 7.265 (0.56), 7.284 (0.40).

Промежуточное соединение 47

6-бром-N-[(1R)-1-{3-[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторпропил]-2-фторфенил}этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)



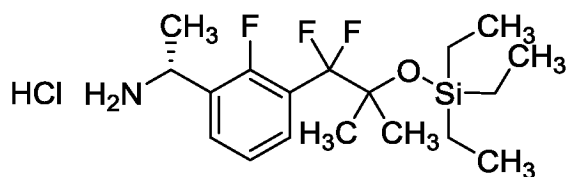
Согласно общей методике **2**: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (425 мг, 1.77 ммоль), (1R)-1-{3-[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторпропил]-2-фторфенил}этан-1-амин (Промежуточное соединение 46, 738 мг, 2.12 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (590 мг, 1.95 ммоль), Et₃N (620 мкл), DMAP (32.4 мг, 266 мкмоль) в DMF (5.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (796 мг, 79 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.73 мин; MS (ESI_{neg}): m/z = 567 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.319 (4.72), 0.670 (1.01), 0.678 (16.00), 1.285 (1.28), 1.300 (1.25), 1.643 (1.43), 1.659 (1.43), 2.044 (0.75), 2.460 (5.07), 2.575 (0.79), 2.580 (0.56), 7.320 (0.54), 8.714 (1.25), 8.864 (1.44).

Промежуточное соединение 48

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин



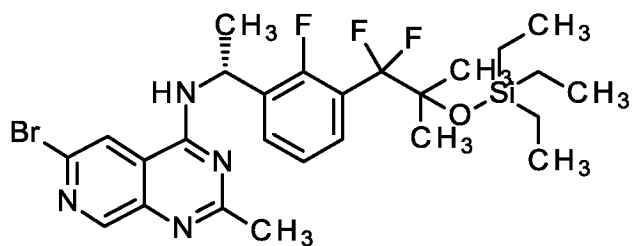
Согласно общей методике **5**: 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол хлороводород (1/1) [CAS 2569698-46-8] (6.00 г, 21.1 ммоль), триэтилсилилтрифторметансульфонат (17 мл, 76 ммоль), 2,6-лутидин (17 мл) в DCM (140 мл) приводили к указанному в названии соединению (7.29 г, 95 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.66 мин; MS (ESI_{pos}): m/z = 363 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 0.641 (1.70), 0.662 (6.54), 0.671 (0.47), 0.673 (0.46), 0.682 (7.49), 0.701 (2.64), 0.958 (8.28), 0.969 (0.74), 0.978 (16.00), 0.986 (0.76), 0.998 (6.12), 1.544 (4.94), 1.560 (4.89), 1.699 (2.91), 4.560 (1.04), 4.577 (1.02), 7.251 (0.47), 7.290 (0.64), 7.407 (1.68), 7.438 (0.48), 7.443 (0.52), 7.460 (0.77), 7.475 (0.42), 7.480 (0.41), 7.632 (0.74).

Промежуточное соединение 49

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



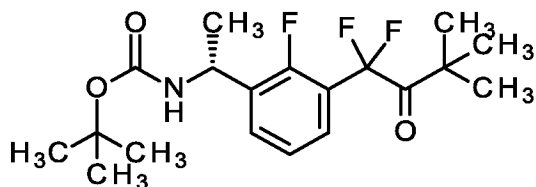
Согласно общей методике **2**: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (2.50 г, 10.4 ммоль), (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 48, 4.52 г, 12.5 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (3.47 г, 11.5 ммоль), Et₃N (5.1 мл, 36 ммоль), DMAP (191 мг, 1.56 ммоль) в DMF (25 мл) приводили к указанному в названии соединению (5.30 г, 87 % выход).

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.79 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 581, 583 [M-H]⁻.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H), 5.73 - 5.80 (m, 1 H), 2.52 - 2.53 (m, 1 H), 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 1.58 (d, 3 H), 1.33 (br d, 6 H), 1.23 (br s, 1 H), 0.65 - 0.73 (m, 9 H), 0.38 - 0.48 (m, 6 H).

Промежуточное соединение 50

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-3,3-диметил-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил} карбамат



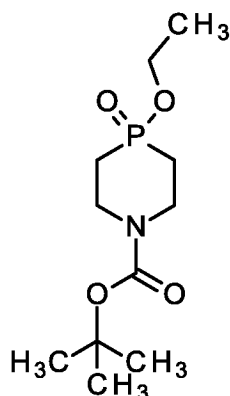
К раствору трет-бутил [(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамата (Промежуточное соединение 31, 4.34 г, 11.5 ммоль) в THF (120 мл) медленно добавляли трет-бутиллитий (15 мл, 1.7 М, 25 ммоль) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч и гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl при -78 °С. Смесь разбавляли водой при комнатной температуре, экстрагировали с EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии приводили к указанному в названии соединению (1.51 г, 35 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.51$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 374 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.792 (0.90), 1.154 (0.43), 1.172 (0.79), 1.190 (0.44), 1.264 (16.00), 1.279 (3.14), 1.351 (6.23), 1.987 (0.76), 2.518 (2.00), 2.523 (1.36), 5.758 (1.57), 7.358 (0.71), 7.377 (0.45), 7.520 (0.55), 7.581 (0.59), 7.600 (0.77).

Промежуточное соединение 51

трет-бутил 4-этокси-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат



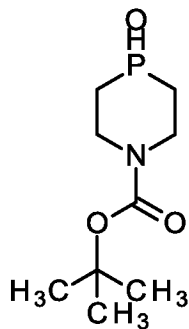
4-Этокси-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он [CAS 1042425-93-3] (20.8 г, 102 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (300 мл). Триэтиламин (43 мл, 310 ммоль) добавляли, а затем ди-трет-бутил дикарбонат (26 мл, 110 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одной ночи. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором. Органическую фазу сушили, фильтровали и растворитель выпаривали с получением указанного в названии соединения (30.7 г, количественно), которое применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.86$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 264 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.239 (1.89), 1.257 (4.04), 1.275 (1.87), 1.405 (16.00), 3.977 (0.99), 3.994 (1.01), 3.996 (1.06), 4.014 (0.90).

Промежуточное соединение 52

трет-бутил 4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

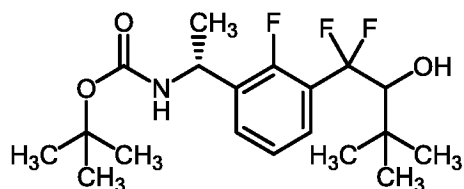


Трет-бутил 4-этокси-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 51, 26.9 г, 102 ммоль) растворяли в THF (300 мл) и охлаждали до 0 °С. Литий-алюминийгидрид (82 мл, 1.0 М в THF, 82 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 45 минут. TLC анализ показал полное расходование исходного вещества. Полунасыщенный водный раствор сегнетовой соли добавляли по каплям. Этилацетат добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию отфильтровывали и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с дополнительным этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (350 мл) и охлаждали до 0 °С. Пероксид водорода (10 мл, 30 % чистота, 100 ммоль) добавляли по каплям. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 часа. Смесь охлаждали до 0 °С и Na₂S₂O₃ раствор (10 мас. %) добавляли медленно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Органическую фазу отделяли, фильтровали и растворитель выпаривали. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением CH₂Cl₂/EtOH (0% - 10% EtOH). Получали указанное в названии соединение в виде твердого вещества белого цвета (21.6 г, 97% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.63 - 1.88 (m, 2 H) 2.05 - 2.27 (m, 2 H) 3.00 - 3.26 (m, 2 H) 3.78 - 4.09 (m, 2 H) 6.21 - 7.59 (m, 1 H)

Промежуточное соединение 53

трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3,3-диметилбутил]-2-фторфенил}этил]карбамат



К раствору трет-бутил $\{(1R)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1,1\text{-дифтор-}3,3\text{-диметил-}2\text{-оксобутил})\text{-}2\text{-фторфенил}]\text{этил}\}$ карбамата (Промежуточное соединение 50, 1.24 г, 3.32 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли NaBH_4 (159 мг, 4.21 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь переливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl при 0 °С, экстрагировали с EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2O_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Диастереомеры разделяли посредством колоночной флэш-хроматографии.

Диастереомер 1: 411 мг (33% выход)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.37$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 393.6$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.59 (br d, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.38 (br t, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 5.61 (d, 1 H), 4.86 - 4.96 (m, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.52 - 2.54 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.28 (d, 4 H), 0.97 - 1.23 (m, 2 H), 0.94 (s, 9 H), 0.73 - 0.87 (m, 1 H)

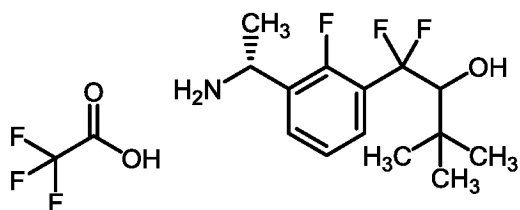
Диастереомер 2: 554 мг (44% выход)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.36$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 393.6$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.36 (br t, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 1 H), 5.53 (d, 1 H), 4.91 (br t, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 1.26 - 1.38 (m, 11 H), 1.07 - 1.22 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H)

Промежуточное соединение 54

трифторуксусная кислота/1- $\{3\text{-}[(1R)\text{-}1\text{-аминоэтил}]\text{-}2\text{-фторфенил}\}\text{-}1,1\text{-дифтор-}3,3\text{-диметилбутан-}2\text{-ол}$ (1/1) (диастереомер 1)

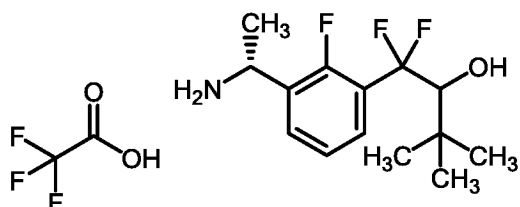


Согласно общей методике **3**: трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3,3-диметилбутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 53 (диастереомер 1), 409 мг, 1.09 ммоль) и TFA (1.3 мл, 16 ммоль) в DCM (7.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (626 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 55

трифторуксусная кислота/1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (1/1) (диастереомер 2)

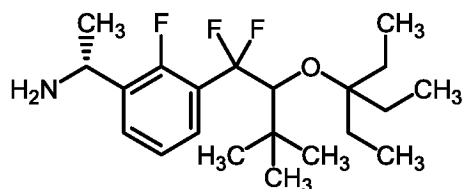


Согласно общей методике **3**: трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3,3-диметилбутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 53 (диастереомер 2), 552 мг, 1.47 ммоль) и TFA (1.7 мл, 22 ммоль) в DCM (9.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (787 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 56

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин (диастереомер 1)



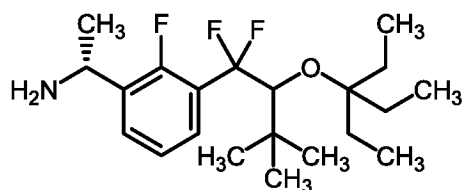
Согласно общей методике **6**: 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 54, 626 мг, 1.09 ммоль), триэтилсилилтрифторметансульфонат (1.2 мл, 5.4 ммоль) и 2,6-лутидин

(880 мкл) в DCM (7.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (702 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 57

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин (диастереомер 2)

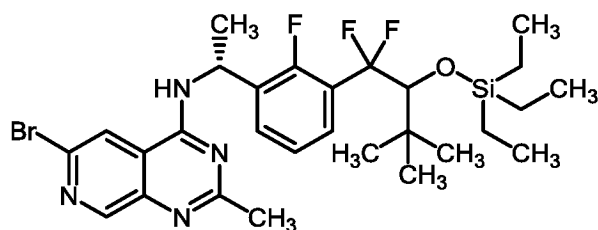


Согласно общей методике 5: 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 55, 787 мг, 1.47 ммоль), триэтилсилилтрифторметансульфонат (1.7 мл, 7.3 ммоль), 2,6-лутидин (1.2 мл) в DCM (10 мл) приводили к указанному в названии соединению (786 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 390$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 58

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)



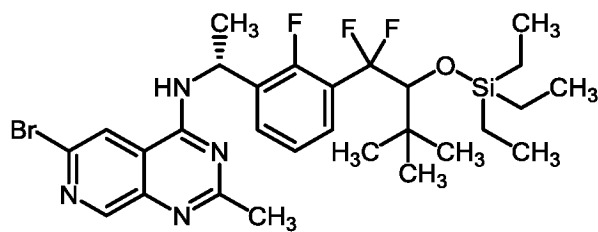
Согласно общей методике 2: (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 56, 702 мг, 1.08 ммоль), 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (286 мг, 1.19 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (394 мг, 1.30 ммоль), Et_3N (380 мкл), DMAP (19.9 мг, 163 мкмоль) в DMF (3.5 мл) приводили к указанному в названии соединению (399 мг, 60 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 611 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.382 (0.45), 0.399 (0.83), 0.419 (2.32), 0.434 (2.46), 0.440 (2.56), 0.453 (2.53), 0.459 (1.07), 0.473 (1.14), 0.491 (0.45), 0.814 (11.81), 0.820 (10.17), 0.831 (1.20), 0.839 (16.00), 0.847 (1.16), 0.859 (5.87), 1.154 (0.64), 1.172 (1.37), 1.190 (0.71), 1.583 (2.69), 1.600 (2.66), 1.987 (2.29), 2.331 (0.66), 2.388 (9.60), 2.518 (2.97), 2.523 (2.15), 2.673 (0.65), 4.017 (0.69), 4.035 (0.62), 4.047 (0.55), 5.746 (0.42), 5.763 (0.64), 5.782 (0.40), 7.261 (0.52), 7.280 (1.12), 7.299 (0.66), 7.446 (0.58), 7.676 (0.58), 8.670 (2.35), 8.809 (2.60), 8.847 (0.71), 8.865 (0.69).

Промежуточное соединение 59

6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)



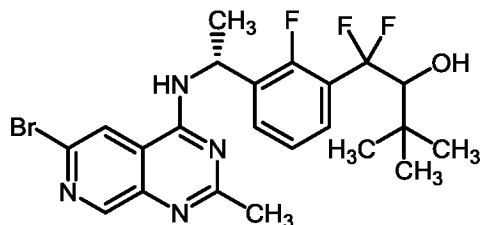
Согласно общей методике **2**: (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 57, 786 мг, 1.47 ммоль), 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (388 мг, 1.62 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (534 мг, 1.76 ммоль), Et_3N (510 мкл), DMAР (26.9 мг, 220 мкмоль) в DMF (5.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (683 мг, 76 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 611 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.323 (0.62), 0.342 (0.86), 0.360 (2.06), 0.369 (0.83), 0.380 (2.24), 0.389 (2.16), 0.400 (1.00), 0.409 (2.27), 0.428 (1.19), 0.447 (0.71), 0.795 (7.39), 0.807 (1.10), 0.815 (16.00), 0.824 (1.10), 0.835 (6.59), 0.850 (11.81), 1.154 (0.73), 1.172 (1.60), 1.190 (0.83), 1.591 (2.84), 1.609 (2.81), 1.987 (2.97), 2.361 (9.68), 2.518 (2.34), 2.523 (1.67), 4.017 (0.68), 4.035 (0.96), 4.072 (0.56), 5.630 (0.45), 5.648 (0.69), 5.666 (0.44), 7.237 (0.56), 7.256 (1.21), 7.275 (0.71), 7.432 (0.62), 7.641 (0.61), 8.699 (2.47), 8.802 (2.82), 8.915 (0.73), 8.933 (0.71).

Промежуточное соединение 60

1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 1)



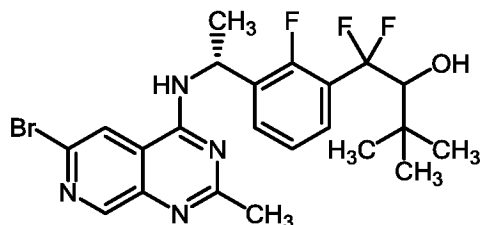
Согласно общей методике **3**: 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 58, 197 мг, 322 мкмоль) и TFA (500 мкл) в DCM (3.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (162 мг, колич.).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.35$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.928 (16.00), 1.154 (1.39), 1.172 (3.14), 1.190 (1.63), 1.572 (3.80), 1.590 (3.78), 1.987 (5.39), 2.382 (0.46), 2.411 (13.54), 2.518 (2.04), 2.523 (1.45), 4.017 (1.23), 4.035 (1.23), 4.053 (0.40), 5.537 (1.83), 5.556 (1.82), 5.749 (0.61), 5.759 (6.90), 5.767 (0.94), 5.784 (0.58), 7.219 (0.68), 7.238 (1.51), 7.258 (0.88), 7.383 (0.52), 7.400 (0.83), 7.416 (0.40), 7.605 (0.45), 7.621 (0.80), 7.638 (0.41), 8.681 (3.21), 8.683 (3.31), 8.811 (3.75), 8.850 (0.98), 8.869 (0.96).

Промежуточное соединение 61

1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 2)



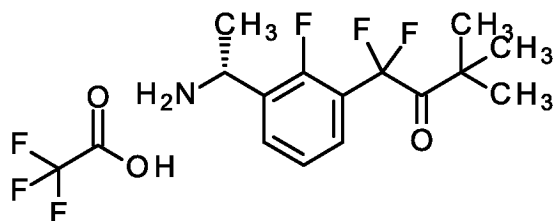
Согласно общей методике **3**: 6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3,3-диметил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 59, 340 мг, 556 мкмоль) и TFA (860 мкл) в DCM (5.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (285 мг, колич.).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.934 (10.60), 1.154 (1.12), 1.172 (2.25), 1.189 (1.06), 1.583 (2.52), 1.600 (2.50), 1.987 (3.85), 2.084 (16.00), 2.382 (8.95), 2.518 (0.89), 2.523 (0.62), 4.016 (0.79), 4.034 (0.76), 5.570 (1.00), 5.589 (0.99), 5.737 (0.56), 5.759 (1.82), 7.203 (0.46), 7.222 (1.01), 7.241 (0.60), 7.398 (0.55), 7.591 (0.53), 8.672 (2.13), 8.805 (2.45), 8.860 (0.61), 8.878 (0.59).

Промежуточное соединение 62

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он
трифторуксусная кислота (1/1)

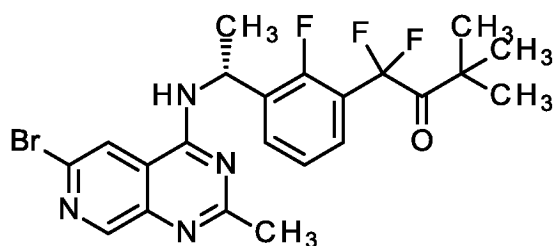


Согласно общей методике **3**: трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-3,3-диметил-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил}карбамат (Промежуточное соединение 50, 200 мг, 536 мкмоль), TFA (410 мкл, 5.4 ммоль) в DCM (4 мл) приводили к указанному в названии соединению (284 мг).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 274$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 63

1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он



Согласно общей методике **2**: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (Промежуточное соединение 32, 141 мг, 589 мкмоль), 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-

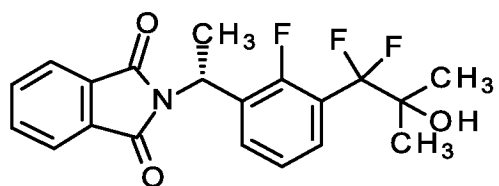
фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 62, 284 мг, 535 мкмоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (195 мг, 642 мкмоль), Et₃N (220 мкл, 1.6 ммоль), DMAP (13.1 мг, 107 мкмоль) и дополнительный DIPEA (370 мкл, 2.1 ммоль) в DMF (3 мл) приводили к указанному в названии соединению (217 мг, 74 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 144.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (d, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 5.60 - 5.72 (m, 1 H), 2.52 - 2.54 (m, 2 H), 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 1.58 (d, 3 H), 1.15 - 1.28 (m, 9 H), 0.73 (s, 1 H)

Промежуточное соединение 64

2-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



К раствору 1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол хлороводорода (1/1) (500 мг, 1.76 ммоль), Et₃N (980 мкл, 7.0 ммоль) и DMAP (10.8 мг, 0.088 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 2-бензофуран-1,3-дион (313 мг, 2.11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и затем нагревали до 70 °С всю ночь. Затем As₂O (170 мкл, 1.8 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь нагревали до 70 °С в течение 3 дней. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии приводили к указанному в названии соединению (584 мг, 88 % выход).

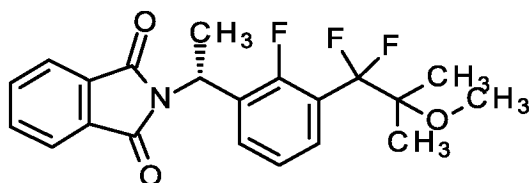
LC-MS (Способ 2): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.101 (7.88), 1.151 (7.99), 1.172 (2.27), 1.190 (1.14), 1.786 (6.84), 1.804 (6.76), 1.987 (3.89), 2.518 (2.26), 2.523 (1.58), 4.017 (0.90), 4.035 (0.89), 5.311 (9.06), 5.658 (0.42), 5.677 (1.47), 5.694 (1.44), 5.713 (0.41), 5.759 (1.22), 7.280 (0.84),

7.299 (2.09), 7.319 (1.40), 7.365 (0.86), 7.369 (0.98), 7.386 (1.33), 7.402 (0.61), 7.406 (0.57), 7.742 (0.72), 7.759 (1.30), 7.775 (0.66), 7.839 (1.58), 7.848 (16.00), 7.851 (8.12), 7.856 (1.47).

Промежуточное соединение 65

2-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



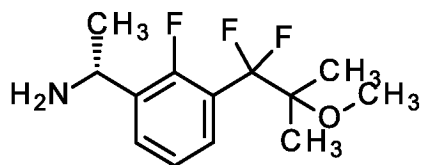
К раствору 2-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]-этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (Промежуточное соединение 64, 580 мг, 1.54 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaH (61.5 мг, 60 % чистота, 1.54 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Йодметан (190 мкл, 3.1 ммоль) добавляли и реакцию перемешивали в течение 1 ч. Еще йодметан (190 мкл, 3.1 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в DCM, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии приводили к указанному в названии соединению (443 мг, 74 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 392 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.151 (7.38), 1.177 (7.28), 1.190 (0.91), 1.784 (6.43), 1.802 (6.39), 1.987 (1.73), 2.074 (1.51), 2.518 (5.25), 2.523 (3.51), 2.678 (0.40), 3.078 (16.00), 4.017 (0.41), 5.673 (1.28), 5.691 (1.25), 5.759 (2.25), 7.283 (0.72), 7.303 (1.86), 7.322 (1.29), 7.357 (0.80), 7.362 (0.95), 7.379 (1.20), 7.395 (0.55), 7.399 (0.50), 7.747 (0.61), 7.764 (1.13), 7.780 (0.58), 7.838 (1.39), 7.847 (13.01), 7.849 (12.83), 7.851 (7.10), 7.857 (1.46).

Промежуточное соединение 66

(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этан-1-амин



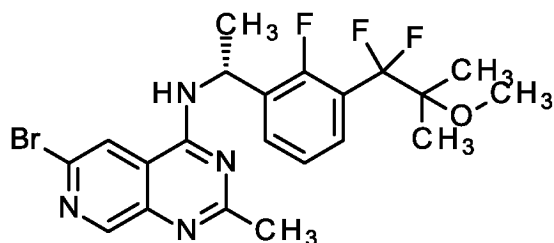
К раствору 2-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (Промежуточное соединение 65, 440 мг, 1.12 ммоль) в EtOH (5.5 мл) и THF (5.5 мл) добавляли гидразингидрат (550 мкл, 11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Полученную суспензию отфильтровывали и остаток промывали с EtOH/DCM. Остаток растворяли в DCM/H₂O и органическую фазу промывали насыщенным водным солевым раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и объединяли с концентрированным фильтратом. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии приводили к указанному в названии соединению (270 мг, 92 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 262 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.225 (15.13), 1.240 (15.59), 2.332 (0.42), 2.518 (1.96), 2.523 (1.37), 2.673 (0.41), 3.185 (16.00), 4.242 (0.44), 4.258 (1.39), 4.275 (1.37), 4.291 (0.43), 7.214 (0.53), 7.233 (1.74), 7.251 (2.39), 7.255 (2.00), 7.265 (1.15), 7.270 (1.36), 7.285 (0.55), 7.290 (0.42), 7.688 (0.53), 7.694 (0.62), 7.705 (1.02), 7.711 (1.05), 7.723 (0.56), 7.728 (0.56).

Промежуточное соединение 67

6-бром-N-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



Согласно общей методике 2: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (Промежуточное соединение 32, 205 мг, 854 мкмоль), (1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этан-1-амин (Промежуточное соединение 66, 268 мг, 1.02 ммоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (284 мг, 939 мкмоль), Et₃N (360

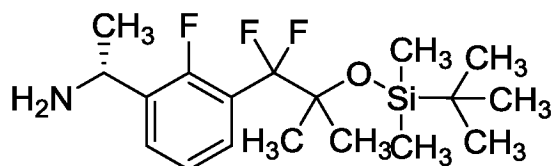
мкл, 2.6 ммоль), DMAP (20.9 мг, 171 мкмоль) в DMF (3.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (285 мг, 69 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.171 (0.71), 1.247 (5.99), 1.255 (6.17), 1.572 (4.29), 1.589 (4.32), 1.987 (0.99), 2.332 (0.46), 2.370 (16.00), 2.518 (2.44), 2.523 (1.71), 2.673 (0.47), 3.174 (12.80), 3.349 (0.96), 5.704 (0.65), 5.722 (1.03), 5.740 (0.65), 7.202 (0.60), 7.221 (1.45), 7.240 (0.97), 7.291 (0.58), 7.295 (0.68), 7.312 (0.91), 7.328 (0.44), 7.590 (0.50), 7.606 (0.87), 7.622 (0.45), 8.678 (3.74), 8.805 (4.39), 8.877 (1.04), 8.895 (1.00).

Промежуточное соединение 68

(1R)-1-[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифтор-2-метилпропил)-2-фторфенил]-этан-1-амин



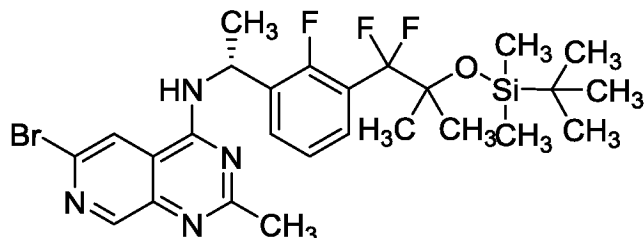
1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол хлороводород (1/1) (2.00 г, 7.05 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (40 мл) и охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере аргона. Лутидин (5.7 мл) добавляли и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. трет-бутил(диметил)силил трифторметансульфонат (6.5 мл, 28 ммоль) добавляли по каплям и смеси позволяли медленно нагреться до комнатной температуры за всю ночь. Насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли и смесь перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли и сушили. Растворитель выпаривали при повышенной температуре. Тoluол добавляли и растворитель снова выпаривали. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в названии соединения (2.07 г, 81% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.65$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 363$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.013 (0.48), 0.766 (1.23), 0.773 (16.00), 0.780 (0.95), 0.839 (1.21), 1.222 (2.07), 1.238 (2.05), 1.316 (3.78), 2.518 (0.79), 2.523 (0.53), 7.229 (0.50), 7.248 (0.42).

Промежуточное соединение 69

6-бром-N-{(1R)-1-[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифтор-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



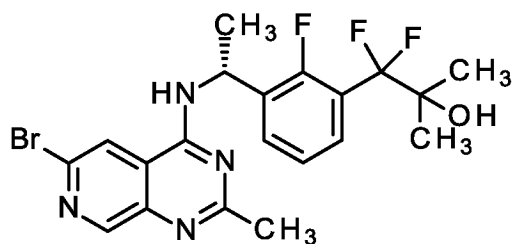
6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (Промежуточное соединение 32, 200 мг, 833 мкмоль) и (1R)-1-[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифтор-2-метилпропил)-2-фторфенил]-этан-1-амин (Промежуточное соединение 68, 452 мг, 1.25 ммоль) растворяли в DMF (6.4 мл). PyVor (564 мг, 1.08 ммоль) добавляли, а затем DBU (500 мкл, 3.3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одной ночи. Этилацетат добавляли. Органическую фазу промывали водой (два раза) и солевым раствором и затем сушили. Растворитель выпаривали. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в названии соединения (330 мг, 68% выход)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.79$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 586$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.804 (1.02), 0.811 (16.00), 0.819 (0.90), 1.249 (0.87), 1.267 (1.83), 1.285 (0.89), 1.434 (2.40), 1.668 (1.48), 1.685 (1.48), 2.083 (3.06), 2.455 (5.25), 2.614 (0.63), 2.618 (0.44), 4.112 (0.67), 4.130 (0.65), 7.310 (0.51), 8.771 (1.25), 8.773 (1.27), 8.897 (1.48).

Промежуточное соединение 70

1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



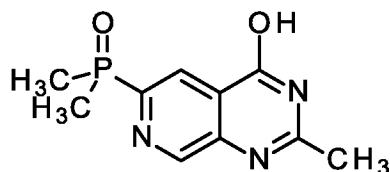
6-бром-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)-этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 69, 400 мг, 685 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (6 мл) при комнатной температуре. Триэтилсилан (11 мкл, 69 мкмоль) добавляли, а затем трифторуксусную кислоту (790 мкл, 10 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одной ночи. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в названии соединения (340 мг, 106% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 471$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.201 (9.34), 1.221 (9.52), 1.599 (6.66), 1.616 (6.61), 2.442 (16.00), 2.518 (6.01), 2.523 (3.93), 3.165 (6.91), 4.016 (0.42), 4.035 (0.41), 5.759 (8.13), 5.770 (1.06), 5.788 (1.58), 5.806 (1.01), 7.228 (1.02), 7.247 (2.42), 7.266 (1.56), 7.331 (1.09), 7.348 (1.57), 7.363 (0.73), 7.614 (0.88), 7.631 (1.55), 7.646 (0.78), 8.744 (4.93), 8.845 (6.52).

Промежуточное соединение 71

6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



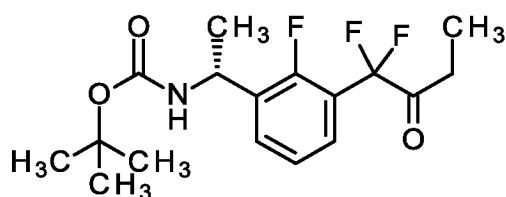
6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (Промежуточное соединение 32, 5.00 г, 25.6 ммоль) и тетраакс (4.68 г, 5.11 ммоль) растворяли в ацетонитриле (130 мл). Триэтиламин (12 мл, 89 ммоль) добавляли, а затем диметил-лямбда⁵-фосфанон (2.00 г, 25.6 ммоль). Смесь нагревали до 90 °С в течение 48 часов. Образованные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали с МТВЕ с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества бледно-серого цвета (6.68 г, 82% чистота, 90% выход)

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.50$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 238 [M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.103 (3.14), 1.675 (15.74), 1.708 (16.00), 2.075 (0.76), 2.426 (14.14), 2.518 (2.02), 2.523 (1.48), 3.073 (1.07), 8.385 (1.83), 8.388 (1.88), 8.400 (1.88), 8.402 (1.79), 9.108 (3.17).

Промежуточное соединение 72

трет-бутил $\{(1R)$ -1-[3-(1,1-дифтор-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил}карбамат

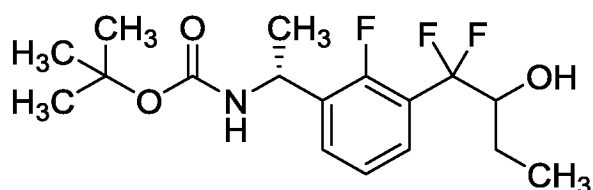


Трет-бутил $\{(1R)$ -1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамат (Промежуточное соединение 31, 501 мг, 1.33 ммоль) растворяли в THF (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор этилмагния бромида (1.2 мл, 3.2 М, 4.0 ммоль) добавляли медленно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Насыщенный водный раствор NH_4Cl добавляли. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили и растворитель выпаривали с получением указанного в названии соединения в виде масла желтого цвета (440 мг, 96% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 363 [M+NH_4]^+$

Промежуточное соединение 74

трет-бутил $\{(1R)$ -1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидроксибутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (смесь диастереомеров)



трет-бутил $\{(1R)-1-[3-(1,1\text{-дифтор-2-оксобутил})-2\text{-фторфенил}]\text{этил}\}$ карбамат (2.76 г, 7.99 ммоль) растворяли в этаноле (31 мл). Атмосферу заменяли на аргон и смесь охлаждали до 0 °С. Боргидрид натрия (453 мг, 12.0 ммоль) добавляли порционно. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. Смесь добавляли к полунасыщенному водному раствору NH_4Cl и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили и растворитель выпаривали с получением бесцветного масла. Указанное в названии соединение очищали посредством разделения ВЭЖХ с получением бесцветного масла (1.09 г, 39% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Два диастереомера Промежуточного соединения 72 разделяли посредством хиральной ВЭЖХ.

Аналитический способ:

Устройство: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Колонка: Chiralpak IG 3мкм 100x4.6мм; элюент А: CO_2 ; элюент В: метанол + 0.2 об. % водный аммиак (32%); изократный: 7%В; градиент: нет; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100бар; УФ: 262 нм

Препаративный способ: SFC

Устройство: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5мкм 250x30мм; элюент А: CO_2 ; элюент В: метанол; изократный: 7%В; градиент: нет; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150бар; УФ: 262 нм

Промежуточное соединение 73

трет-бутил $[(1R)-1-\{3-[1,1\text{-дифтор-2-гидроксibuтил}]-2\text{-фторфенил}\}\text{этил}]\text{карбамат}$
(диастереомер 1)

Диастереомер 1 Промежуточного соединения 72:

R_t (аналитический способ) = 0.80 мин

Промежуточное соединение 75

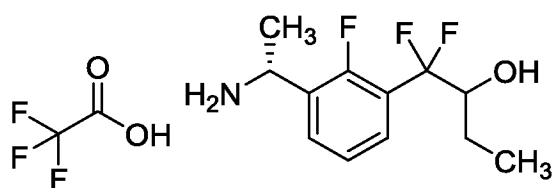
трет-бутил $[(1R)-1-\{3-[1,1\text{-дифтор-2-гидроксibuтил}]-2\text{-фторфенил}\}\text{этил}]\text{карбамат}$
(диастереомер 2)

Диастереомер 2 Промежуточного соединения 72:

Rt (аналитический способ) = 1.17 мин

Промежуточное соединение 76

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 1)

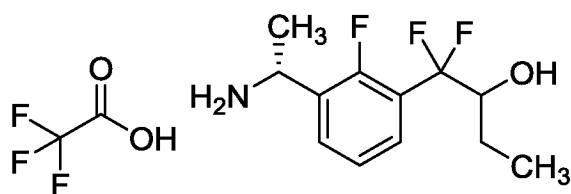


Трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидроксибутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 74, 549 мг, 1.58 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре. Трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали с получением бесцветного масла (615 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 77

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 2)



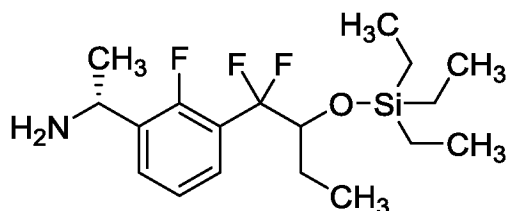
Трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидроксибутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (Промежуточное соединение 75, 692 мг, 1.99 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 часов. Тoluол добавляли к смеси и растворитель выпаривали с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (859 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 248$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 78

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин
(диастереомер 1)

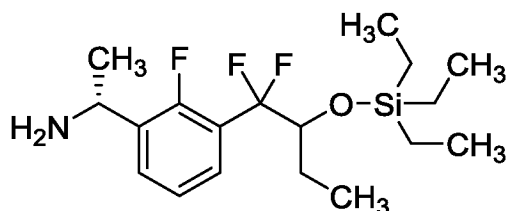


1-{3-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол трифторуксусную кислоту (1/1) (Промежуточное соединение 76, 615 мг, 1.70 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (7.6 мл) и 2,6-лутидин (1.4 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Триэтилсилилтрифторметансульфонат (2.25 г, 8.51 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 6 часов. Насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ добавляли. Фазы разделяли и органическую фазу сушили и растворитель выпаривали. Тoluол добавляли и растворитель снова выпаривали. Эту стадию повторяли. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением гексана/этилацетата (9/1 - 0/10) в качестве элюента. Получали указанное в названии соединение в виде масла бледно-желтого цвета (387 мг, 63% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 362.5$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 79

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин
(диастереомер 2)

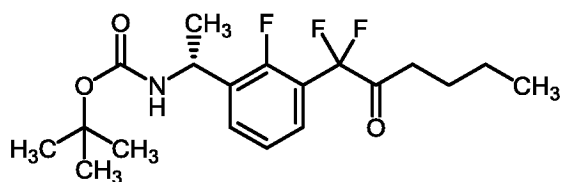


1-{3-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол трифторуксусную кислоту (1/1) (Промежуточное соединение 77, 859 мг, 2.38 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (11 мл). 2,6-Лутидин (1.9 мл) добавляли. Триэтилсилилтрифторметансульфонат (3.14 г, 11.9 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 6 часов. Насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли и смесь перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли и сушили. Растворитель выпаривали. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали. Стадию снова повторяли. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением гексана/этилацетата (9/1 - 0/10) в качестве элюента. Указанное в названии соединение получали в виде масла бледно-желтого цвета (466 мг, 54% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.63$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 362.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 80

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксогексил)-2-фторфенил]этил}карбамат



н-Бутиллитий (1.6 мл, 2.5 М, 4.0 ммоль) разбавляли в THF (4 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до -78 °С и перемешивали в течение 15 минут. Трет-бутил [(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамат (Промежуточное соединение 31, 500 мг, 1.33 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли к этому раствору. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа и затем медленно позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Насыщенный водный раствор NH_4Cl добавляли по каплям. Смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили и растворитель выпаривали. Указанное в названии соединение очищали

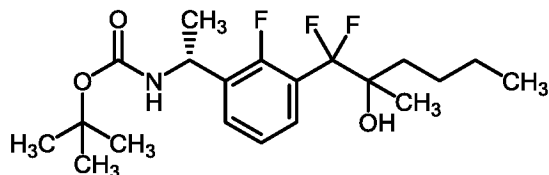
посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле. Получали указанное в названии соединение (300 мг, 60% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.72$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 490$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.818 (5.29), 0.836 (13.01), 0.854 (6.33), 1.154 (0.98), 1.212 (0.67), 1.230 (1.83), 1.248 (2.89), 1.253 (1.78), 1.265 (8.18), 1.282 (7.11), 1.305 (0.92), 1.349 (16.00), 1.488 (0.69), 1.505 (1.88), 1.525 (2.29), 1.543 (1.66), 1.560 (0.50), 2.073 (0.65), 2.327 (0.63), 2.331 (0.45), 2.518 (2.99), 2.523 (1.95), 2.669 (0.63), 2.673 (0.45), 2.784 (1.93), 2.801 (3.60), 2.819 (1.77), 4.841 (0.51), 4.859 (0.69), 4.876 (0.47), 7.355 (0.79), 7.374 (1.80), 7.394 (1.12), 7.534 (0.96), 7.551 (1.56), 7.571 (1.07), 7.578 (0.95), 7.595 (1.42), 7.610 (1.61), 7.628 (0.74).

Промежуточное соединение 81

трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилгексил]-2-фторфенил}этил]карбамат (смесь диастереомеров)



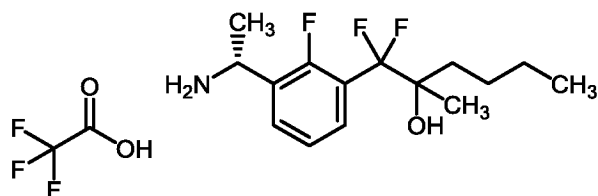
Трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксогексил)-2-фторфенил]этил} карбамат (Промежуточное соединение 80, 297 мг, 795 мкмоль) растворяли в THF (12 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0 °С. Раствор метилмагния бромид (700 мкл, 3.4 М, 2.4 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0 С в течение 30 минут и затем медленно позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали до 0 °С и насыщенный водный раствор NH_4Cl добавляли медленно. Смесь экстрагировали этилацетатом два раза. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили и растворитель выпаривали. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле. Получали указанное в названии соединение (278 мг, 90% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 407$ $[M+H]+NH_3^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.834 (1.53), 0.841 (1.59), 0.852 (4.39), 0.859 (2.93), 0.869 (2.28), 0.876 (1.42), 1.116 (3.42), 1.132 (3.59), 1.154 (0.68), 1.172 (1.35), 1.190 (1.01), 1.232 (1.31), 1.250 (1.90), 1.267 (5.23), 1.284 (4.60), 1.359 (16.00), 1.421 (0.51), 1.461 (0.92), 1.482 (0.74), 1.987 (1.03), 2.518 (2.06), 2.523 (1.39), 4.879 (0.48), 4.897 (0.65), 4.915 (0.44), 5.176 (3.63), 5.185 (2.26), 5.758 (5.62), 7.220 (0.60), 7.239 (1.59), 7.258 (1.29), 7.284 (0.93), 7.299 (1.19), 7.316 (0.51), 7.465 (0.69), 7.480 (1.21), 7.497 (0.65), 7.528 (0.50), 7.538 (0.62), 7.547 (0.60), 7.558 (0.52).

Промежуточное соединение 82

трифторуксусная кислота/(2RS)-1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ол (1/1) (смесь диастереомеров)

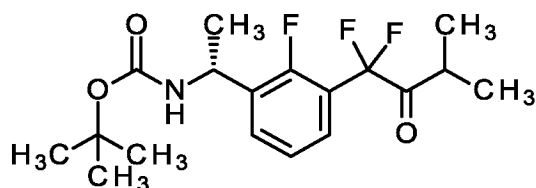


трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилгексил]-2-фторфенил}этил]карбамат (50.0 мг, 128 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Трифторуксусную кислоту (99 мкл, 1.3 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Толуол добавляли и растворитель выпаривали. Толуол добавляли снова и растворитель выпаривали с получением указанного в названии соединения (64.0 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESI $_{\text{pos}}$): $m/z = 290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 83

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-3-метил-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил}карбамат



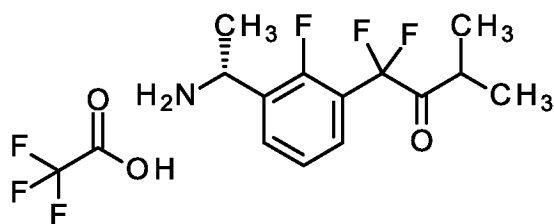
Согласно общей методике **4**: трет-бутил [(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамат (Промежуточное соединение 31, 2.76 г, 7.34 ммоль) и хлорида(пропан-2-ил)магний (11 мл, 2.0 М, 22 ммоль) подвергали реакции в течение 5 ч с получением указанного в названии соединения (773 мг, 29 % выход) в виде масла.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.38$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 358.5$ (M-H)⁻.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1.14 - 1.63 (m, 22 H), 3.20 - 3.38 (m, 1 H), 4.81 - 5.07 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 1 H).

Промежуточное соединение 84

трифторуксусная кислота/1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он (1/1)

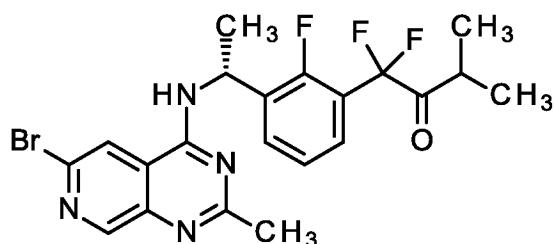


Согласно общей методике **3**: трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-3-метил-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил}карбамат (Промежуточное соединение 83, 288 мг, 801 мкмоль) и TFA (620 мкл, 8.0 ммоль) приводили к указанному в названии соединению в виде масла (312 мг, колич.), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESI_{pos}): $m/z = 260.4$ [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 85

1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он

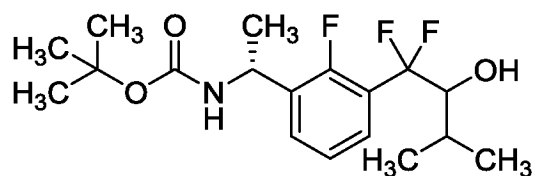


Согласно общей методике **2**: 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (204 мг, 852 мкмоль), трифторуксусная кислота/1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он (1/1) (289 мг, 774 мкмоль), 2,4,6-три(пропан-2-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (281 мг, 929 мкмоль), DMAP (18.9 мг, 155 мкмоль) и дополнительно DIPEA (540 мкл, 3.1 ммоль) в DMF (3.0 мл) приводили к указанному в названии соединению (259.0 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета после очистки посредством колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.38$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481.5, 483.4 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 86

трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3-метилбутил]-2-фторфенил}этил]карбамат (диастереомер 1)



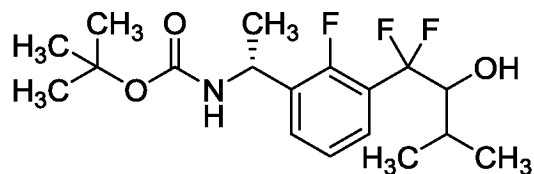
трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-3-метил-2-оксобутил)-2-фторфенил]этил}карбамат (Промежуточное соединение 85, 5.96 г, 16.6 ммоль) растворяли в этаноле (65 мл). Атмосферу заменяли на аргон и смесь охлаждали до 0 °С. NaBH₄ (942 мг, 24.9 ммоль) добавляли порционно. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры. Смесь добавляли к полунасыщенному водному раствору NH₄Cl и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили и растворитель выпаривали с получением бесцветного масла. Указанное в названии соединение очищали посредством разделения ВЭЖХ с получением бесцветного масла (3.37 г, 56 % выход).

Два диастереомера разделяли посредством хиральной ВЭЖХ. Диастереомер 1 получали в виде первого элюируемого изомера.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.28$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 379.6 [M+NH_4]^+$

Промежуточное соединение 87

трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3-метилбутил]-2-фторфенил}этил]карбамат
(диастереомер 2)

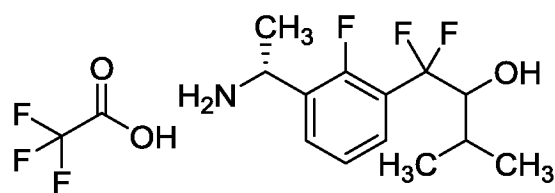


После разделения двух диастереомеров Промежуточного соединения 86, диастереомер 2 получали в виде второго элюируемого изомера.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 379.6$ $[M+NH_4]^+$

Промежуточное соединение 88

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 1)

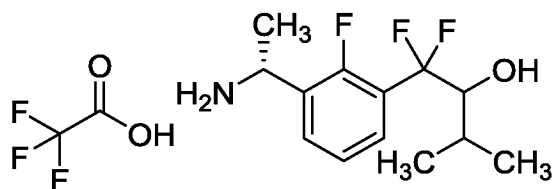


Трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3-метилбутил]-2-фторфенил}этил]-карбамат (Промежуточное соединение 86, 286 мг, 791 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре. Трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали с получением указанного в названии соединения в виде бесцветного масла (295 мг, 99% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 262.6$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 89

1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (диастереомер 2)

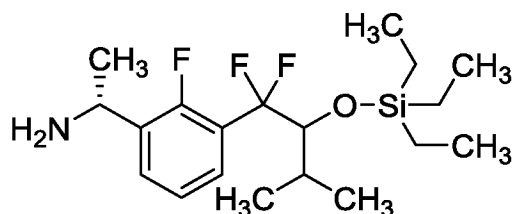


трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси-3-метилбутил]-2-фторфенил}этил]-карбамат (Промежуточное соединение 87, 297 мг, 822 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре. Трифторуксусную кислоту (2.0 мл, 26 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 3 часов. Тoluол добавляли и растворитель выпаривали с получением бесцветного масла (339 мг), которое применяли без последующей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 262.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 90

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3-метил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин (диастереомер 1)

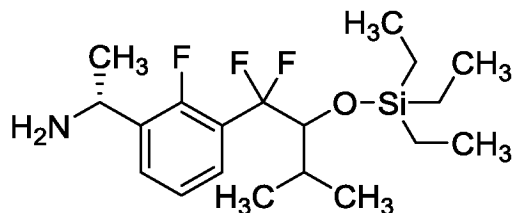


1-{3-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол трифторуксусная кислота (1/1) (Промежуточное соединение 88, 295 мг, 786 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3.5 мл) и 2,6-лутидин (0.64 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Триэтилсилилтрифторметансульфонат (1.04 г, 3.93 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 6 часов. Насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли. Фазы отделяли и органическую фазу сушили и растворитель выпаривали. Тoluол добавляли и растворитель снова выпаривали. Эту стадию повторяли. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением гексана/этилацетата (9/1 - 0/10) в качестве элюента. Получали указанное в названии соединение в виде масла бледно-желтого цвета (197 мг, 67% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.73$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376.9$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 91

(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-3-метил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил}-2-фторфенил)этан-1-амин
(диастереомер 2)

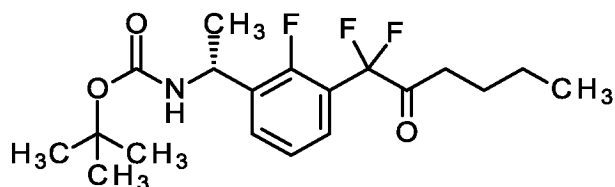


1-{3-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол / трифторуксусную кислоту (1/1) (Промежуточное соединение 89, 339 мг, 903 мкмоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл) и Лутидин (0.74 мл) добавляли. Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. триэтилсилилтрифторметансульфонат (1.19 г, 4.52 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 6 часов. Насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ добавляли. Фазы разделяли и органическую фазу сушили и растворитель выпаривали. Толуол добавляли и растворитель снова выпаривали. Эту стадию повторяли. Указанное в названии соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с применением гексана/этилацетата (9/1 - 0/10) в качестве элюента. Указанное в названии соединение получали в виде масла бледно-желтого цвета (201 мг, 59% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.72$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376.8$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 92

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксогексил)-2-фторфенил]этил}карбамат



К раствору трет-бутил [(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}-2-фторфенил)этил]карбамата (500 мг, 1.33 ммоль) в THF (8.0 мл) по каплям добавляли бутиллитий (1.6 мл, 2.5 М, 4.0 ммоль) при -78 °С. Реакцию перемешивали в течение 1 ч

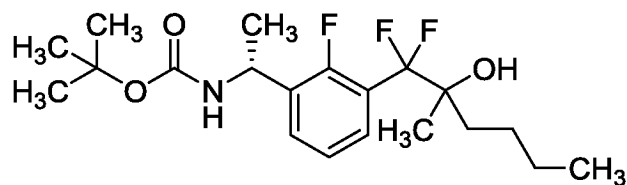
при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и позволяли нагреться до комнатной температуры всю ночь. Реакцию гасили путем добавления водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали дважды этилацетатом, органические фазы промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (300 мг, 95 % чистота, 60 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.72$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 490$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.818 (5.29), 0.836 (13.01), 0.854 (6.33), 1.154 (0.98), 1.212 (0.67), 1.230 (1.83), 1.248 (2.89), 1.253 (1.78), 1.265 (8.18), 1.282 (7.11), 1.305 (0.92), 1.349 (16.00), 1.488 (0.69), 1.505 (1.88), 1.525 (2.29), 1.543 (1.66), 1.560 (0.50), 2.073 (0.65), 2.327 (0.63), 2.331 (0.45), 2.518 (2.99), 2.523 (1.95), 2.669 (0.63), 2.673 (0.45), 2.784 (1.93), 2.801 (3.60), 2.819 (1.77), 4.841 (0.51), 4.859 (0.69), 4.876 (0.47), 7.355 (0.79), 7.374 (1.80), 7.394 (1.12), 7.534 (0.96), 7.551 (1.56), 7.571 (1.07), 7.578 (0.95), 7.595 (1.42), 7.610 (1.61), 7.628 (0.74).

Промежуточное соединение 93

трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилгексил]-2-фторфенил}этил]карбамат (смесь диастереомеров)



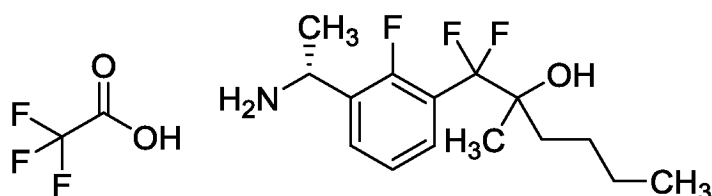
К раствору трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-оксогексил)-2-фторфенил]этил}карбамата (Промежуточное соединение 92, 297 мг, 795 мкмоль) в THF (8.0 мл) по каплям добавляли бромидо(метил)магний (700 мкл, 3.4 М, 2.4 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакцию перемешивали в течение 30 мин при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и позволяли нагреться до комнатной температуры всю ночь. Реакцию охлаждали снова до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и гасили путем добавления водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали дважды этилацетатом, органические фазы промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (300 мг, 95 % чистота, 60 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 407 [M+H]^+ + NH_3^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.834 (1.53), 0.841 (1.59), 0.852 (4.39), 0.859 (2.93), 0.869 (2.28), 0.876 (1.42), 1.116 (3.42), 1.132 (3.59), 1.154 (0.68), 1.172 (1.35), 1.190 (1.01), 1.232 (1.31), 1.250 (1.90), 1.267 (5.23), 1.284 (4.60), 1.359 (16.00), 1.421 (0.51), 1.461 (0.92), 1.482 (0.74), 1.987 (1.03), 2.518 (2.06), 2.523 (1.39), 4.879 (0.48), 4.897 (0.65), 4.915 (0.44), 5.176 (3.63), 5.185 (2.26), 5.758 (5.62), 7.220 (0.60), 7.239 (1.59), 7.258 (1.29), 7.284 (0.93), 7.299 (1.19), 7.316 (0.51), 7.465 (0.69), 7.480 (1.21), 7.497 (0.65), 7.528 (0.50), 7.538 (0.62), 7.547 (0.60), 7.558 (0.52).

Промежуточное соединение 94

соль трифторуксусной кислоты (2RS)-1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ола (1/1) (смесь диастереомеров)

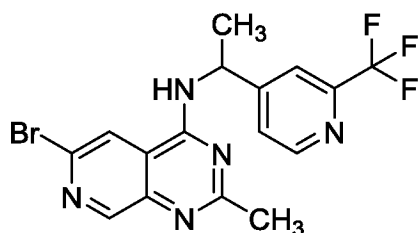


К раствору трет-бутил [(1R)-1-{3-[(2RS)-1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилгексил]-2-фторфенил}этил]карбамата (Промежуточное соединение 93, 50.0 мг, 128 мкмоль) в дихлорметане (1.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (99 мкл, 1.3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. К смеси затем дважды добавляли толуол и смесь концентрировали. Неочищенный продукт применяли.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 290 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 95

6-бром-2-метил-N-{(1RS)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Рацемат)



С применением общего способа 1, начиная с (1R)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этан-1-амина (310 мг, 1.63 ммоль) и 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 32, 587 мг, 2.45 ммоль), получали указанное в названии соединение 469 мг (95 % чистота, 66 % выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.151 (0.63), 1.169 (1.23), 1.187 (0.59), 1.609 (5.87), 1.627 (5.96), 1.985 (2.66), 2.381 (16.00), 2.518 (1.00), 2.522 (0.67), 4.014 (0.55), 4.032 (0.54), 5.556 (0.67), 5.574 (1.04), 5.591 (0.68), 7.747 (1.29), 7.760 (1.33), 7.984 (2.58), 8.622 (3.74), 8.692 (2.07), 8.704 (1.99), 8.819 (3.71), 8.889 (1.04), 8.906 (1.02).

Промежуточное соединение 96

6-бром-2-метил-N-{(1S*)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Энантиомер 1)

Энантиомеры Промежуточного соединения 95 разделяли посредством хиральной ВЭЖХ:

Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3мкм, 100x4.6; элюент А: гексан + 0.1 об. %

диэтиламин; элюент В: этанол; изократный: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мкм, 250x50; элюент А: гексан + 0.1 об. %

диэтиламин; элюент В: этанол; изократный: 80%A+20%B; поток: 90 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

R_t (аналитический способ) Энантиомер 1: 1.66 мин

Промежуточное соединение 97

6-бром-2-метил-N-{(1R*)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Энантиомер 2)

Энантиомеры Промежуточного соединения 95 разделяли посредством хиральной ВЭЖХ:

Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3мкм, 100x4.6;
элюент А: гексан + 0.1 об. %

диэтиламин; элюент В: этанол; изократный: 80%А+20%В; поток: 1.4 мл/мин; температура:
25°C; УФ: 280 нм

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SC 10мкм, 250x50;
элюент А: гексан + 0.1 об. %

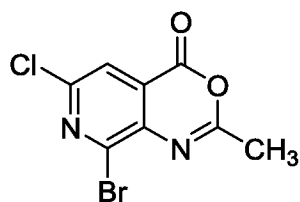
диэтиламин; элюент В: этанол; изократный: 80%А+20%В; поток: 90 мл/мин; температура:
25°C; УФ: 280 нм

R_t (аналитический способ) Энантиомер 1: 2.59 мин

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.082 (0.49), 1.258 (0.70), 1.609 (4.88), 1.627 (4.92),
2.382 (16.00), 2.518 (1.19), 2.523 (0.83), 5.557 (0.65), 5.575 (1.01), 5.592 (0.65), 7.748 (1.05),
7.761 (1.08), 7.985 (2.13), 8.623 (3.57), 8.692 (1.69), 8.705 (1.63), 8.823 (4.02), 8.889 (1.00),
8.907 (0.97).

Промежуточное соединение 98

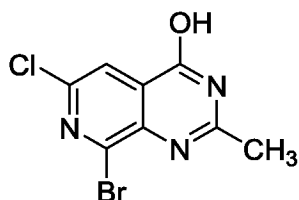
8-бром-6-хлор-2-метил-4Н-пиридо[3,4-d][1,3]оксазин-4-он



3-Амино-2-бром-6-хлор-4-пиридинкарбоновую кислоту (CAS 1073182-69-0, 67 г, 85 % чистота, 226.5 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (700 мл) при комнатной температуре. Реакцию затем нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Промежуточное соединение 99

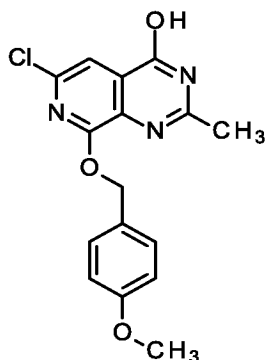
8-бром-6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



Раствор 8-бром-6-хлор-2-метил-4Н-пиридо[3,4-d][1,3]оксазин-4-она (70 г, 79 % чистота, 200.8 ммоль) и аммония ацетат (Промежуточное соединение 98, 61.9 г, 802 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (700 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток добавляли в воду и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь отфильтровывали и концентрировали с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Промежуточное соединение 100

6-хлор-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



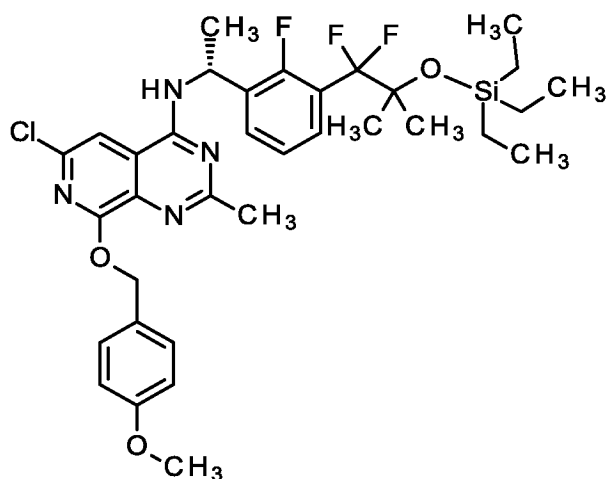
К раствору 8-бром-6-хлор-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 99, 12 г, 91 % чистота, 39.7 ммоль) и (4-метоксифенил)метанола (11.0 г, 79.6 ммоль) в диметилсульфоксиде добавляли гидроксид калия при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, переливали в воду и твердое вещество желтого цвета выпадало в осадок. Смесь отфильтровывали с получением неочищенного твердого вещества. Твердое вещество добавляли к смеси петролейного простого эфира/этилацетата (1:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь отфильтровывали и сушили при пониженном давлении посредством масляного насоса с получением 6-хлор-8-[(4-метоксибензил)окси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола в виде твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество добавляли в ацетонитрил (70 мл) и перекристаллизовывали при 70 °С в течение 30 мин. Смесь отфильтровывали и сушили

при пониженном давлении посредством масляного насоса с получением твердого вещества коричневого цвета (9.10 г, 90 % чистота, 62 % выход).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 330$ [M-H]⁻

Промежуточное соединение 101

6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

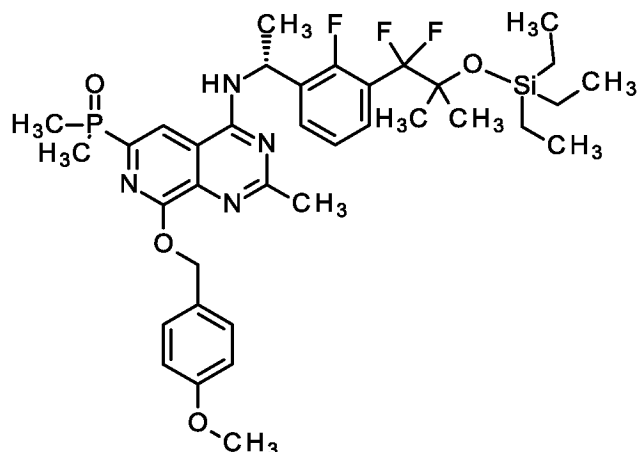


С применением общего способа 1, начиная с (1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этан-1-амин (Промежуточное соединение 48, 783 мг, 2.17 ммоль) и 6-хлор-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 100, 599 мг, 1.80 ммоль), получали указанное в названии соединение в виде масла желтого цвета (590 мг, 48 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.88$ мин; MS (ESI_{pos}): $m/z = 675.6$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 102

N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

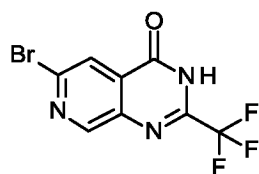


К раствору 6-хлор-N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 101, 300 мг, 444 мкмоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (77.0 мг, 66.6 мкмоль) добавляли, а затем ацетонитрил (5 мл), триэтиламин (220 мкл, 1.6 ммоль) и диметил-лямбда⁵-фосфанон (34.7 мг, 444 мкмоль). Атмосферу заменяли на аргон и флакон запечатывали и нагревали до 90 °С в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (208 мг, 65 % выход) в виде бесцветного масла.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.73$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 717.9 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 103

6-бром-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он

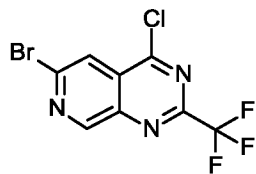


Раствор 5-амино-2-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (640 мг, 2.95 ммоль) и трифторэтанимидамида (583 мг, 85 % чистота, 4.42 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (9.6 мл) перемешивали при 130 °С (возврат флегмы) всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (809 мг, 99 % чистота, 93 % выход) в виде твердого вещества коричневого цвета.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 104

6-бром-4-хлор-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин



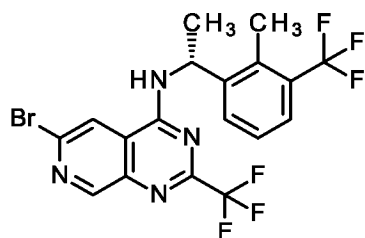
К суспензии 6-бром-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (Промежуточное соединение 103, 314 мг, 1.07 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2.9 мл) добавляли 3 капли DMF тионилхлорида (230 мкл, 3.2 ммоль), последовательно, и смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали, концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (311 мг, 94 % чистота, 88 % выход) в виде масла желтого цвета.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 310.9 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.518 (3.31), 2.523 (2.19), 8.077 (0.65), 8.079 (0.63), 8.188 (15.97), 8.190 (16.00), 9.030 (12.25), 9.032 (12.35), 9.063 (0.46), 9.065 (0.44).

Промежуточное соединение 105

6-бром-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



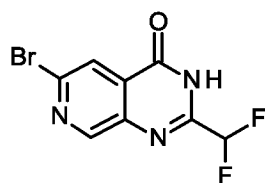
К раствору 6-бром-4-хлор-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидина (Промежуточное соединение 105, 208 мг, 666 мкмоль) в N,N-диметилацетамиде (2.7 мл) последовательно добавляли триэтиламин (240 мкл, 1.7 ммоль) и (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин хлороводород (1/1) (168 мг, 699 мкмоль), и смесь

перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Неочищенную смесь концентрировали и остаток подвергали флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (317 мг, 99 % чистота, 99 % выход) в виде твердого вещества темно-желтого цвета.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.55$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 106

6-бром-2-(дифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он

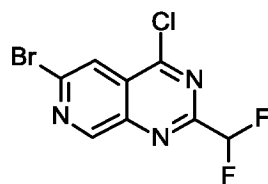


Как описано для промежуточного соединения 103, исходя из 5-амино-2-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (139 мг, 638 мкмоль) и дифторэтанимида гидрохлорида (1/1) (100 мг, 766).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 276$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 107

6-бром-4-хлор-2-(дифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин

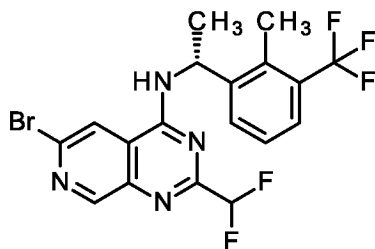


Как описано для Промежуточного соединения 104, начиная с 6-бром-2-(дифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (Промежуточное соединение 106, 114 мг, 413 мкмоль) и тионилхлорид (90 мкл, 1.2 ммоль), получали указанное в названии соединение.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 108

6-бром-2-(дифторметил)-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

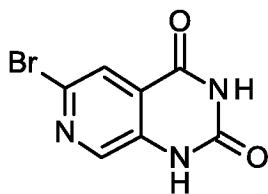


К раствору 6-бром-4-хлор-2-(дифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидина (Промежуточное соединение 107, 113 мг, 384 мкмоль) в N,N-диметилацетамиде (1.5 мл) добавляли триэтиламин (140 мкл, 1000 мкмоль), а затем (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин хлороводород (1/1) (101 мг, 422 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (142 мг, 94 % чистота, 75 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.45$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 109

6-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

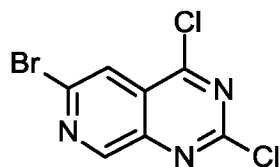


Смесь 5-амино-2-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (488 мг, 2.25 ммоль) и мочевины (540 мг, 8.99 ммоль) перемешивали при 170 °С всю ночь. Затем охлаждали, разбавляли водой и нагревали до возврат флегмы в течение 40 мин. После охлаждения до комнатной температуры указанное в названии соединение частично осаждалось (214 мг, 58 % чистота, 23 % выход) и его собирали посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением другой фракции (365 мг, 82 % чистота, 55 % выход) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 240$ [M-H]⁻

Промежуточное соединение 110

6-бром-2,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин

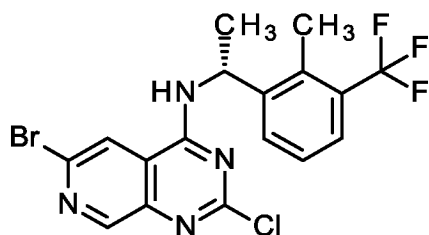


Смесь 6-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Промежуточное соединение 109, 210 мг, 868 мкмоль), фосфорилтрихлорида (2.1 мл, 23 ммоль), и N,N-диизопропилэтиламин (760 мкл, 4.3 ммоль) перемешивали при 100 °С всю ночь. К смеси добавляли ледяную уксусную кислоту, полученную смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESI_{pos}): $m/z = 280$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 111

6-бром-2-хлор-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

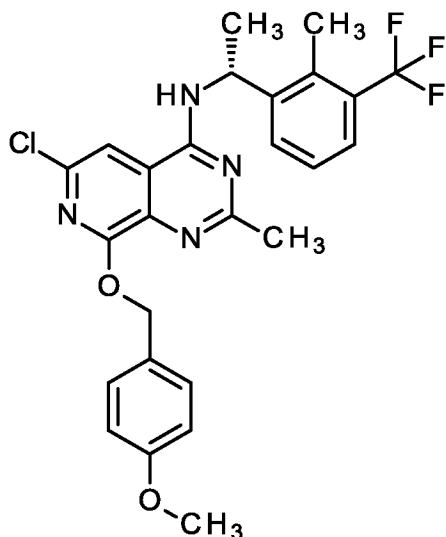


Реакцию проводили как описано для Промежуточного соединения 108, начиная с 6-бром-2,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидина (Промежуточное соединение 110, 120 мг, 430 мкмоль) и (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (96.2 мг, 473 мкмоль). Указанного в названии соединения (120 мг, 94 % чистота, 59 % выход) получали после очистки посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) в виде масла оранжевого цвета.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.49$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 447 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 112

6-хлор-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

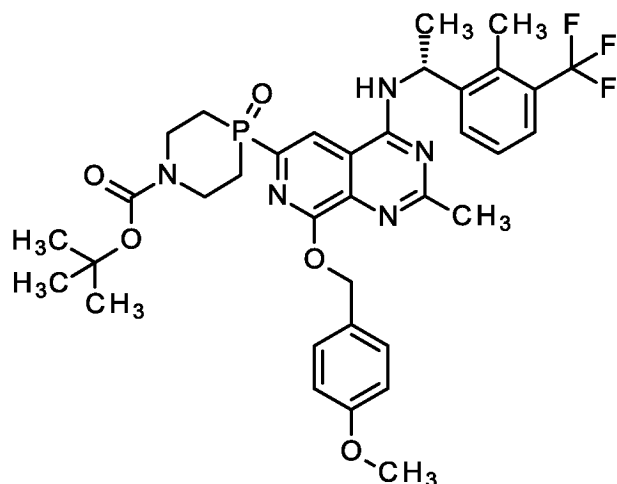


С применением общего способа 1, начиная с 6-хлор-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 116, 1.01 г, 3.05 ммоль) и (1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (744 мг, 3.66 ммоль), получали указанное в названии соединение.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.53$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 517.6 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 113

трет-бутил 4-{8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил}-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

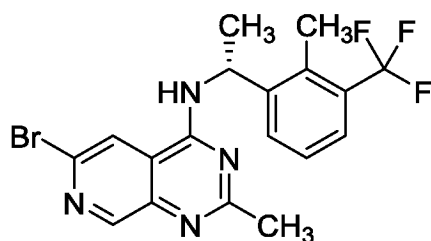


Реакцию проводили как описано для Промежуточного соединения 102, начиная с 6-хлор-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Промежуточное соединение 112, 409 мг, 791 мкмоль) и трет-бутил 4-оксо-1,4λ⁵-азафосфинан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 52, 208 мг, 949 мкмоль) с получением указанного в названии соединения (105 мг, 19 % выход) в виде масла желтого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 701.0$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 117

6-бром-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

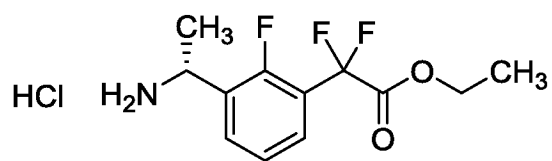


Указанное в названии соединение (28.77 г, 81 % выход) получали, как описано для Промежуточного соединения 22, с применением 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 32, 20 г, 83.3 ммоль).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.40$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 425, 427$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 118

Этил (R)-2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетат хлороводород

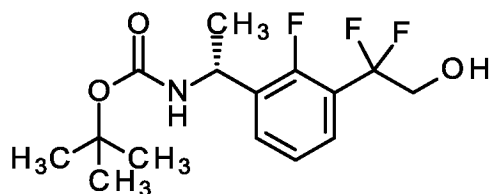


Реакцию проводили как описано для Промежуточного соединения 28, начиная с (R)-этил 2-(3-(1-((тре-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (Промежуточное соединение 30, 4.2 г, 11.62 ммоль), с получением указанного в названии соединения (2.8 г, 95 % чистота, 76 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 262.3$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 130

трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил} карбамат



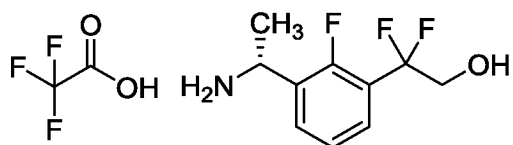
К раствору этил (3-{(1R)-1-[(тре-бутоксикарбонил)амино]этил}-2-фторфенил)(дифтор)ацетата (15.1 г, 41.7 ммоль) в тетрагидрофуране (1.2 ml) добавляли тетрагидроборат натрия (3.31 г, 87.6 ммоль) порционно, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. К смеси добавляли водную соляную кислоту (1 M), до достижения раствором \sim pH6, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь затем экстрагировали этилацетатом, органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: 1.116 (0.42), 1.133 (0.81), 1.151 (0.43), 1.243 (0.69), 1.249 (5.05), 1.261 (0.77), 1.267 (10.29), 1.285 (5.04), 1.429 (10.00), 1.439 (8.97), 1.451 (7.32), 1.468 (5.81), 1.496 (0.41), 1.861 (0.54), 2.054 (16.00), 3.753 (0.45), 4.065 (2.36), 4.102 (4.56), 4.120 (3.70), 4.138 (4.61), 4.155 (1.17), 5.005 (0.87), 7.179 (1.53), 7.198 (3.18), 7.218

(1.84), 7.405 (1.36), 7.423 (1.95), 7.442 (0.95), 7.454 (1.47), 7.458 (1.30), 7.473 (2.13), 7.490 (1.15), 7.495 (1.00).

Промежуточное соединение 131

2-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол трифторуксусная кислота (1/1)

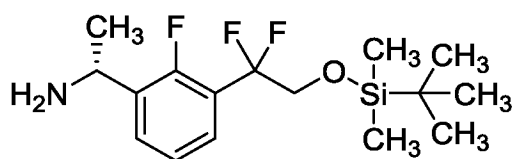


К раствору трет-бутил {(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]-этил}карбамата (Промежуточное соединение 130, 14.3 г, 44.8 ммоль) в дихлорметане (530 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (52 мл, 670 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и последовательно разбавляли толуолом и концентрировали два раза с получением неочищенного указанного в названии соединения (17.6 г, 91 % чистота, количественно), которое применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 220 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 132

(1R)-1-[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этан-1-амин



К раствору 2-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол/трифторуксусной кислоты (1/1) (Промежуточное соединение 131, 17.6 г, 91 % чистота, 48.1 ммоль) в дихлорметане (270 мл) при 0 °С добавляли 2,6-диметилпиридин (39 мл), а затем трет-бутил(диметил)силил трифторметансульфонат (44 мл, 190 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, органическую фазу отделяли, сушили с применением сульфата натрия, и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид

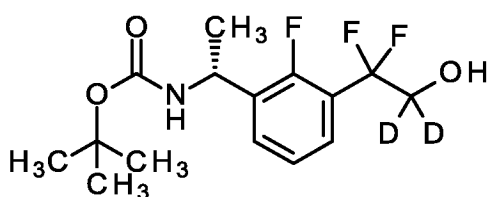
кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (9.09 г, 60 % выход) в виде масла желтого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.50$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: -0.008 (3.80), 0.787 (0.44), 0.791 (0.79), 0.799 (16.00), 0.806 (0.60), 1.414 (1.58), 1.430 (1.56), 4.108 (0.68), 4.111 (0.66).

Промежуточное соединение 133

трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси(2H_2)этил]-2-фторфенил}этил]карбамат

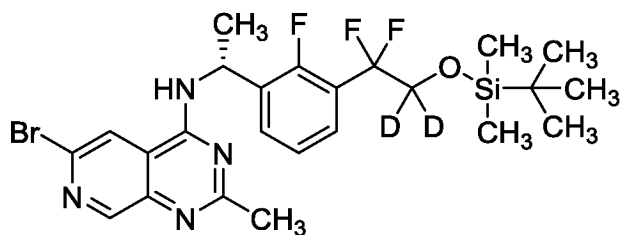


Реакцию проводили, как описано для промежуточного соединения 141, с использованием тетрадейтериобората натрия (982 мг, 23,5 ммоль) с получением указанного в названии соединения (2,79 г, выход 92%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 339.4$ $[M+H_2O+H]^+$

Промежуточное соединение 134

6-бром-N-[(1R)-1-{3-[2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифтор(2H_2)этил]-2-фторфенил}этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



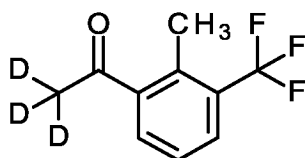
Промежуточное соединение 134 получали в две стадии, как описано для изотопомерного промежуточного соединения 117, исходя из дейтерированного промежуточного соединения 133. Указанное в названии соединение получали в виде желтого твердого вещества (741 мг, выход 66%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 557.5$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm -0.14 - -0.07 (m, 6 H) 0.68 (s, 9 H) 1.55 - 1.64 (m, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 5.64 - 5.80 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 1 H) 8.64 - 8.68 (m, 1 H) 8.79 - 8.81 (m, 1 H) 8.84 - 8.90 (m, 1 H).

Промежуточное соединение 135

1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]⁽²⁾H₃этан-1-он

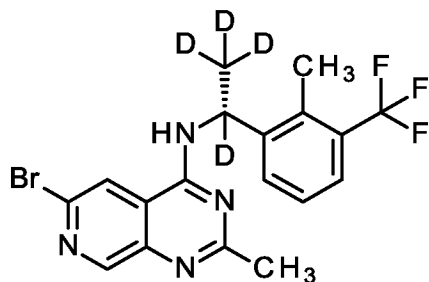


К раствору 1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этан-1-она (2,50 г, 12,4 ммоль) в 1,4-диоксане (19 мл) и оксида дейтерия (19 мл, 1,0 моль) добавляли пирролидин (100 мкл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт (2,37 г, 93 % выход) применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.417 (16.00), 2.421 (15.91), 2.518 (1.50), 2.523 (0.98), 7.499 (1.87), 7.519 (4.13), 7.538 (2.36), 7.817 (4.10), 7.837 (3.58), 7.928 (3.82), 7.948 (3.49).

Промежуточное соединение 136

6-бром-2-метил-N-[(1S)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]⁽²⁾H₄этил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



Указанное в названии соединение получали, как описано для его изотопомерного промежуточного соединения 117, исходя из дейтерированного промежуточного

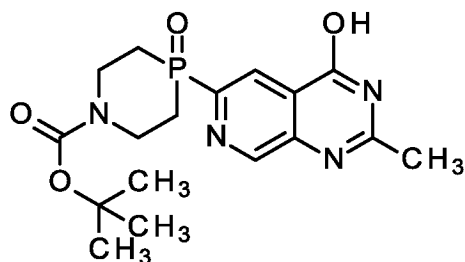
соединения 135, используя известные из литературы процедуры, с получением указанного в названии соединения (143 мг, выход 81%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 429$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.171 (0.66), 1.517 (0.48), 1.986 (1.40), 2.379 (16.00), 2.518 (1.13), 2.523 (0.81), 2.606 (4.93), 7.345 (0.56), 7.364 (1.26), 7.383 (0.73), 7.544 (1.32), 7.561 (1.05), 7.746 (1.18), 7.766 (1.06), 8.649 (3.33), 8.651 (3.52), 8.785 (3.92), 8.787 (4.04), 8.967 (1.85).

Промежуточное соединение 137

трет-бутил 4-(4-гидрокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат



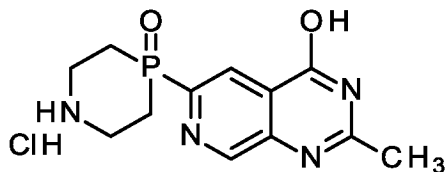
Смесь 6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 32, 5.00 г, 95 % чистота, 19.8 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 52, 4.34 г, 19.8 ммоль), тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (3.62 г, 3.96 ммоль) и триэтиламина (9.7 мл, 69 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали при 90 °С в течение 22 ч. Смесь затем охлаждали, фильтровали, и концентрировали с получением указанного в названии соединения (7.63 г, 86 % чистота, 88 % выход), которое применяли на следующей стадии без очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.58$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 379.5$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.438 (16.00), 2.074 (2.99), 2.432 (5.35), 2.518 (0.81), 2.523 (0.53), 8.434 (0.71), 8.436 (0.73), 8.449 (0.72), 8.451 (0.71), 9.128 (1.42).

Промежуточное соединение 138

4-(4-гидрокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он—
хлороводород (1/1)

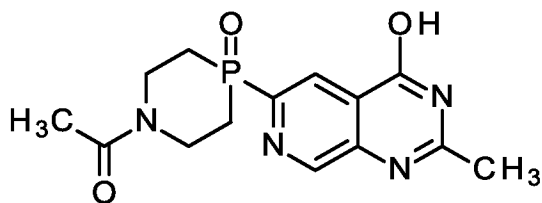


К раствору трет-бутил 4-(4-гидрокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 137, 2.50 г, 86 % чистота, 5.68 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли хлороводород в 1,4-диоксане (4 М в 1,4-диоксане, 15 мл, 85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Смесь концентрировали, и остаток перемешивали в метил-трет-бутиловом простом эфире (50 мл) при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали и собирали твердое вещество с получением указанного в названии соединения (2,34 г, чистота 90%, количественная) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали для следующей реакции без очистки.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 279.5$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 139

1-ацетил-4-(4-гидрокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

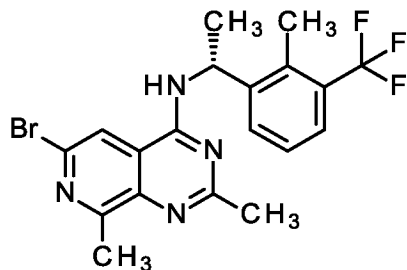


С применением общей методики 7, начиная с 4-(4-гидрокси-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она / хлороводорода (1/1) (Промежуточное соединение 138, 2.34 г, 7.44 ммоль), указанное в названии соединения (3.46 г, 84 % чистота, 122 % выход) получали в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.50$ мин; MS (ESIneg): $m/z = 319.5$ $[M-H]^-$

Промежуточное соединение 140

6-бром-2,8-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



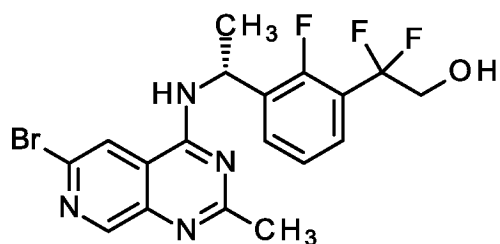
К смеси 6-бром-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Промежуточное соединение 117, 200 мг, 470 мкмоль) в DMSO (3.3 мл) добавляли 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (140 мкл, 940 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь затем разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы разделяли, сушили с применением сульфата натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной TLC (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (170 мг, 82 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.543 (4.55), 1.560 (4.58), 2.327 (0.48), 2.385 (16.00), 2.518 (1.89), 2.523 (1.30), 2.605 (5.15), 2.669 (0.52), 2.702 (11.32), 5.651 (0.67), 5.668 (1.04), 5.686 (0.65), 5.758 (1.26), 7.338 (0.58), 7.357 (1.28), 7.377 (0.74), 7.538 (1.38), 7.555 (1.11), 7.736 (1.23), 7.755 (1.10), 8.472 (3.27), 8.857 (1.05), 8.874 (1.00).

Промежуточное соединение 141

2-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-ол



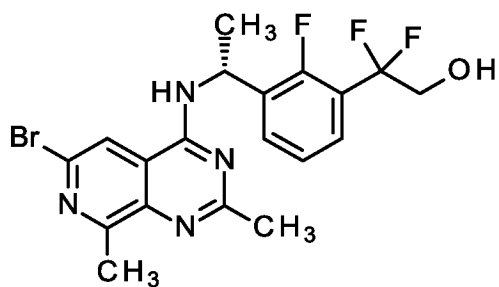
К раствору 6-бром-N-{(1R)-1-[3-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 131, 300 мг, 540 мкмоль) в дихлорметане (2.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (620 мкл, 8.1 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь затем разбавляли толуолом и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage® Sfar Амино, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (208 мг, 87 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 441 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.153 (1.80), 1.171 (3.55), 1.189 (1.70), 1.586 (4.91), 1.603 (4.85), 1.986 (6.51), 2.332 (0.41), 2.395 (16.00), 2.518 (2.20), 2.523 (1.49), 3.358 (1.84), 3.372 (0.44), 3.888 (0.48), 3.903 (0.53), 3.924 (0.95), 3.939 (0.98), 3.960 (0.48), 3.974 (0.45), 3.998 (0.50), 4.016 (1.48), 4.034 (1.47), 4.052 (0.48), 5.706 (0.66), 5.722 (1.62), 5.727 (1.17), 5.737 (0.77), 5.745 (1.26), 5.756 (0.78), 5.763 (0.75), 7.241 (0.83), 7.261 (1.87), 7.280 (1.08), 7.411 (0.68), 7.428 (1.09), 7.444 (0.53), 7.630 (0.59), 7.648 (1.06), 7.665 (0.53), 8.665 (4.08), 8.805 (4.52), 8.868 (1.23), 8.886 (1.17).

Промежуточное соединение 142

2-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-ол



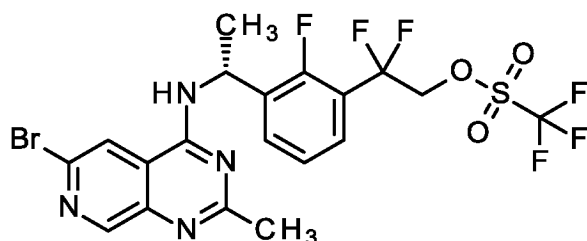
Реакцию проводили, как описано для Промежуточного соединения 140, начиная с 2-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (Промежуточное соединение 141, 200 мг, 453 мкмоль). Продукт (208 мг, количественно) применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 455 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (0.96), 1.171 (2.06), 1.189 (1.00), 1.577 (4.34), 1.594 (4.37), 1.986 (3.33), 2.402 (16.00), 2.518 (2.69), 2.523 (2.11), 2.718 (11.43), 3.359 (1.74), 3.385 (0.49), 3.886 (0.48), 3.901 (0.52), 3.922 (0.94), 3.938 (1.00), 3.957 (0.45), 3.974 (0.45), 4.016 (0.68), 4.034 (0.64), 5.704 (1.16), 5.720 (3.01), 5.736 (2.02), 5.756 (2.21), 7.234 (0.76), 7.254 (1.69), 7.273 (0.98), 7.404 (0.59), 7.422 (0.93), 7.438 (0.47), 7.613 (0.52), 7.630 (0.91), 7.646 (0.46), 8.481 (3.26), 8.756 (1.11), 8.774 (1.06).

Промежуточное соединение 143

2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил трифторметансульфонат



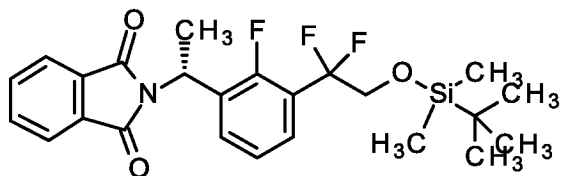
К раствору 2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтан-1-ола (Промежуточное соединение 141, 757 мг, 1.72 ммоль) в дихлорметане (8.5 мл) добавляли при 0 °С триэтиламин (960 мкл, 6.9 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты ангидрид (410 мкл, 2.4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Еще трифторметансульфоновой кислоты ангидрид (145 мкл) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь затем разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали водой, и органические фазы разделяли, фильтровали посредством разделительной воронки и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (577 мг, 80 % чистота, 47 % выход)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.43$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 573.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (5.16), 1.172 (10.62), 1.189 (5.94), 1.206 (0.47), 1.580 (0.54), 1.597 (3.00), 1.614 (2.64), 1.986 (16.00), 2.370 (1.69), 2.381 (8.60), 2.518 (1.73), 2.523 (1.19), 3.999 (1.27), 4.016 (3.86), 4.034 (3.80), 4.052 (1.21), 5.366 (0.54), 5.404 (0.52), 5.700 (0.44), 5.717 (0.64), 5.735 (0.41), 7.325 (0.52), 7.344 (1.06), 7.364 (0.60), 7.503 (0.67), 7.523 (0.57), 7.731 (0.43), 7.748 (0.57), 8.664 (2.61), 8.809 (3.33), 8.897 (0.61), 8.913 (0.59).

Промежуточное соединение 144

2-((1R)-1-[3-(2-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



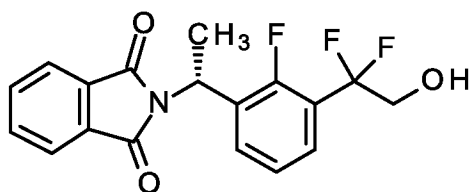
К раствору ((1R)-1-[3-(2-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]-этан-1-мина (Промежуточное соединение 132, 750 мг, 2.25 ммоль), триэтиламин (940 мкл, 6.7 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (54 мг, 0.45 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 2-бензофуран-1,3-дион (400 мг, 2.70 ммоль), и смесь перемешивали при 80 °С всю ночь. Затем уксусный ангидрид (320 мкл, 3.4 ммоль) добавляли, и перемешивание продолжали всю ночь при 80 °С. Смесь охлаждали, и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляли. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили с применением сульфата натрия, и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (833 мг, 80 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.67$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.242 (4.60), -0.173 (4.75), 0.587 (0.83), 0.595 (16.00), 0.602 (0.84), 1.791 (1.45), 1.809 (1.44), 2.518 (0.72), 2.523 (0.49), 4.042 (0.40), 7.347 (0.47), 7.842 (6.00).

Промежуточное соединение 145

2-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



К раствору 2-((1R)-1-[3-(2-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]-этил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (Промежуточное соединение 144, 830 мг, 1.79 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2.8 мл) и смесь

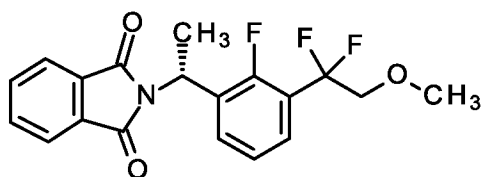
перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали, разбавляли дихлорметаном (2 мл), и перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь затем разбавляли толуолом, концентрировали, и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (472 мг, 75 % выход).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 350$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.791 (9.26), 1.809 (9.13), 2.518 (2.54), 2.523 (1.80), 3.811 (0.72), 3.821 (0.77), 3.847 (1.44), 3.858 (1.45), 3.883 (0.74), 3.893 (0.70), 5.658 (1.80), 5.674 (1.09), 5.693 (1.92), 5.711 (1.85), 5.729 (0.53), 5.758 (2.00), 7.316 (1.30), 7.335 (2.94), 7.355 (1.73), 7.472 (0.96), 7.476 (1.09), 7.493 (1.75), 7.509 (0.84), 7.512 (0.79), 7.792 (0.93), 7.809 (1.71), 7.827 (1.36), 7.829 (1.47), 7.837 (0.79), 7.842 (2.05), 7.851 (15.68), 7.853 (16.00), 7.857 (6.30), 7.862 (2.01), 7.866 (0.76), 7.872 (0.45), 7.875 (0.63), 7.877 (0.52).

Промежуточное соединение 146

2-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



К раствору 2-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (Промежуточное соединение 145, 470 мг, 1.35 ммоль) в DMF (8.0 мл) добавляли гидрид натрия (108 мг, 60 % чистота, 2.69 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем йодметан (420 мкл, 6.7 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Еще йодметан (420 мкл, 6.7 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали всю ночь. Смесь затем концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (386 мг, 79 % выход).

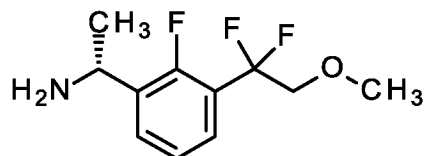
LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.31$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.789 (5.17), 1.807 (5.22), 2.518 (2.09), 2.523 (1.40), 3.272 (16.00), 3.865 (1.14), 3.900 (2.03), 3.935 (0.99), 5.696 (1.03), 5.714 (1.01), 5.758 (1.19), 7.331 (0.71), 7.350 (1.61), 7.370 (0.95), 7.493 (0.60), 7.511 (0.97), 7.526 (0.47), 7.530 (0.44),

7.808 (0.52), 7.826 (1.23), 7.828 (1.11), 7.837 (0.52), 7.842 (1.47), 7.851 (9.53), 7.852 (9.56), 7.856 (3.87), 7.861 (1.16).

Промежуточное соединение 147

(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этан-1-амин



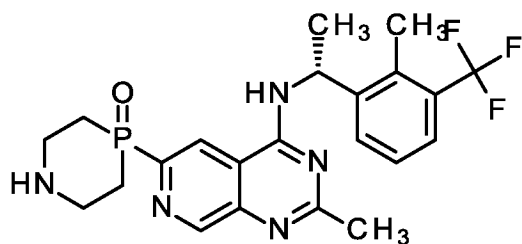
К раствору 2-{{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (Промежуточное соединение 146, 384 мг, 1.06 ммоль) в THF (5.0 мл) и этаноле (5.0 мл) добавляли гидразингидрат (510 мкл, 11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали этанолом. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и воде, органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (231 мг, выход 94%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 234$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.037 (0.43), 1.045 (0.86), 1.064 (0.45), 1.236 (16.00), 1.253 (15.56), 1.717 (1.32), 1.725 (0.44), 1.914 (0.50), 2.024 (1.31), 2.225 (0.42), 2.518 (3.20), 2.523 (2.21), 3.350 (1.22), 3.908 (3.02), 3.911 (2.99), 3.944 (6.20), 3.946 (5.96), 3.979 (2.95), 3.982 (2.86), 4.258 (0.86), 4.274 (2.69), 4.291 (2.65), 4.308 (0.83), 7.263 (1.66), 7.282 (4.00), 7.301 (2.53), 7.372 (1.44), 7.377 (1.60), 7.391 (2.23), 7.395 (2.31), 7.410 (1.11), 7.414 (1.06), 7.741 (1.22), 7.758 (2.18), 7.775 (1.10), 7.778 (1.07).

Промежуточное соединение 148

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



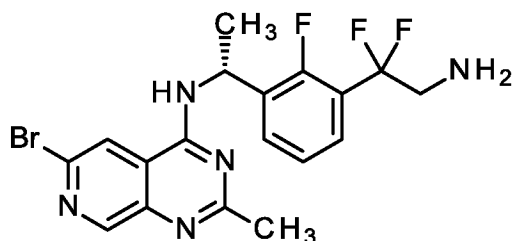
4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он хлороводород (1/1) (Промежуточное соединение 164, 1.20 г, 81 % чистота, 1.94 ммоль) очищали посредством флэш-хроматографии (SNAP NH 55 г, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения 831 мг (92 % выход) в виде свободного основания.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.572 (5.11), 1.590 (5.12), 1.753 (0.44), 1.795 (0.87), 1.835 (0.49), 2.256 (0.52), 2.270 (0.76), 2.280 (1.01), 2.292 (0.81), 2.304 (1.02), 2.318 (0.98), 2.323 (1.13), 2.327 (1.47), 2.331 (1.14), 2.336 (0.76), 2.416 (16.00), 2.518 (4.05), 2.523 (2.72), 2.622 (6.51), 2.665 (0.73), 2.669 (0.99), 2.673 (0.69), 3.008 (0.56), 3.023 (0.89), 3.034 (0.76), 3.056 (0.60), 3.070 (1.11), 3.102 (0.79), 3.110 (0.77), 3.133 (0.72), 3.140 (0.71), 5.701 (0.80), 5.718 (1.24), 5.736 (0.79), 7.346 (0.74), 7.365 (1.60), 7.385 (0.92), 7.542 (1.73), 7.559 (1.40), 7.783 (1.55), 7.802 (1.40), 8.948 (1.84), 8.963 (1.83), 9.091 (4.44), 9.329 (1.32), 9.346 (1.27).

Промежуточное соединение 149

N-((1R)-1-[3-(2-амино-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил)-6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



К раствору аммиака (1.9 мл, 7.0 М в метаноле, 13 ммоль) добавляли раствор 2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (Промежуточное соединение 143, 750 мг, 1.31 ммоль) в ацетонитриле (17 мл) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Смесь

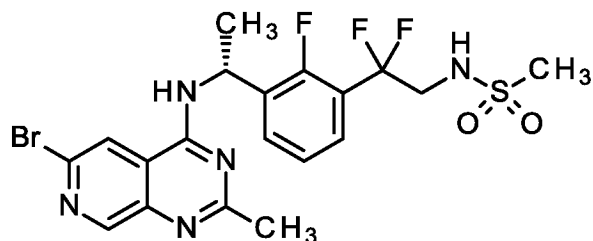
концентрировали, разбавляли дихлорметаном, и промывали водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат, этанол) с получением указанного в названии соединения 300 мг (90 % чистота, 47 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.154 (4.17), 1.172 (8.19), 1.189 (3.89), 1.586 (3.23), 1.603 (3.18), 1.987 (16.00), 2.213 (0.52), 2.393 (10.67), 2.518 (2.96), 2.523 (1.98), 3.186 (0.72), 3.224 (1.39), 3.262 (0.66), 3.999 (1.09), 4.017 (3.32), 4.035 (3.36), 4.053 (1.11), 5.724 (0.50), 5.741 (0.75), 5.759 (0.48), 7.236 (0.59), 7.255 (1.25), 7.275 (0.70), 7.403 (0.44), 7.421 (0.69), 7.635 (0.67), 8.665 (2.63), 8.807 (2.93), 8.865 (0.76), 8.883 (0.73).

Промежуточное соединение 150

N-[2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил]метансульфонамид



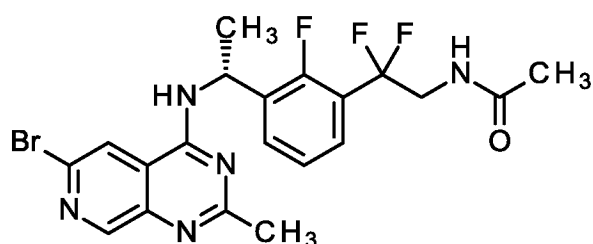
К раствору N-((1R)-1-[3-(2-амино-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил)-6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Промежуточное соединение 149, 150 мг, 341 мкмоль) в 1,2-дихлорэтаноле (3.1 мл) добавляли триэтиламин (240 мкл, 1.7 ммоль) и DMAP (420 мкг, 3.4 мкмоль), а затем метансульфонилхлорид (32 мкл, 410 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным водным раствором сульфата натрия и концентрировали. Неочищенный продукт (158 мг, 85 %)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 518$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.587 (1.92), 1.601 (1.91), 2.398 (5.48), 2.514 (0.66), 2.518 (0.62), 2.522 (0.50), 2.820 (0.56), 2.829 (6.29), 2.976 (0.62), 3.212 (0.44), 3.349 (1.07), 3.403 (0.59), 3.901 (16.00), 5.749 (0.46), 7.284 (0.73), 7.300 (0.41), 7.781 (0.59), 8.671 (1.58), 8.808 (1.20), 8.870 (0.46), 8.884 (0.45).

Промежуточное соединение 151

N-[2-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил]ацетамид



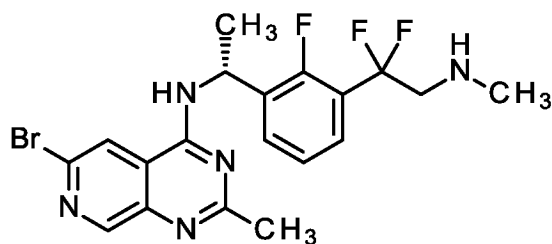
Согласно общей методике 7, начиная с N-{(1R)-1-[3-(2-амино-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил}-6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Промежуточное соединение 149, 150 мг, 341 мкмоль), получали указанное в названии соединение (170 мг, 85 %)

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESI_{pos}): m/z = 482 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.959 (1.07), 1.044 (0.55), 1.058 (0.51), 1.114 (0.47), 1.128 (0.47), 1.157 (0.50), 1.171 (0.73), 1.186 (0.54), 1.229 (0.43), 1.484 (0.42), 1.586 (5.06), 1.600 (4.97), 1.788 (16.00), 1.796 (1.45), 1.905 (3.25), 1.986 (0.79), 2.215 (3.41), 2.218 (0.86), 2.397 (15.68), 2.514 (2.47), 2.518 (2.14), 2.522 (1.70), 3.852 (0.42), 3.869 (0.44), 3.934 (0.44), 5.731 (0.81), 5.746 (1.21), 5.760 (0.80), 7.236 (0.99), 7.252 (1.96), 7.267 (1.14), 7.385 (0.68), 7.399 (1.09), 7.412 (0.55), 7.632 (0.62), 7.646 (1.06), 7.660 (0.55), 8.328 (0.69), 8.340 (1.37), 8.353 (0.68), 8.674 (3.98), 8.806 (4.43), 8.863 (1.04), 8.878 (1.04).

Промежуточное соединение 152

6-бром-N-[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-2-фторфенил}этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



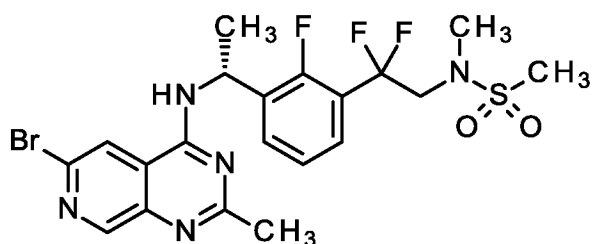
Указанное в названии соединение получали, как описано для Промежуточного соединения 149, начиная с 2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (Промежуточное соединение 143, 570 мг, 994 мкмоль): 290 мг

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.052 (1.00), 1.069 (0.87), 1.153 (3.66), 1.171 (7.33), 1.189 (3.56), 1.582 (5.32), 1.600 (5.27), 1.986 (14.81), 2.249 (12.32), 2.384 (16.00), 2.518 (1.36), 2.523 (0.94), 3.183 (0.73), 3.191 (0.66), 3.221 (1.31), 3.228 (1.32), 3.258 (0.64), 3.266 (0.73), 3.998 (1.08), 4.016 (3.28), 4.034 (3.24), 4.052 (1.04), 5.718 (0.82), 5.736 (1.26), 5.753 (0.80), 7.225 (0.90), 7.244 (1.98), 7.264 (1.18), 7.398 (0.73), 7.416 (1.19), 7.431 (0.58), 7.607 (0.65), 7.624 (1.16), 7.641 (0.59), 8.667 (4.24), 8.804 (4.09), 8.865 (1.24), 8.883 (1.21).

Промежуточное соединение 153

N-[2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил]-N-метилметансульфонамид



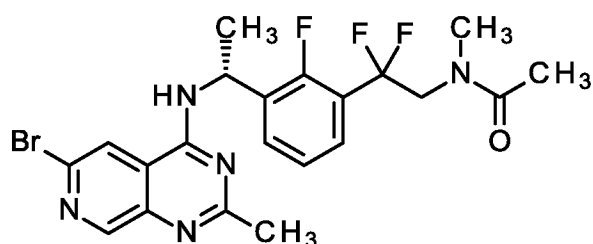
Получали указанное в названии соединение как описано для Промежуточного соединения 150, начиная с 6-бром-N-[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-2-фторфенил}этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Промежуточное соединение 152, 145 мг, 319 мкмоль): 187 мг (95 % чистота, количественно).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 532$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.578 (1.98), 1.596 (1.96), 2.386 (6.74), 2.518 (1.84), 2.523 (1.32), 2.854 (9.21), 2.956 (0.90), 3.350 (0.44), 3.903 (16.00), 5.730 (0.47), 5.758 (0.50), 7.281 (0.79), 7.300 (0.45), 7.454 (0.43), 7.665 (0.43), 8.677 (1.70), 8.810 (1.93), 8.867 (0.52), 8.884 (0.49).

Промежуточное соединение 154

N-[2-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-2,2-дифторэтил]-N-метилацетамид



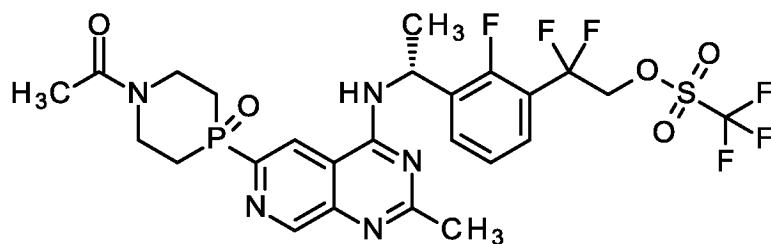
Указанное в названии соединение получали как описано для Промежуточного соединения 151, начиная с 6-бром-N-[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-(метиламино)этил]-2-фторфенил}этил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 152, 145 мг, 319 мкмоль): 130 мг (95 % чистота, 78 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.224 (1.30), 1.241 (4.54), 1.256 (6.01), 1.272 (3.08), 1.582 (4.92), 1.590 (4.51), 1.600 (5.16), 1.608 (4.27), 1.838 (0.55), 1.912 (10.22), 1.924 (15.66), 1.938 (0.41), 2.216 (1.87), 2.337 (0.83), 2.385 (13.71), 2.391 (16.00), 2.518 (9.91), 2.523 (7.14), 2.679 (0.84), 2.838 (7.49), 3.019 (10.10), 3.125 (0.40), 3.136 (0.41), 3.143 (0.44), 4.014 (0.47), 4.056 (0.48), 4.114 (0.52), 4.130 (0.46), 4.153 (0.75), 4.166 (0.81), 4.183 (0.59), 4.206 (0.51), 4.216 (0.72), 4.258 (0.54), 5.710 (1.04), 5.727 (1.59), 5.744 (1.02), 5.759 (2.82), 7.223 (0.80), 7.243 (1.77), 7.262 (1.06), 7.287 (0.68), 7.307 (1.48), 7.326 (0.89), 7.379 (0.64), 7.396 (1.00), 7.412 (0.52), 7.436 (0.56), 7.452 (0.85), 7.469 (0.43), 7.616 (0.56), 7.634 (0.98), 7.649 (0.51), 7.675 (0.48), 7.692 (0.84), 7.710 (0.42), 8.679 (6.80), 8.809 (4.68), 8.812 (4.06), 8.855 (1.12), 8.873 (1.13), 8.893 (1.00), 8.911 (0.92).

Промежуточное соединение 155

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил трифторметансульфонат

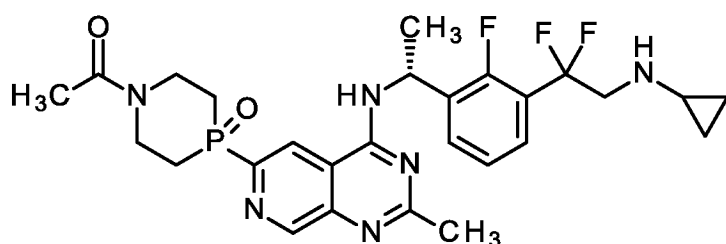


Получали указанное в названии соединение как описано для Промежуточного соединения 143, начиная с 1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Пример 42, 320 мг, 614 мкмоль): 94.0 мг (22 % чистота, 5 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 654$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 156

1-ацетил-4-(4-{{(1R)-1-{3-[2-(циклопропиламино)-1,1-дифторэтил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

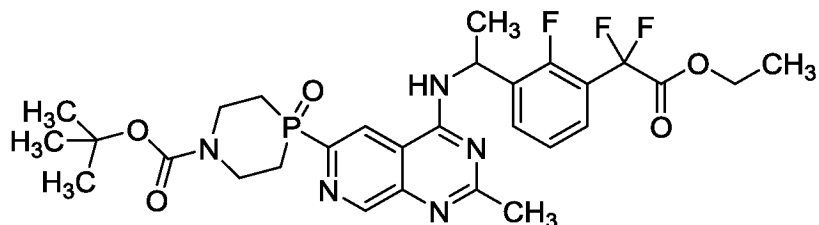


Получали указанное в названии соединение, как описано для Промежуточного соединения 149, начиная с 2-{3-[(1R)-1-{{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (Промежуточное соединение 155, 90.0 мг, 138 мкмоль): 7.00 мг (95 % чистота, 9 % выход)

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 561.6$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 157

трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

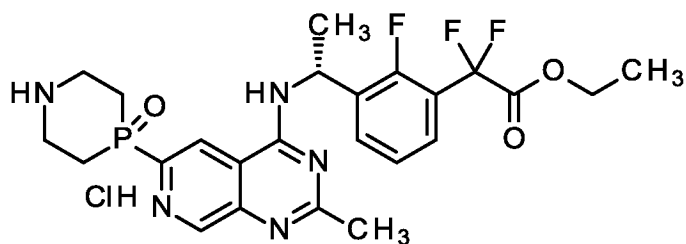


Указанное в названии соединение получали, как описано для Промежуточного соединения 102, начиная с этил (3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 174, 1.68 г, 3.88 ммоль), и трет-бутил 4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат (Промежуточное соединение 52, 850 мг, 3.88 ммоль): 1.45 г (80 % чистота, 48 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 622.5$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 158

этил дифтор{2-фтор-3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]фенил}ацетат хлороводород (1/1)

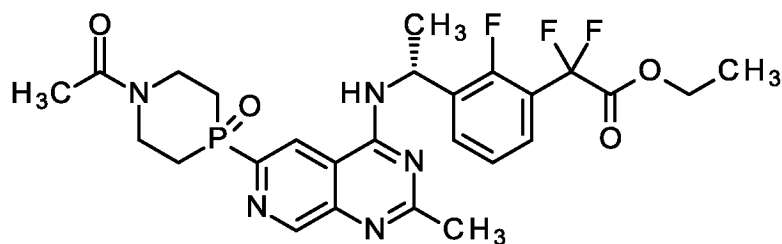


Реакцию проводили как описано для Промежуточного соединения 138, начиная с трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилата.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 522.5$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 159

этил {3-[(1R)-1-[[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетат



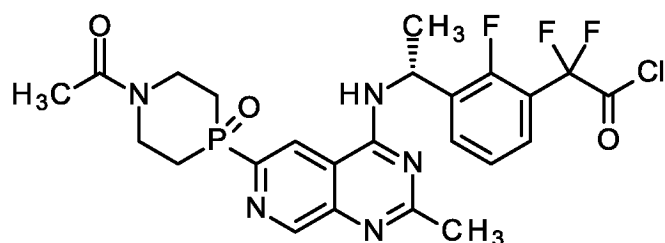
Указанное название соединения получали согласно общей методике 7, начиная с этил дифтор{2-фтор-3-[(1R)-1-[[2-метил-6-(4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}ацетат/хлороводорода (1/1) (Промежуточное соединение 158, 1.34 г, 2.40 ммоль), с получением 622 мг (80 % чистота, 37 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.03$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 564.5$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.034 (0.73), 1.052 (1.52), 1.069 (0.74), 1.085 (1.28), 1.102 (1.28), 1.149 (0.78), 1.170 (3.29), 1.187 (6.72), 1.205 (3.21), 1.605 (3.17), 1.623 (3.13), 2.118 (9.00), 2.323 (0.47), 2.327 (0.51), 2.392 (9.43), 2.518 (1.30), 2.523 (0.95), 3.159 (16.00), 3.172 (14.99), 3.439 (0.43), 3.452 (0.49), 3.895 (0.44), 4.087 (1.27), 4.099 (3.87), 4.113 (3.84), 4.126 (1.23), 4.320 (0.56), 4.323 (0.60), 4.338 (1.53), 4.342 (1.61), 4.347 (0.50), 4.356 (1.55), 4.360 (2.00), 4.373 (0.71), 4.377 (0.48), 5.724 (0.51), 5.741 (0.78), 5.758 (6.79), 6.939 (0.46), 7.326 (0.56), 7.345 (1.21), 7.365 (0.69), 7.565 (0.48), 7.582 (0.80), 7.730 (0.40), 7.749 (0.73), 9.166 (0.71), 9.183 (0.67), 9.260 (1.74), 9.267 (1.56), 9.272 (1.37), 9.297 (0.71).

Промежуточное соединение 160

{3-[(1R)-1-[[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетил хлорид

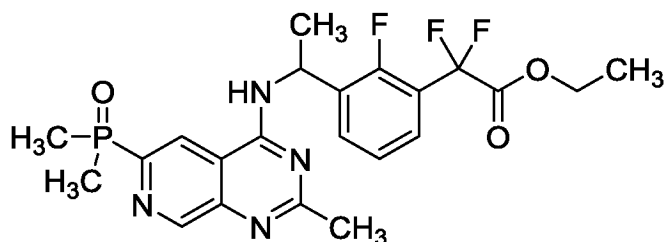


К раствору {3-[(1R)-1-[[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)уксусной кислоты (Пример 43, 133 мг, 248 мкмоль) в дихлорметане (6.9 мл) при 0 °С добавляли этандиоилдихлорид (84 мкл, 990 мкмоль). и DMF (0,38 мкл) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор хлорангидрида непосредственно использовали для следующих реакций.

Промежуточное соединение 161

этил {3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетат

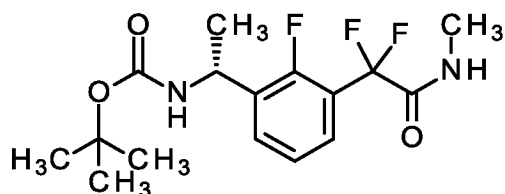


Реакцию проводили согласно общей методике **1**, начиная с 6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (Промежуточное соединение 71, 172 мг, 725 мкмоль) и этил {3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетат/трифторуксусной кислоты (1/1) (Промежуточное соединение 321 мг, 855 мкмоль) с получением указанного в названии соединения (417 мг, количественно).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481.5$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 162

трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-2-фторфенил}этил]-карбамат

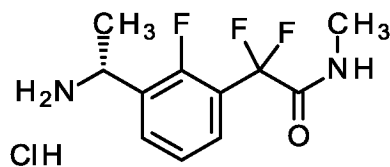


К этил-(3-{(1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-2-фторфенил)(дифтор)ацетату (935 мг, 2,59 ммоль) добавляли метиламин (6,5 мл, 2,0 М в метаноле), 13 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали и остаток суспендировали в трет-бутилметилом эфире. Твердое вещество отфильтровывали и сушили, получая указанное в названии соединение (768 мг, выход 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 364.7$ $[M+NH_4]^+$

Промежуточное соединение 163

2-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид—хлороводород (1/1)

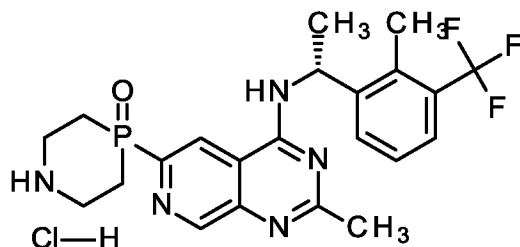


Реакцию проводили, как описано для Промежуточного соединения 138, начиная с трет-бутил [(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-2-фторфенил}этил]карбамата (Промежуточное соединение 162, 768 мг, 2.22 ммоль), с получением указанного в названии соединения (600 мг, 96 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 247$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 164

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он—хлороводород (1/1)

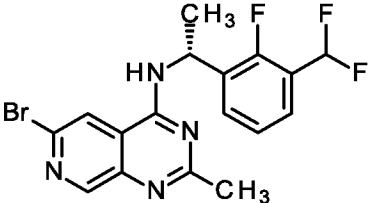


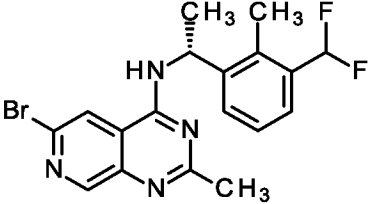
Реакцию проводили, как описано для Промежуточного соединения 138, начиная с трет-бутил 4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 187, 400 мг, 710 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (430 мг, 121 % выход).

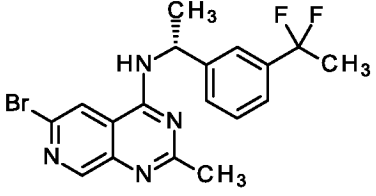
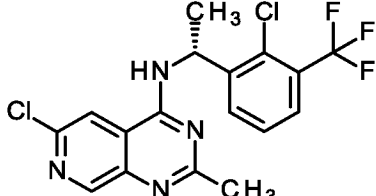
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464.5$ $[M+H]^+$

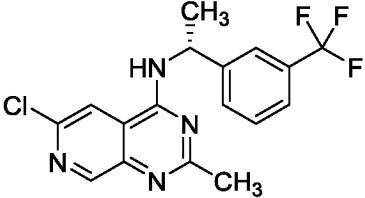
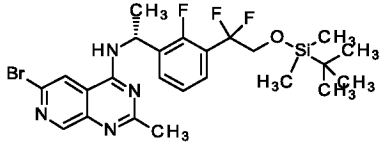
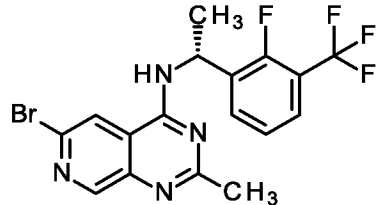
Промежуточные соединения, представленные в **таблице 1**, были получены по **общей методике 2** из соответствующих производных пиримидин-4-ола и соответствующих аминов.

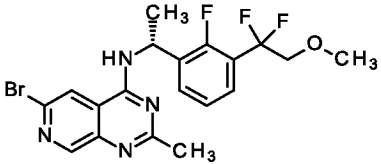
Таблица 1. Промежуточные соединения

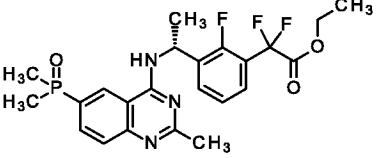
| № | Структура Название по ИЮПАК Аналитические данные | Исходные вещества Выход |
|-----|--|--|
| 165 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(диформетил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.596 (4.78), 1.613 (4.78), 1.986 (0.66), 2.389 (16.00), 2.518 (1.02), 2.523 (0.77), 5.727 (0.70), 5.744 (1.09), 5.761 (0.70), 7.102 (1.07), 7.237 (2.22), 7.280 (0.73), 7.298 (1.61), 7.318 (0.94), 7.373 (0.95), 7.499 (0.54), 7.516 (0.92), 7.533 (0.45), 7.667 (0.49), 7.685 (0.92), 7.703 (0.46), 8.666 (3.67), 8.807 (3.93), 8.875 (1.03), 8.893 (1.01).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 413 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и CAS 1389852-29-2</p> <p>5.20 г (87 % выход)</p> |

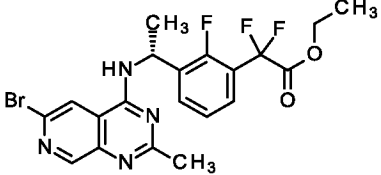
| | | |
|-----|--|--|
| 166 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-метилфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.153 (0.96), 1.171 (2.00), 1.189 (0.96), 1.534 (4.60), 1.551 (4.56), 1.955 (10.11), 1.986 (3.29), 2.397 (15.94), 2.518 (0.73), 2.523 (0.66), 2.781 (9.53), 2.940 (16.00), 4.016 (0.68), 4.034 (0.69), 5.691 (0.67), 5.708 (1.05), 5.726 (0.67), 7.076 (0.86), 7.214 (1.83), 7.282 (0.59), 7.301 (1.43), 7.321 (0.95), 7.351 (0.77), 7.390 (1.39), 7.408 (0.93), 7.632 (1.12), 7.651 (0.98), 8.658 (3.73), 8.783 (4.30), 8.914 (1.03), 8.932 (1.00).</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 408$ $[\text{M}+\text{H}]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и CAS 2230840-56-7</p> <p>1.10 г (81 % выход)</p> |
|-----|--|--|

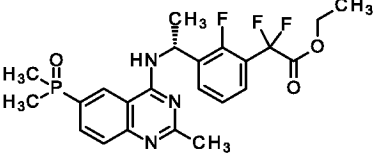
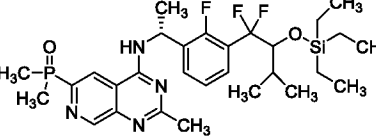
| | | |
|-----|--|---|
| 167 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (4.12), 1.172 (8.62), 1.189 (4.23), 1.591 (4.87), 1.609 (4.85), 1.912 (4.39), 1.959 (8.40), 1.987 (15.25), 2.006 (3.83), 2.331 (0.40), 2.430 (16.00), 2.518 (2.36), 2.523 (1.67), 2.673 (0.40), 3.999 (1.10), 4.016 (3.30), 4.034 (3.21), 4.052 (1.01), 5.579 (0.67), 5.596 (1.00), 5.615 (0.65), 7.434 (2.45), 7.436 (3.49), 7.443 (1.19), 7.451 (1.65), 7.563 (0.93), 7.575 (0.66), 7.578 (0.82), 7.664 (1.89), 8.626 (3.66), 8.798 (4.04), 8.819 (1.07), 8.838 (1.04).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и CAS 2359690-78-9</p> <p>92.0 мг (31 % выход)</p> |
| 168 |  <p>6-хлор-N-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 303 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 2 и CAS 1213555-38-4</p> <p>1.11 г (90 % выход)</p> |

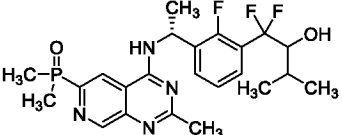
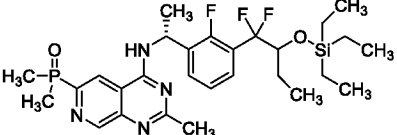
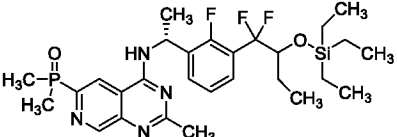
| | | |
|-----|---|--|
| 16 |  <p>6-хлор-2-метил-N-{(1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.67 (m, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 5.43 - 5.68 (m, 1 H) 7.48 - 7.65 (m, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.86 (m, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.81 (s, 2 H)</p> | <p>Промежуточное соединение 2 и CAS 127852-30-6</p> <p>26.0 г (97 % чистота, 47 % выход)</p> |
| 170 |  <p>6-бром-N-{(1R)-1-[3-(2-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [ppm]: -0.079 (4.14), -0.062 (4.05), 0.727 (0.75), 0.735 (16.00), 0.743 (0.67), 1.249 (0.47), 1.266 (0.90), 1.285 (0.45), 1.714 (1.28), 1.731 (1.26), 2.056 (1.73), 2.589 (4.87), 4.112 (0.63), 4.140 (0.44), 5.306 (1.43), 7.186 (0.44), 7.485 (0.41), 7.720 (0.83), 8.948 (0.98).</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 132</p> <p>2.72 г (64 % выход)</p> |
| 171 |  <p>6-бром-N-{(1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и CAS 1079656-93-1</p> <p>442 мг (85 % выход)</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| 172 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.585 (3.87), 1.603 (3.86), 1.715 (0.69), 2.331 (0.57), 2.383 (13.23), 2.518 (3.27), 2.523 (2.20), 2.673 (0.56), 3.331 (16.00), 3.374 (0.54), 3.947 (0.96), 3.982 (1.82), 4.016 (0.89), 5.709 (0.58), 5.726 (0.91), 5.744 (0.59), 7.250 (0.66), 7.270 (1.45), 7.289 (0.84), 7.425 (0.52), 7.443 (0.84), 7.459 (0.41), 7.641 (0.46), 7.659 (0.80), 7.674 (0.40), 8.667 (3.23), 8.807 (3.62), 8.883 (0.93), 8.901 (0.89).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 32 и Промежуточное соединение 147</p> <p>362 мг (97 % выход)</p> |
|-----|---|--|

| | | |
|-----|---|--|
| 173 |  <p>этил {3-[(1R)-1-[[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (2.26), 1.052 (4.77), 1.070 (2.65), 1.087 (16.00), 1.104 (15.81), 1.151 (9.60), 1.158 (1.01), 1.168 (10.19), 1.172 (3.11), 1.190 (4.59), 1.208 (2.16), 1.600 (1.93), 1.617 (1.91), 1.724 (6.51), 1.757 (6.37), 2.323 (0.42), 2.327 (0.59), 2.331 (0.49), 2.346 (5.96), 2.518 (2.34), 2.523 (1.48), 2.669 (0.54), 2.774 (0.50), 2.791 (0.66), 2.808 (0.48), 3.422 (1.08), 3.435 (1.12), 3.440 (0.95), 3.452 (0.98), 4.337 (0.90), 4.341 (0.96), 4.347 (0.84), 4.354 (0.96), 4.360 (2.18), 4.372 (0.97), 4.553 (1.07), 4.570 (1.45), 4.587 (1.04), 5.758 (0.48), 6.942 (5.50), 7.336 (0.79), 7.355 (0.45), 7.564 (0.48), 7.650 (0.55), 7.657 (0.56), 7.672 (0.61), 7.678 (0.61), 7.755 (0.45), 8.014 (0.66), 8.018 (0.41), 8.802 (0.51), 8.805 (0.51), 8.834 (0.53), 8.836 (0.53), 8.859 (0.45), 8.877 (0.43).</p> | <p>Промежуточное соединение 183 и Промежуточное соединение 118</p> <p>92.0 мг (85 % чистота, 11 % выход)</p> |
|-----|---|--|

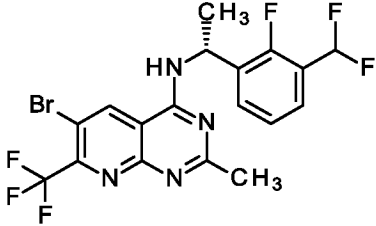
| | | |
|-----|--|---|
| 174 |  <p>этил (3-((1R)-1-((6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)-2-фторфенил)(дифтор)ацетат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.085 (0.99), 1.102 (1.00), 1.147 (0.66), 1.151 (1.48), 1.165 (0.86), 1.170 (5.44), 1.189 (10.57), 1.206 (4.89), 1.580 (4.76), 1.598 (4.75), 1.984 (5.40), 2.366 (16.00), 2.518 (0.68), 2.523 (0.51), 2.735 (0.45), 3.996 (0.41), 4.014 (1.22), 4.032 (1.20), 4.317 (0.69), 4.322 (0.72), 4.334 (2.09), 4.339 (2.12), 4.352 (2.11), 4.357 (2.06), 4.370 (0.72), 4.375 (0.64), 5.664 (0.75), 5.682 (1.16), 5.699 (0.74), 7.319 (0.89), 7.339 (1.92), 7.358 (1.09), 7.557 (0.58), 7.561 (0.67), 7.578 (1.10), 7.594 (0.54), 7.598 (0.52), 7.714 (0.58), 7.732 (1.06), 7.750 (0.54), 8.654 (4.01), 8.802 (4.50), 8.893 (1.20), 8.910 (1.15).</p> | <p>Промежуточное соединение 183 и Промежуточное соединение 118</p> <p>2.20 г (90 % чистота, 49 % выход)</p> |
|-----|--|---|

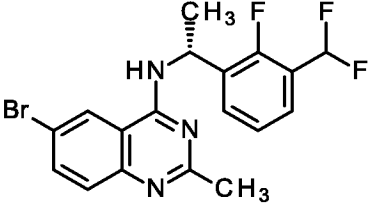
| | | |
|-----|---|---|
| 175 |  <p>этил {3-[(1R)-1-[[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино]этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (2.26), 1.052 (4.77), 1.070 (2.65), 1.087 (16.00), 1.104 (15.81), 1.151 (9.60), 1.158 (1.01), 1.168 (10.19), 1.172 (3.11), 1.190 (4.59), 1.208 (2.16), 1.600 (1.93), 1.617 (1.91), 1.724 (6.51), 1.757 (6.37), 2.323 (0.42), 2.327 (0.59), 2.331 (0.49), 2.346 (5.96), 2.518 (2.34), 2.523 (1.48), 2.669 (0.54), 2.774 (0.50), 2.791 (0.66), 2.808 (0.48), 3.422 (1.08), 3.435 (1.12), 3.440 (0.95), 3.452 (0.98), 4.337 (0.90), 4.341 (0.96), 4.347 (0.84), 4.354 (0.96), 4.360 (2.18), 4.372 (0.97), 4.553 (1.07), 4.570 (1.45), 4.587 (1.04), 5.758 (0.48), 6.942 (5.50), 7.336 (0.79), 7.355 (0.45), 7.564 (0.48), 7.650 (0.55), 7.657 (0.56), 7.672 (0.61), 7.678 (0.61), 7.755 (0.45), 8.014 (0.66), 8.018 (0.41), 8.802 (0.51), 8.805 (0.51), 8.834 (0.53), 8.836 (0.53), 8.859 (0.45), 8.877 (0.43).</p> | Промежуточное соединение 92.0 мг (85 % чистота, 11 % выход) |
| 176 |  <p>N-[(1R)-1-(3-[(2R*)-1,1-дифтор-3-метил-2-[(триэтилсилил)окси]бутил]-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)</p> <p>LC-MS (Способ 1): R_t = 1.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 71 и Промежуточное соединение 90 115 мг (48 % чистота, 100 % выход) |

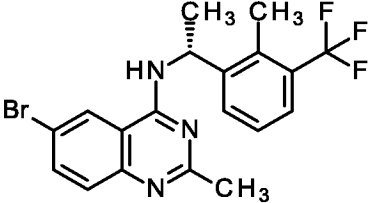
| | | |
|-----|--|---|
| 177 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-3-метил-2-((триэтилсилил)окси)бутил)-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 596$ $[M+H]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 71 и Промежуточное соединение 91</p> <p>90.0 мг (61 % чистота, 100 % выход)</p> |
| 178 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-((триэтилсилил)окси)бутил)-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.59$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 582$ $[M+H]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 71 и Промежуточное соединение 78</p> <p>95.0 мг (58 % чистота, 99 % выход)</p> |
| 179 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-((триэтилсилил)окси)бутил)-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.59$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 582$ $[M+H]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 71 и Промежуточное соединение 79</p> <p>90.0 мг (62 % чистота, 100 % выход)</p> |

Промежуточные соединения, представленные в **таблице 2**, были получены по **общей методике 6** из соответствующих производных пиримидин-4-ола и соответствующих аминов.

Таблица 2. Промежуточные соединения

| № | Структура Название по ИЮПАК Аналитические данные | Исходные вещества Выход |
|-----|---|--|
| 180 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (4.68), 1.172 (9.71), 1.190 (4.72), 1.607 (4.41), 1.624 (4.39), 1.988 (16.00), 2.331 (0.79), 2.415 (14.99), 2.518 (3.72), 2.523 (2.44), 2.673 (0.77), 3.999 (1.20), 4.017 (3.59), 4.035 (3.50), 4.053 (1.11), 5.744 (0.67), 5.759 (2.95), 5.779 (0.66), 7.107 (1.01), 7.243 (2.09), 7.285 (0.71), 7.305 (1.55), 7.324 (0.89), 7.379 (0.89), 7.511 (0.54), 7.528 (0.92), 7.547 (0.50), 7.687 (0.49), 7.704 (0.89), 7.723 (0.45), 9.109 (1.02), 9.126 (0.98), 9.497 (3.52).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 11 и CAS 1389852-29-2</p> <p>270 мг (87 % выход)</p> |

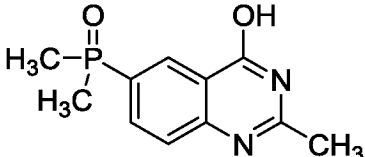
| | | |
|-----|--|--|
| 181 |  <p>6-бром-N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилхиназолин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (0.51), 1.172 (1.07), 1.190 (0.53), 1.584 (4.65), 1.602 (4.63), 1.988 (1.72), 2.318 (0.45), 2.323 (0.99), 2.327 (1.45), 2.331 (1.34), 2.338 (16.00), 2.518 (4.41), 2.523 (3.05), 2.665 (0.91), 2.669 (1.26), 2.673 (0.86), 5.753 (0.68), 5.770 (1.05), 5.788 (0.66), 7.101 (1.04), 7.237 (2.17), 7.270 (0.71), 7.289 (1.57), 7.308 (0.90), 7.373 (0.93), 7.482 (0.52), 7.498 (0.89), 7.523 (3.02), 7.545 (3.32), 7.662 (0.48), 7.679 (0.89), 7.697 (0.44), 7.836 (1.90), 7.842 (2.02), 7.858 (1.61), 7.864 (1.78), 8.562 (1.04), 8.580 (1.01), 8.721 (2.42), 8.727 (2.37).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]⁺</p> | <p>CAS 5426-59-5 и CAS 1389852-29-2</p> <p>388 мг (90 % выход)</p> |
|-----|--|--|

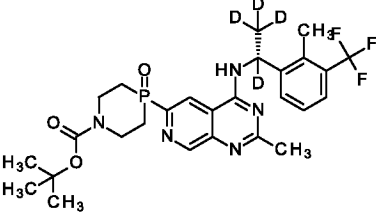
| | | |
|-----|--|--|
| 182 |  <p>6-бром-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}хиназолин-4-амин</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.536 (5.07), 1.554 (5.06), 2.326 (16.00), 2.616 (5.95), 5.670 (0.76), 5.687 (1.17), 5.704 (0.75), 7.322 (0.67), 7.341 (1.46), 7.361 (0.86), 7.495 (3.08), 7.517 (4.78), 7.533 (1.31), 7.759 (1.43), 7.778 (1.28), 7.806 (1.97), 7.811 (2.05), 7.828 (1.66), 7.834 (1.79), 8.659 (1.13), 8.677 (1.10), 8.705 (2.60), 8.711 (2.66).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]⁺</p> | <p>CAS 5426-59-5 и CAS 1212862-77-5</p> <p>3.90 г (88 % выход)</p> |
|-----|--|--|

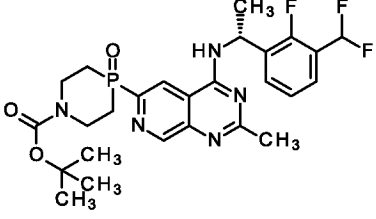
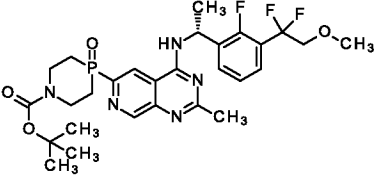
Промежуточные соединения, представленные в **таблице 3**, были получены по **общей методике 1** из соответствующих производных пиримидин-4-ола и соответствующих аминов.

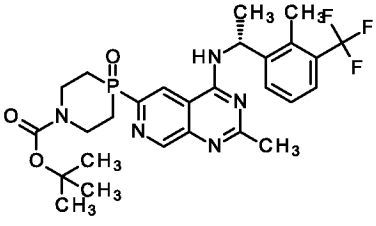
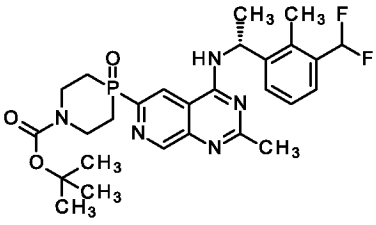
Таблица 3. Промежуточные соединения

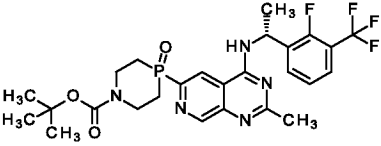
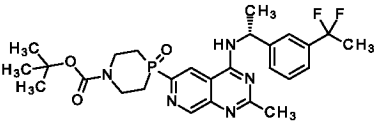
| № | Структура | Исходные вещества |
|---|-----------------------------|-------------------|
| | Название по ИЮПАК | |
| | Аналитические данные | Выход |

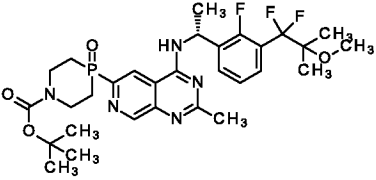
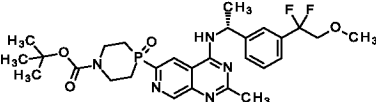
| | | |
|-----|--|---|
| 183 |  <p>6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ол</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (1.94), 1.052 (3.81), 1.069 (2.10), 1.357 (0.48), 1.390 (0.48), 1.683 (15.94), 1.716 (16.00), 2.376 (13.54), 2.518 (1.08), 2.523 (0.71), 3.422 (1.00), 3.434 (1.03), 3.439 (0.87), 3.452 (0.91), 4.345 (0.74), 4.357 (1.44), 4.370 (0.71), 7.656 (1.08), 7.661 (1.07), 7.677 (1.19), 7.682 (1.16), 8.069 (0.82), 8.074 (0.82), 8.090 (0.78), 8.095 (1.55), 8.099 (0.83), 8.116 (0.74), 8.120 (0.75), 8.439 (1.15), 8.443 (1.13), 8.469 (1.16), 8.473 (1.11), 12.397 (0.67).</p> <p>LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =</p> | <p>CAS 5426-59-5</p> <p>94.0 мг (19% ВЫХОД)</p> |
|-----|--|---|

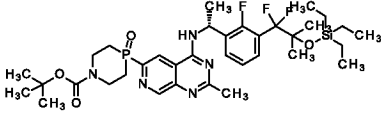
| | | |
|-----|--|--|
| 184 |  <p>трет-бутил 4-(2-метил-4-{{(1S)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]}(²H₄)этил}амино}пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.447 (16.00), 2.327 (0.41), 2.422 (4.78), 2.518 (1.14), 2.523 (0.80), 2.621 (1.97), 7.367 (0.52), 7.542 (0.53), 7.559 (0.43), 7.785 (0.48), 7.804 (0.43), 9.000 (0.55), 9.016 (0.54), 9.087 (1.29), 9.373 (0.75).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 135.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 136 и Промежуточное соединение 52</p> <p>169 мг (91 % выход)</p> |
|-----|--|--|

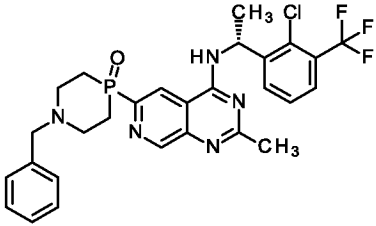
| | | |
|-----|---|--|
| 185 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(диформетил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.446 (16.00), 1.615 (1.79), 1.633 (1.78), 2.432 (4.24), 2.518 (0.83), 2.523 (0.55), 5.756 (0.89), 5.795 (0.40), 7.103 (0.43), 7.238 (0.89), 7.303 (0.67), 7.514 (0.41), 9.002 (0.57), 9.019 (0.57), 9.106 (1.37), 9.285 (0.40).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 165 и Промежуточное соединение 52 2.09 г (89 % выход) |
| 186 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 595 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 172 и Промежуточное соединение 52 192 мг (147 % выход) |

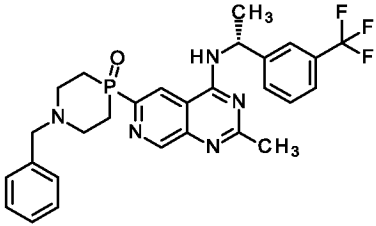
| | | |
|-----|--|--|
| 187 |  <p>трет-бутил 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.38$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 564.5 [M+H]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 117 и Промежуточное соединение 52</p> <p>290 мг (неочищенное, 87 % выход)</p> |
| 188 |  <p>трет-бутил метилфенилэтил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 546.7 [M+H]^+$</p> | <p>Промежуточное соединение 166 и Промежуточное соединение 52</p> <p>210 мг (неочищенное, 105 % выход)</p> |

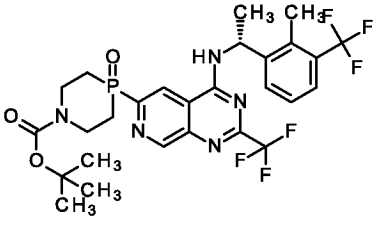
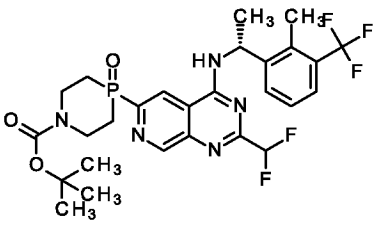
| | | |
|-----|---|---|
| 189 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.448 (16.00), 1.631 (1.99), 1.649 (1.98), 2.323 (0.51), 2.327 (0.58), 2.331 (0.45), 2.414 (5.37), 2.522 (1.57), 2.669 (0.41), 5.758 (0.49), 7.369 (0.69), 7.659 (0.52), 7.834 (0.51), 9.001 (0.72), 9.017 (0.72), 9.109 (1.77), 9.324 (0.55), 9.341 (0.55).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 171 и Промежуточное соединение 52 108 мг (95 % чистота, 39 % выход) |
| 190 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 546.5 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 167 и Промежуточное соединение 52 190 мг (неочищенное) |

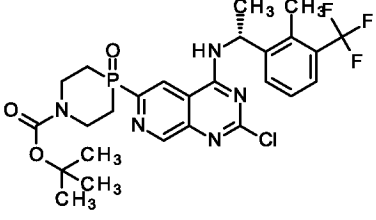
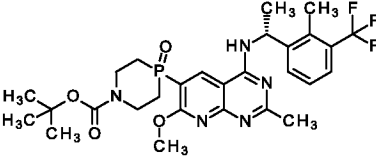
| | | |
|-----|---|---|
| 191 |  <p>трет-бутил метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.250 (2.57), 1.258 (2.72), 1.410 (0.58), 1.448 (16.00), 1.593 (1.64), 1.610 (1.65), 2.323 (0.48), 2.327 (0.59), 2.331 (0.46), 2.413 (4.44), 2.518 (1.75), 2.523 (1.19), 2.669 (0.45), 3.174 (5.17), 5.759 (2.91), 5.772 (0.41), 7.225 (0.61), 7.245 (0.41), 7.595 (0.46), 7.608 (0.44), 7.612 (0.58), 7.621 (0.58), 7.625 (0.71), 7.641 (0.40), 7.645 (0.44), 9.014 (0.58), 9.029 (0.57), 9.105 (1.34), 9.282 (0.41).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESIpos): m/z = 622 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 67 и Промежуточное соединение 52 |
| 192 |  <p>трет-бутил метоксиэтил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 576.5 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 172 и Промежуточное соединение 52 !No TS! |

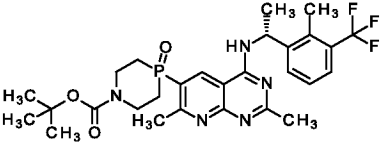
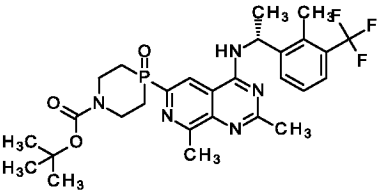
| | | |
|-----|---|--|
| 193 |  <p>трет-бутил 4-(4-{{(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[[триэтилсилил]пропил}-2-фторфенил)этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 722 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение</p> <p>49 и</p> <p>Промежуточное соединение</p> <p>52</p> <p>300 мг (81 % выход)</p> |
|-----|---|--|

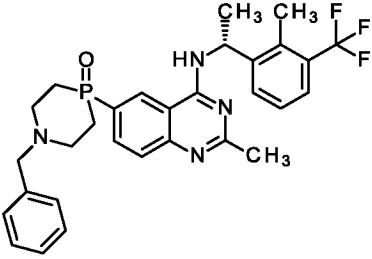
| | | |
|-----|---|--|
| 194 |  <p>1-бензил-4-[4-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.41), 1.070 (0.51), 1.592 (5.16), 1.610 (5.24), 1.874 (0.41), 1.914 (0.81), 1.955 (0.47), 2.322 (0.60), 2.327 (0.85), 2.332 (0.75), 2.336 (0.52), 2.385 (16.00), 2.518 (3.45), 2.523 (2.29), 2.665 (0.55), 2.669 (0.81), 2.673 (0.57), 2.807 (0.90), 2.838 (0.98), 2.928 (0.61), 2.942 (0.46), 2.959 (0.46), 2.971 (0.53), 2.983 (0.62), 2.997 (0.46), 3.014 (0.41), 3.660 (6.09), 5.758 (1.08), 5.860 (0.84), 5.877 (1.28), 5.895 (0.82), 7.250 (0.50), 7.257 (0.65), 7.265 (1.02), 7.270 (0.72), 7.273 (0.87), 7.280 (0.90), 7.287 (0.71), 7.326 (0.84), 7.328 (0.66), 7.331 (0.48), 7.340 (0.64), 7.346 (4.32), 7.354 (4.56), 7.361 (11.58), 7.374 (0.62), 7.487 (0.85), 7.507 (1.78), 7.526 (1.02), 7.725 (1.40), 7.728 (1.59), 7.744 (1.27), 7.747 (1.25), 7.846 (1.35), 7.849 (1.36), 7.867 (1.22), 9.005 (1.69), 9.020 (1.67), 9.126 (4.27), 9.128 (4.20), 9.387 (1.32), 9.404 (1.27).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 168 270 мг (94 % выход) |
|-----|---|--|

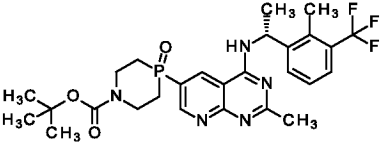
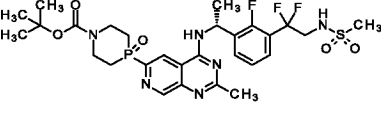
| | | |
|-----|--|--|
| 195 |  <p>1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.52), 1.070 (0.60), 1.234 (0.45), 1.384 (1.85), 1.619 (5.89), 1.637 (5.94), 1.867 (0.50), 1.909 (0.98), 1.946 (0.57), 2.322 (0.90), 2.327 (1.24), 2.332 (1.11), 2.336 (0.71), 2.367 (0.84), 2.377 (0.83), 2.461 (16.00), 2.518 (4.38), 2.523 (2.96), 2.664 (0.71), 2.669 (1.03), 2.673 (0.73), 2.798 (1.06), 2.829 (1.17), 2.856 (0.48), 2.908 (0.71), 2.922 (0.55), 2.941 (0.57), 2.952 (0.62), 2.962 (0.73), 2.977 (0.53), 2.994 (0.47), 3.651 (7.31), 5.638 (0.88), 5.656 (1.32), 5.674 (0.88), 7.248 (0.57), 7.254 (0.76), 7.261 (1.22), 7.268 (0.94), 7.270 (0.92), 7.276 (1.02), 7.283 (0.80), 7.321 (0.89), 7.324 (0.78), 7.327 (0.54), 7.341 (5.32), 7.348 (5.59), 7.356 (12.47), 7.369 (0.70), 7.549 (0.60), 7.569 (1.83), 7.587 (2.27), 7.596 (2.46), 7.615 (0.75), 7.759 (1.58), 7.778 (1.24), 7.844 (2.59), 8.929 (1.96), 8.944 (1.94), 9.121 (4.75), 9.214 (1.50), 9.233 (1.44).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.33 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 538 [M-H]⁻</p> | Промежуточное соединение 169 296 мг (101% Выход) |
|-----|--|--|

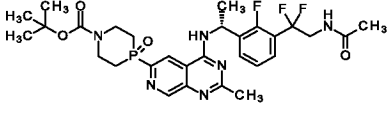
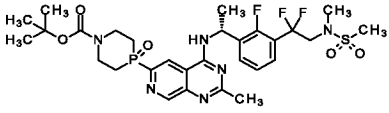
| | | |
|-----|--|--|
| 196 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.49$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 619$ [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 105 и Промежуточное соединение 52</p> <p>537 мг (71 % чистота, 93 % выход)</p> |
| 197 |  <p>трет-бутил 4-[2-(дифторметил)-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.42$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 601$ [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 108 и Промежуточное соединение 52</p> <p>252 мг (70 % чистота, 96 % выход)</p> |

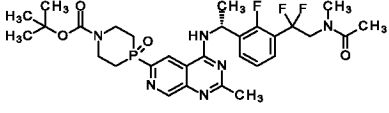
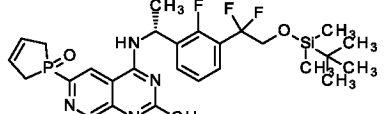
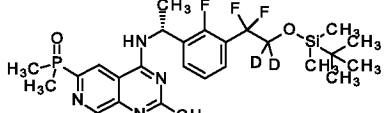
| | | |
|-----|--|--|
| 198 |  <p>трет-бутил 4-[2-хлор-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 1): R_t = 1.46 мин; MS (ESIpos): m/z = 585 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 111 и Промежуточное соединение 52</p> <p>162 мг (29 % чистота, 30 % ВЫХОД)</p> |
| 199 |  <p>трет-бутил 4-[7-метокси-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 595 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 35 и Промежуточное соединение 52</p> <p>180 мг (110 % ВЫХОД)</p> |

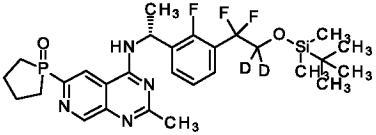
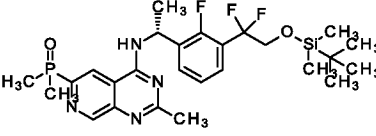
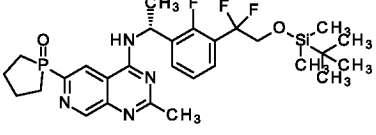
| | | |
|-----|---|--|
| 200 |  <p>трет-бутил 4-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.153 (1.92), 1.172 (3.98), 1.189 (1.95), 1.407 (4.02), 1.429 (16.00), 1.470 (0.83), 1.487 (0.82), 1.589 (1.89), 1.607 (1.84), 2.323 (0.49), 2.327 (0.62), 2.331 (0.50), 2.394 (3.56), 2.449 (1.03), 2.518 (2.71), 2.523 (1.67), 2.601 (2.61), 2.669 (0.50), 2.866 (3.74), 3.084 (0.62), 3.095 (0.64), 3.102 (0.66), 3.113 (0.60), 7.375 (0.58), 7.557 (0.68), 7.575 (0.54), 7.749 (0.59), 7.769 (0.53), 8.843 (0.49), 8.875 (0.48).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 18 и Промежуточное соединение 52 247 мг (75 % выход) |
| 201 |  <p>трет-бутил 4-[2,8-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 140 и Промежуточное соединение 52 201 мг (153 % выход) |

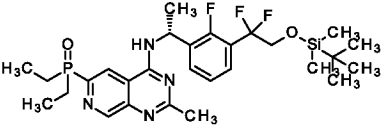
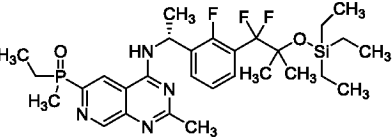
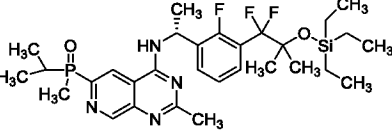
| | | |
|-----|---|---|
| 202 |  <p>1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.797 (0.54), 0.814 (0.53), 0.821 (0.58), 0.904 (0.60), 1.052 (0.46), 1.070 (0.60), 1.155 (7.41), 1.173 (16.00), 1.191 (7.85), 1.581 (5.66), 1.598 (5.67), 1.751 (1.02), 1.907 (0.76), 1.955 (0.72), 1.971 (0.79), 2.011 (0.50), 2.323 (1.24), 2.327 (1.71), 2.332 (1.42), 2.336 (1.00), 2.368 (13.09), 2.411 (0.41), 2.518 (5.36), 2.523 (3.68), 2.629 (7.53), 2.660 (0.46), 2.665 (0.96), 2.669 (1.34), 2.673 (0.97), 2.678 (0.45), 2.727 (0.82), 2.781 (0.70), 2.819 (0.70), 2.888 (1.42), 2.941 (0.88), 3.065 (0.84), 3.077 (0.92), 3.083 (2.57), 3.095 (2.34), 3.102 (2.61), 3.113 (2.21), 3.119 (0.96), 3.131 (0.71), 3.660 (1.36), 5.725 (0.79), 5.742 (1.22), 5.758 (1.42), 7.283 (0.83), 7.342 (1.56), 7.362 (6.15), 7.369 (6.39), 7.381 (1.98), 7.535 (2.04), 7.554 (1.65), 7.662 (1.26), 7.668 (1.29), 7.684 (1.42), 7.689 (1.38), 7.777 (1.80), 7.796 (1.64), 8.039 (0.53), 8.062 (0.92), 8.084 (0.47), 8.824 (1.12), 8.855 (1.18).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.34 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 182</p> <p>234 мг (120 % ВЫХОД)</p> |
|-----|---|---|

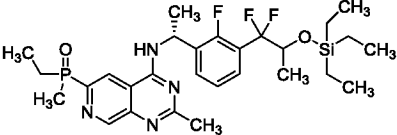
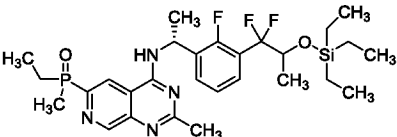
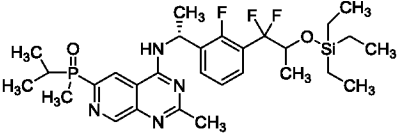
| | | |
|-----|--|---|
| 203 |  <p>трет-бутил 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.444 (16.00), 1.574 (1.91), 1.592 (1.93), 2.323 (0.43), 2.327 (0.59), 2.331 (0.50), 2.378 (0.45), 2.406 (2.88), 2.518 (2.31), 2.523 (1.49), 2.618 (2.56), 2.669 (0.48), 5.758 (0.97), 7.369 (0.57), 7.549 (0.70), 7.568 (0.57), 7.765 (0.68), 7.784 (0.57), 9.218 (0.78), 9.224 (0.60), 9.229 (0.57), 9.240 (0.44).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 564 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 15 и Промежуточное соединение 52 257 мг (97 % выход) |
| 204 |  <p>трет-бутил 4-(4-((1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-(метансульфонил)амино}этил)-2-фторфенил)этил)амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (1.74), 1.052 (3.64), 1.070 (1.68), 1.410 (1.13), 1.448 (16.00), 1.605 (1.65), 1.623 (1.60), 2.318 (0.44), 2.323 (0.67), 2.327 (0.86), 2.331 (0.64), 2.441 (4.54), 2.518 (3.23), 2.523 (2.14), 2.665 (0.50), 2.669 (0.71), 2.673 (0.50), 2.829 (5.62), 3.422 (0.54), 3.435 (0.55), 3.440 (0.52), 3.452 (0.52), 4.358 (0.49), 5.800 (0.41), 7.289 (0.71), 7.309 (0.42), 7.445 (0.40), 7.782 (0.63), 9.007 (0.59), 9.023 (0.58), 9.110 (1.40), 9.271 (0.41), 9.288 (0.40).</p> | Промежуточное соединение 150 и Промежуточное соединение 52 136 мг (90 % чистота, 62 % выход) |

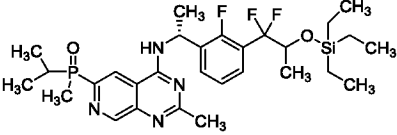
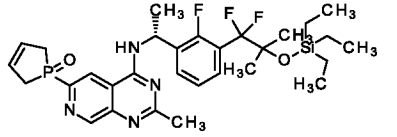
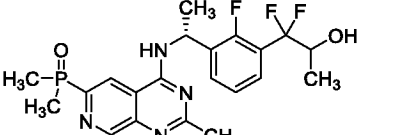
| | | |
|-----|---|---|
| 205 |  <p>трет-бутил 4-[4-((1R)-1-[3-(2-ацетамидо-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 621.8 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение</p> <p>151 и</p> <p>Промежуточное соединение</p> <p>52</p> <p>168 мг (90 % чистота, 70 % выход)</p> |
| 206 |  <p>трет-бутил 4-(4-[[1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-[(метансульфонил)(метил)амино]этил}-2-фторфенил]этил]амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.053 (1.02), 1.071 (0.96), 1.159 (0.46), 1.409 (0.83), 1.448 (16.00), 1.599 (1.59), 1.617 (1.59), 2.323 (0.40), 2.327 (0.45), 2.430 (3.95), 2.518 (1.22), 2.523 (0.84), 2.855 (8.91), 3.363 (0.66), 7.286 (0.69), 7.305 (0.40), 9.012 (0.57), 9.029 (0.56), 9.110 (1.21).</p> | <p>Промежуточное соединение</p> <p>153 и</p> <p>Промежуточное соединение</p> <p>52</p> <p>182 мг (95 % чистота, 81 % выход)</p> |

| | | |
|-----|--|--|
| 207 |  <p>трет-бутил 4-(4-{{(1R)-1-(3-{2-[ацетил(метил)амино]-1,1-дифторэтил}-2-фторфенил)этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.99), 1.070 (0.69), 1.159 (0.55), 1.165 (0.67), 1.408 (2.69), 1.447 (16.00), 1.602 (1.03), 1.610 (0.96), 1.620 (1.06), 1.628 (0.87), 1.915 (2.46), 1.926 (3.60), 2.323 (0.46), 2.327 (0.54), 2.332 (0.41), 2.428 (2.47), 2.433 (2.88), 2.518 (1.45), 2.523 (1.02), 2.840 (1.67), 3.020 (2.21), 9.013 (0.62), 9.029 (0.61), 9.107 (0.95).</p> | Промежуточное соединение 154 и Промежуточное соединение 52 139 мг (95 % чистота, 81 % ВЫХОД) |
| 208 |  <p>1-[4-((1R)-1-[3-(2-{трет-бутил(диметил)силил]окси)-1,1-дифторэтил]-2-фторфенил)этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1-лямбда⁵-фосфол-1-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 577.7 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 170 120 мг (116 % ВЫХОД) |
| 209 |  <p>N-[(1R)-1-{3-[2-{трет-бутил(диметил)силил]окси}-1,1-дифтор(²H₂)этил]-2-фторфенил}этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 135 121 мг (122 % ВЫХОД) |

| | | |
|-----|---|---|
| 210 |  <p>1-(4-((1R)-1-(3-(2-((tert-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифтор(²H₂)этил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.60 мин; MS (ESIpos): m/z = 581 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 134 157 мг (151% выход) |
| 211 |  <p>N-((1R)-1-(3-(2-((tert-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил)этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 170 65.0 мг (131% выход) |
| 212 |  <p>1-[4-((1R)-1-(3-(2-((tert-бутил(диметил)силил)окси)-1,1-дифторэтил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 579 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 170 113 мг (145% выход) |

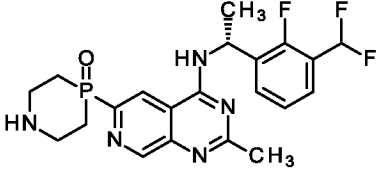
| | | |
|-----|--|--|
| 213 |  <p>N-((1R)-1-(3-(2-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-1,1-dифторэтил)-2-фторфенил)этил)-6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.57$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 581$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 170 115 мг (147% выход) |
| 216 |  <p>N-((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-метил-2-(триэтилселил)окси)пропил)-2-фторфенил)этил)-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.64$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 596$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 49 240 мг (112% выход) |
| 219 |  <p>N-((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-метил-2-(триэтилселил)окси)пропил)-2-фторфенил)этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)</p> <p>LC-MS (Способ 1): $R_t = 1.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 610$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 49 270 мг (114% выход) |

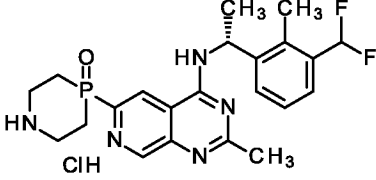
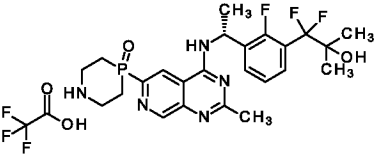
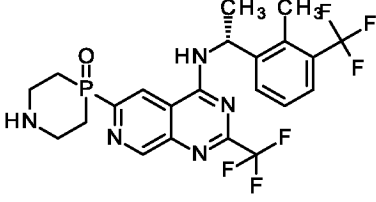
| | | |
|-----|---|--|
| 220 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил)-2-фторфенил)этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p> <p>Применяли без очистки.</p> | Промежуточное соединение 42 260 мг (102% ВЫХОД) |
| 221 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил)-2-фторфенил)этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)</p> <p>Применяли без очистки.</p> | Промежуточное соединение 43 230 мг (103% ВЫХОД) |
| 222 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил)-2-фторфенил)этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров 1.1 и 1.2)</p> <p>Применяли без очистки.</p> | Промежуточное соединение 42 265 мг (102% ВЫХОД) |

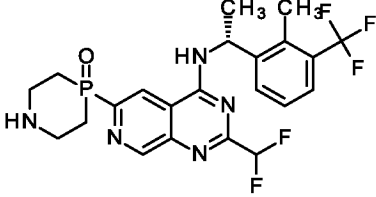
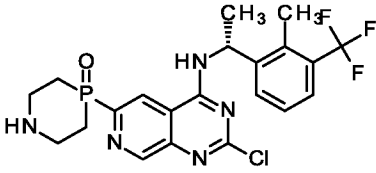
| | | |
|-----|--|--|
| 223 |  <p>N-[(1R)-1-(3-((2R*)-1,1-дифтор-2-[(триэтилсилил)окси]пропил)-2-фторфенил)этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров 2.1 и 2.2)</p> <p>Применяли без очистки.</p> | Промежуточное соединение 43 240 мг (104% Выход) |
| 224 |  <p>1-(4-(((1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2,5-дигидро-1H-лямбда⁵-фосфол-1-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.66$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 605$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 49 350 мг (169% Выход) |
| 225 |  <p>N-[(1R)-1-{3-[(2R*)-2-{трет-бутил(диметил)силил)окси]-1,1-дифторпропил}-2-фторфенил]этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 567$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 47 150 мг (151% Выход) |

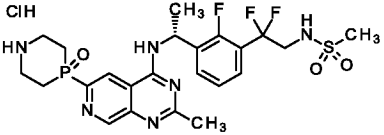
Промежуточные соединения, показанные в **таблице 4**, были получены в соответствии с **общей процедурой 3** из соответствующих производных N-Вос-защищенных производных и соответствующих аминов.

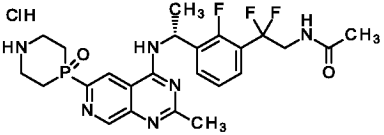
Таблица 4. Промежуточные соединения

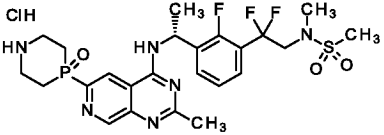
| № | <p>Структура</p> <p>Название по ИЮПАК</p> <p>Аналитические данные</p> | <p>Исходные вещества</p> <p>Выход</p> |
|-----|---|--|
| 226 |  <p>4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.617 (5.02), 1.635 (5.00), 1.758 (0.40), 1.797 (0.80), 1.838 (0.44), 2.284 (0.81), 2.296 (0.81), 2.309 (0.86), 2.318 (1.10), 2.322 (1.33), 2.327 (1.44), 2.331 (1.23), 2.428 (16.00), 2.518 (3.30), 2.523 (2.24), 2.665 (0.59), 2.669 (0.83), 2.673 (0.58), 3.013 (0.70), 3.070 (0.75), 3.079 (0.71), 3.094 (0.49), 3.103 (0.70), 3.112 (0.72), 3.119 (0.66), 3.134 (0.68), 3.142 (0.66), 5.775 (0.78), 5.793 (1.20), 5.811 (0.76), 7.104 (1.18), 7.240 (2.45), 7.284 (0.86), 7.303 (1.89), 7.322 (1.08), 7.376 (1.04), 7.496 (0.64), 7.513 (1.08), 7.531 (0.53), 7.685 (0.59), 7.702 (1.07), 7.721 (0.54), 8.949 (1.75), 8.965 (1.76), 9.111 (4.36), 9.240 (1.26), 9.257 (1.21).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 451 [M+H]⁺</p> | <p>Промежуточное соединение 185</p> <p>1.23 г (95 % чистота, 90 % выход)</p> |

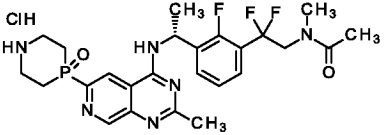
| | | |
|-----|--|--|
| 227 |  <p>4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-метилфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он хлороводород (1/1)</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 446.6 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 188 210 мг (113% выход) |
| 228 |  <p>трифторуксусная кислота 4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он (1/1)</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 508 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 193 154 мг (102% выход) |
| 229 |  <p>4-[4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.35 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 516 [M-H]⁻</p> | Промежуточное соединение 196 690 мг (153% выход) |

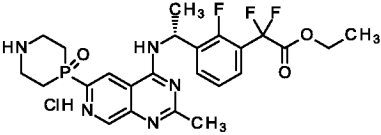
| | | |
|-----|---|--|
| 230 |  <p>4-[2-(дифторметил)-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.26$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 498$ [M-H]⁻</p> | Промежуточное соединение 197 316 мг (151 % выход) |
| 231 |  <p>4-[2-хлор-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESI_{pos}): $m/z = 485$ [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 198 134 мг (50 % чистота, 50 % выход) |

| | | |
|-----|---|--|
| 232 |  <p>N-(2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-{[2-метил-6-(4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}этил)метансульфонамид хлороводород (1/1)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.662 (3.40), 1.679 (3.15), 2.336 (1.47), 2.518 (11.64), 2.523 (7.39), 2.559 (5.10), 2.827 (16.00), 3.164 (5.95), 3.232 (1.17), 3.312 (1.23), 3.385 (3.70), 3.469 (10.73), 3.565 (5.13), 3.643 (1.54), 3.650 (1.07), 3.662 (0.99), 3.674 (0.94), 3.699 (0.84), 3.713 (0.84), 3.724 (1.04), 3.740 (1.02), 3.759 (1.29), 3.776 (1.30), 3.796 (0.83), 3.813 (0.78), 4.132 (0.44), 5.759 (2.21), 5.872 (0.56), 5.889 (0.76), 5.906 (0.48), 7.308 (0.70), 7.327 (1.57), 7.346 (0.93), 7.462 (0.66), 7.479 (1.11), 7.496 (0.54), 7.757 (0.61), 7.771 (1.54), 7.787 (2.15), 7.804 (0.90), 9.250 (2.18).</p> | <p>Промежуточное соединение 204</p> <p>129 мг (90 % чистота, 96 % выход)</p> |
|-----|---|--|

| | | |
|-----|--|--|
| 233 |  <p>N-(2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-{[2-метил-6-(4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}этил)ацетамид хлороводород (1/1)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.184 (0.82), 1.201 (0.43), 1.248 (3.55), 1.265 (3.95), 1.273 (2.95), 1.289 (2.49), 1.675 (2.55), 1.692 (1.95), 1.764 (9.37), 2.331 (1.98), 2.336 (1.23), 2.518 (10.05), 2.523 (6.21), 2.589 (2.73), 2.673 (1.97), 2.706 (0.69), 3.114 (0.51), 3.124 (0.53), 3.132 (0.53), 3.142 (0.54), 3.164 (16.00), 3.232 (0.67), 3.311 (0.94), 3.384 (3.19), 3.565 (7.78), 3.643 (2.28), 3.662 (1.60), 3.674 (1.40), 3.699 (1.13), 3.709 (0.94), 3.713 (0.95), 3.838 (0.62), 3.860 (0.68), 3.882 (0.76), 3.898 (0.87), 3.911 (0.81), 3.928 (0.50), 3.951 (0.43), 5.759 (2.99), 5.885 (0.48), 5.903 (0.55), 7.280 (0.52), 7.300 (1.16), 7.320 (0.66), 7.419 (0.58), 7.436 (0.96), 7.453 (0.45), 7.765 (0.56), 8.335 (0.64), 8.351 (1.33), 8.366 (0.63), 9.285 (1.36).</p> | <p>Промежуточное соединение 205</p> <p>152 мг (90 % чистота, 92 % выход)</p> |
|-----|--|--|

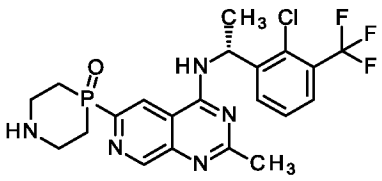
| | | |
|-----|---|--|
| 234 |  <p>N-(2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-{[2-метил-6-(4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}этил)-N-метилметансульфонамид хлороводород (1/1)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.672 (3.33), 1.689 (3.25), 2.318 (0.48), 2.322 (0.92), 2.327 (1.25), 2.332 (1.01), 2.336 (0.61), 2.373 (0.61), 2.413 (0.40), 2.518 (3.31), 2.523 (2.39), 2.580 (5.80), 2.665 (0.75), 2.669 (1.08), 2.673 (0.80), 2.678 (0.45), 2.724 (0.66), 2.747 (0.62), 2.841 (16.00), 2.854 (12.11), 3.164 (2.28), 3.232 (0.75), 3.311 (0.84), 3.384 (2.03), 3.441 (0.87), 3.446 (0.96), 3.452 (1.01), 3.457 (1.32), 3.459 (1.17), 3.463 (1.02), 3.468 (1.38), 3.469 (1.45), 3.479 (0.99), 3.486 (1.64), 3.488 (1.56), 3.490 (1.44), 3.496 (1.46), 3.499 (1.55), 3.501 (1.34), 3.510 (1.19), 3.514 (1.16), 3.597 (1.34), 3.604 (1.30), 3.644 (2.41), 3.651 (1.34), 3.658 (1.33), 3.662 (1.55), 3.667 (1.50), 3.675 (1.56), 3.677 (1.70), 3.690 (1.17), 3.699 (1.57), 3.701 (1.59), 3.709 (1.40), 3.713 (1.49), 3.717 (1.24), 3.724 (1.18), 3.729 (1.12), 3.731 (1.05), 3.834 (0.64), 3.872 (0.99), 3.903 (1.24), 3.939 (1.33), 3.974 (0.77), 4.018 (0.61), 4.132 (0.84), 5.882 (0.53), 5.900 (0.77), 5.917 (0.49), 7.310 (0.76), 7.330 (1.64), 7.350 (0.95), 7.478 (0.61), 7.494 (1.03), 7.511 (0.51), 7.782 (0.50), 7.798 (0.81), 7.816 (0.42), 9.301 (1.90), 9.354 (1.40).</p> | <p>Промежуточное соединение 206</p> <p>175 мг (90 % чистота, 96 % выход)</p> |
|-----|---|--|

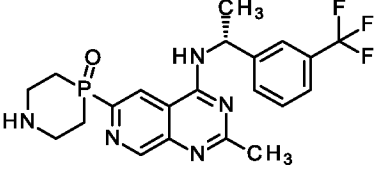
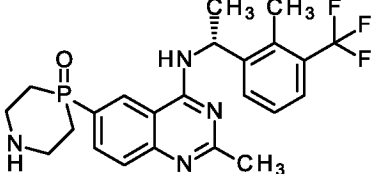
| | | |
|-----|---|---|
| 235 |  <p>N-(2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-{[2-метил-6-(4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]фенил}этил)-N-метилацетамид хлороводород (1/1)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.103 (0.71), 1.166 (3.50), 1.185 (7.34), 1.203 (3.76), 1.249 (1.23), 1.266 (1.35), 1.275 (0.83), 1.290 (0.76), 1.671 (2.63), 1.686 (3.26), 1.897 (16.00), 2.318 (0.85), 2.322 (1.53), 2.327 (2.11), 2.332 (1.69), 2.336 (1.06), 2.370 (0.88), 2.518 (5.71), 2.523 (3.98), 2.573 (2.70), 2.660 (0.60), 2.665 (1.29), 2.669 (1.87), 2.673 (1.40), 2.678 (0.78), 2.732 (0.90), 2.836 (6.00), 3.029 (9.03), 3.058 (1.37), 3.070 (1.74), 3.072 (1.51), 3.076 (1.37), 3.088 (1.41), 3.105 (0.51), 3.164 (0.89), 3.232 (0.95), 3.242 (0.56), 3.247 (0.71), 3.299 (0.62), 3.311 (1.36), 3.384 (5.55), 3.441 (2.06), 3.446 (2.23), 3.452 (2.44), 3.457 (3.16), 3.459 (2.88), 3.468 (3.49), 3.469 (3.64), 3.486 (4.19), 3.488 (4.02), 3.497 (3.96), 3.499 (4.31), 3.504 (3.84), 3.510 (4.01), 3.514 (4.11), 3.644 (3.23), 3.651 (2.71), 3.658 (2.59), 3.662 (2.96), 3.667 (2.77), 3.674 (2.82), 3.677 (2.96), 3.698 (2.54), 3.701 (2.50), 3.708 (2.07), 3.713 (2.25), 3.717 (1.73), 3.724 (1.54), 3.728 (1.44), 3.840 (0.58), 3.860 (0.54), 4.018 (0.71), 4.033 (0.59), 4.076 (0.64), 4.114 (0.51), 4.133 (0.88), 4.150 (0.97), 4.171 (0.79), 4.183 (1.02), 4.204 (0.54), 4.223 (0.61), 5.881 (0.71), 5.897 (0.70), 7.268 (0.48), 7.287 (1.07), 7.307 (0.65), 7.356 (0.62), 7.418 (0.52), 7.436 (0.86), 7.455 (0.42), 7.496 (0.59), 7.750 (0.44), 9.273 (1.16), 9.311 (1.32).</p> | <p>Промежуточное соединение 207</p> <p>142 мг (90 % чистота, 102 % выход)</p> |
|-----|---|---|

| | | |
|-----|--|---|
| 236 |  <p>этил дифтор{2-фтор-3-[(1R)-1-{2-метил-6-(4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил}фенил}ацетат хлороводород (1/1)</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 522.5 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 157 1.34 г (103 % выход) |
|-----|--|---|

Промежуточные соединения, представленные в **таблице 5**, были получены из соответствующих N-бензильных производных путем гидрирования: N-бензильное соединение (1 экв.) растворяли в этаноле (0,1 М), добавляли Pd/C (10% Pd, 0,9 экв.), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали и полученный неочищенный продукт использовали в следующей реакции без очистки.

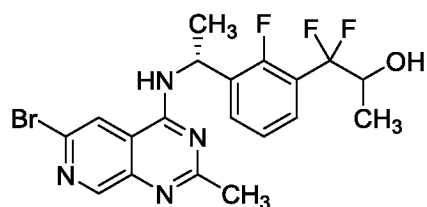
Таблица 5. Промежуточные соединения

| № | Структура Название по ИЮПАК Аналитические данные | Исходные вещества Выход |
|-----|---|--|
| 237 |  <p>4-[4-({(1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺</p> | Промежуточное соединение 194 218 мг (97 % выход) |

| | | |
|-----|--|--|
| 238 |  <p>4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 448 [M-H]⁻</p> | Промежуточное соединение 195 235 мг (96 % выход) |
| 239 |  <p>4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 461 [M-H]⁻</p> | Промежуточное соединение 202 207 мг (111 % выход) |

Промежуточное соединение 240

(2R*)-1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)



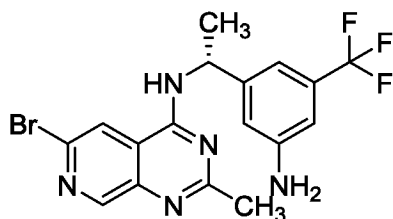
Указанное в названии соединение получали из промежуточного соединения 43, как описано для промежуточного соединения 1-41, с получением 351 мг (выход 90%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.131 (3.39), 1.147 (3.45), 1.154 (2.16), 1.171 (3.70), 1.189 (1.77), 1.582 (4.17), 1.600 (4.21), 1.986 (5.52), 2.377 (16.00), 2.518 (1.96), 2.523 (1.38), 4.016 (1.11), 4.034 (1.08), 5.578 (2.44), 5.594 (2.37), 5.703 (0.65), 5.720 (1.01), 5.738 (0.64), 5.756 (2.12), 7.221 (0.70), 7.240 (1.60), 7.259 (0.96), 7.358 (0.51), 7.362 (0.58), 7.380 (0.88), 7.395 (0.44), 7.599 (0.49), 7.615 (0.86), 7.632 (0.44), 8.666 (3.67), 8.668 (3.68), 8.805 (4.24), 8.875 (1.05), 8.893 (1.00).

Промежуточное соединение 241

(R)-N-(1-(3-амино-5-(трифторметил)фенил)этил)-6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

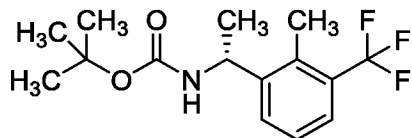


Указанное в названии соединение получали согласно общей методике **2**, начиная с Промежуточного соединения **32** (1.0 г, 4.2 ммоль) и (R)-3-Амино- α -метил-5-(трифторметил)бензолметанамина (CAS 1213552-98-7, 1.2 г, 5.0 ммоль)) с получением указанного в названии соединения (1.47 г, 82 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.21$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 242

трет-бутил (R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамат



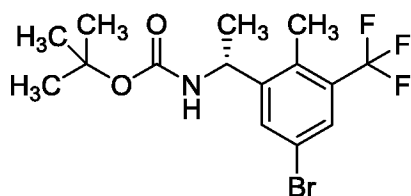
К суспензии (R)-1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин гидрохлорида (2.0 г, 9.84 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3.43 мл, 19.6 ммоль), а затем ди-трет-бутилдикарбонат (2.58 г, 11.8 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили и

концентрировали, остаток повторно растворяли в этаноле, добавляли имидазол (335 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили и концентрировали, и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (2.78 г, 92 % выход).

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1.40 (br s, 12 H) 2.46 (s, 3 H) 4.70 - 5.26 (m, 2 H) 7.20 - 7.34 (m, 1 H) 7.39 - 7.57 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 243

трет-бутил (R)-(1-(5-бром-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамат

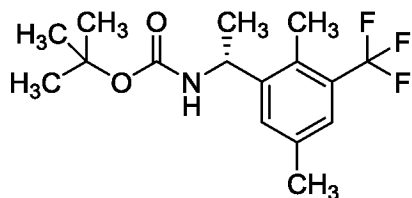


К раствору бис(1,5-циклооктадиен) диметоксидиридия (49 мг, 74 мкмоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (39 мг, 148 мкмоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли трет-бутил(R)-(1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамат (Промежуточное соединение 242, 1,5 г, 4,95 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,26 г, 4,95 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Затем смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в метаноле (60 мл). Затем к смеси добавляли бромид меди(II) (3,31 г, 14,8 ммоль) в воде (60 мл) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 6 часов. Затем смесь охлаждали, разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили и концентрировали с получением указанного в названии соединения (1,31 г, выход 69%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.51$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 380$ [M-H]⁻

Промежуточное соединение 244

трет-бутил (R)-(1-(2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамат

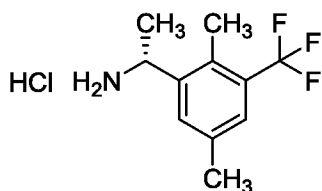


Смесь трет-бутил(R)-1-(5-бром-2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамата (сырой интермедиат 243, 300 мг, 784 мкмоль), карбоната цезия (511 мг, 1,57 ммоль), триметилбороксин (147 мг, 1,18 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II) (57,4 мг, 78,5 мкмоль) нагревали до 110 °С в течение 20 часов. Смесь охлаждали, концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, гексан, этилацетат) с получением указанного в названии соединения (180 мг, выход 72%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.49$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 316$ [M-H]⁻

Промежуточное соединение 245

(R)-1-(2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин гидрохлорид

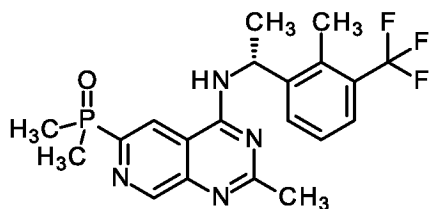


Указанное в названии соединение получали, как описано для Промежуточного соединения 28, начиная с трет-бутил (R)-1-(2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил)этил)карбамат (промежуточное соединение 244, 180 мг, 567 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (105 мг, 72 % выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 - 1.53 (m, 3 H) 2.38 (m, 6 H) 4.49 - 4.85 (m, 1 H) 7.44 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.79 (m, 1 H) 8.13 - 8.66 (m, 3 H).

Пример 1

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



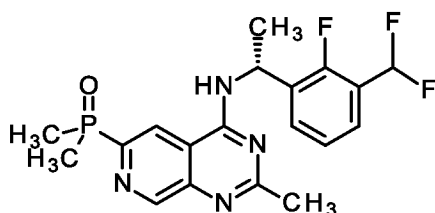
Согласно общей методике 1, в раствор 6-хлор-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (60.0 мг, 158 мкмоль), диметил-лямбда5-фосфанона (12.3 мг, 158 мкмоль) и триэтиламина (77 мкл, 550 мкмоль) в ацетонитриле (800 мкл) в атмосфере аргона добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (28.9 мг, 31.5 мкмоль) и смесь нагревали при 90 °С всю ночь. Смесь отфильтровывали, концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ (основной способ), с получением указанного в названии соединения (17 мг, 95 % чистота, 24 % выход).

LC-MS (Способ 2): Rt = 1.17 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 421 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.58 (d, 3H), 1.68 - 1.73 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 5.72 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.38 (d, 1H).

Пример 2

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



К раствору 6-хлор-N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (70,0 мг, 191 мкмоль), диметил-лямбда5-фосфанон (14,9 мг, 191 мкмоль) и триэтиламин (93 мкл, 670 мкмоль) в ацетонитриле (970 мкл) под аргоном добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (35,0 мг, 38,2 мкмоль) и смесь нагревали при 90°С в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали ВЭЖХ (основной способ). Фракции, содержащие указанное в названии соединение, концентрировали и дополнительно очищали препаративной тонкослойной

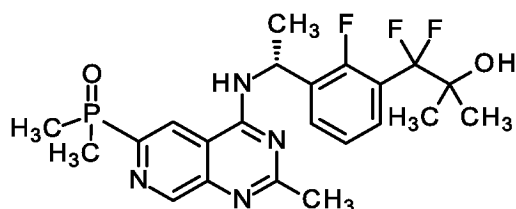
хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/EtOH 95:5) с получением указанного в названии соединения в виде белого твердого вещества (35 мг, чистота 95%, выход 43%).

LC-MS (Способ 2): Rt = 1.01 мин; MS (ESI_{neg}): m/z = 407 [M-H]-

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9.30 (d, J=7.4 Гц, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.96 (d, J=6.1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42-7.57 (m, 1H), 7.09-7.39 (m, 2H), 5.70-5.87 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.67-1.75 (m, 6H), 1.59-1.65 (m, 3H)

Пример 3

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



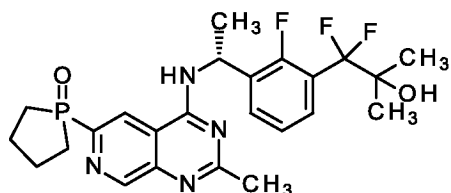
К раствору N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (107 мг, 184 мкмоль) и триэтилсилана (2.9 мкл, 18 мкмоль) в дихлорметане, трифторуксусную кислоту (210 мкл, 2.8 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре и смесь перемешивали всю ночь. Затем добавляли еще трифторуксусную кислоту (210 мкл, 2.8 ммоль) и реакционную смесь снова перемешивали в течение ночи, затем смесь разбавляли толуолом, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (кислотный метод) с получением указанного в названии соединения (16 мг, 98 мг). % чистоты, выход 18 %)

LC-MS (Способ 4): Rt = 0.82 мин; MS (ESI_{pos}): m/z = 467.46 [M+H]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9.21-9.35 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98 (d, J=6.6 Гц, 1H), 7.54-7.73 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 5.71-5.85 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.39-2.43 (m, 3H), 1.68-1.75 (m, 6H), 1.57-1.63 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 7H)

Пример 4

1-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он



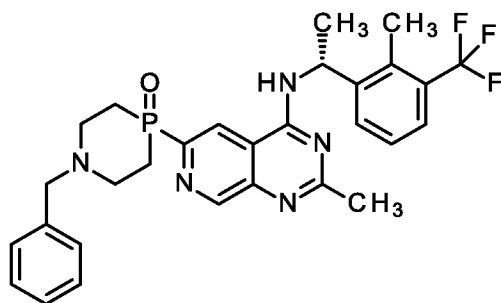
К раствору 1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ола (80.0 мг, 170 мкмоль), 1лямбда5-фосфофан-1-она (17.7 мг, 170 мкмоль) и триэтиламин (83 мкл, 600 мкмоль; CAS-RN:[121-44-8]) в ацетонитриле (1.8 мл) в атмосфере аргона добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (29.5 мг, 25.6 мкмоль; CAS-RN:[14221-01-3]) и смесь перемешивали при 90 °С всю ночь. Смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, дихлорметан, этанол 9:1) с получением указанного в названии соединения (60,7 мг, чистота 95%, выход 69%).

LC-MS (Способ 2): Rt = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9.32 (d, J=7.4 Гц, 1H), 9.07-9.12 (m, 1H), 9.00-9.06 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.27-5.39 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.93-2.21 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 3H), 1.12-1.32 (m, 6H)

Пример 5

1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он



К раствору субстрата 6-бром-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 235 мкмоль), 1-бензил-1,4лямбда5-азафосфинан-4-она (49.2 мг, 235 мкмоль) и триэтиламина (110 мкл, 820 мкмоль) в ацетонитриле (1.2 мл) в атмосфере аргона добавляли

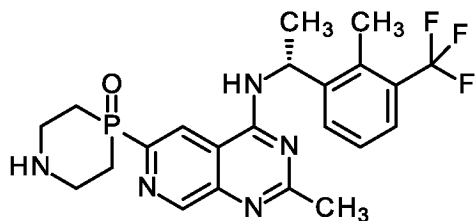
тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (43.1 мг, 47.0 мкмоль) и смесь нагревали при 90 °С всю ночь. Смесь затем охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения в виде твердого вещества белого цвета (71 мг, 95 % чистота, 52 % выход).

LC-MS (Способ 2): Rt = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.566 (5.04), 1.584 (5.07), 1.867 (0.43), 1.906 (0.85), 1.947 (0.48), 2.322 (0.81), 2.326 (1.14), 2.332 (0.91), 2.336 (0.67), 2.361 (0.78), 2.372 (0.71), 2.381 (0.76), 2.418 (16.00), 2.518 (3.76), 2.522 (2.40), 2.620 (6.37), 2.664 (0.64), 2.669 (0.90), 2.673 (0.64), 2.801 (0.93), 2.831 (1.02), 2.860 (0.40), 2.917 (0.62), 2.931 (0.48), 2.950 (0.47), 2.961 (0.54), 2.972 (0.66), 2.985 (0.47), 3.003 (0.41), 3.655 (6.52), 5.698 (0.78), 5.715 (1.21), 5.733 (0.76), 7.249 (0.50), 7.255 (0.66), 7.263 (1.07), 7.268 (0.78), 7.271 (0.85), 7.277 (0.91), 7.284 (0.72), 7.323 (0.79), 7.329 (0.48), 7.343 (5.16), 7.350 (5.04), 7.358 (12.53), 7.371 (0.67), 7.380 (0.98), 7.538 (1.74), 7.556 (1.40), 7.779 (1.54), 7.798 (1.38), 8.977 (1.78), 8.992 (1.74), 9.104 (4.69), 9.350 (1.33), 9.368 (1.28).

Пример 6

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



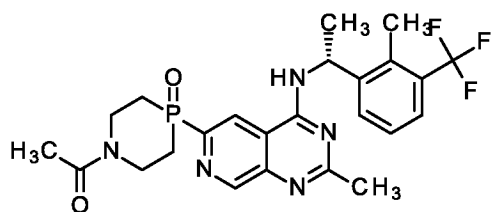
К раствору 1-бензил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (130 мг, 235 мкмоль) в этаноле (2.0 мл) добавляли Pd/C 10% (50.0 мг, 47.0 мкмоль). Колбу вакуумировали и снова заполняли аргоном (3 раза). Затем колбу продували водородом и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение двух дней. Затем смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (силикагель, дихлорметан/этанол). Объединенные фракции концентрировали с получением 35,0 мг указанного в названии соединения (выход 32%).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 462$ [M-H]⁻

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 9.28-9.43 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89-9.01 (m, 1H), 7.74-7.87 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 1H), 5.61-5.84 (m, 1H), 2.96-3.23 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 3H)

Пример 7

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



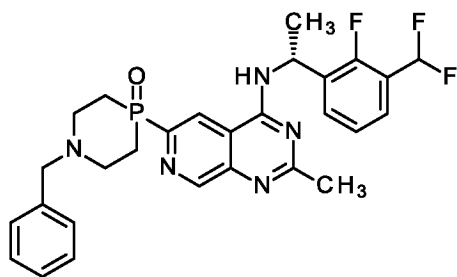
К раствору 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (33.0 мг, 71 % чистота, 50.2 мкмоль) в дихлорметане (530 мкл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10 мкл, 60 мкмоль) и уксусный ангидрид (5.2 мкл, 55 мкмоль) и смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Смесь затем растирали с толуолом, концентрировали и очищали посредством ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (21.5 мг, 95 % чистота, 80 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 504$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.574 (4.69), 1.591 (4.67), 2.054 (0.40), 2.116 (16.00), 2.254 (0.43), 2.274 (0.40), 2.327 (1.12), 2.332 (0.83), 2.382 (0.42), 2.420 (12.71), 2.518 (4.41), 2.523 (3.04), 2.623 (6.24), 2.669 (1.14), 2.673 (0.82), 3.859 (0.59), 3.872 (0.59), 3.885 (0.49), 3.916 (0.41), 5.708 (0.48), 5.724 (0.68), 5.739 (0.45), 7.348 (0.72), 7.367 (1.57), 7.387 (0.90), 7.543 (1.68), 7.561 (1.36), 7.787 (1.50), 7.806 (1.35), 9.010 (1.53), 9.026 (1.52), 9.094 (3.72), 9.375 (0.88), 9.389 (0.84).

Пример 8

1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



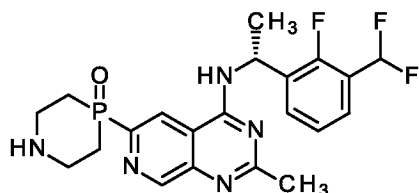
Согласно общей методике 1, раствор 6-бром-N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (300 мг, 730 мкмоль), 1-бензил-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (153 мг, 730 мкмоль) и триэтиламина (360 мкл, 2.6 ммоль) в ацетонитриле (3.6 мл) в атмосфере аргона добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (126 мг, 109 мкмоль) и смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью Biotage-Selekt колоночной флэш-хроматографии с использованием CH₂Cl₂/этанола (9/1) в качестве элюента с получением указанного в названии соединения 1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он (366 мг, 95% чистота, 88% выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.035 (0.64), 1.052 (1.44), 1.070 (0.77), 1.234 (0.73), 1.611 (5.60), 1.629 (5.58), 1.870 (0.47), 1.914 (0.90), 1.951 (0.54), 2.323 (0.48), 2.327 (0.73), 2.332 (0.69), 2.370 (0.86), 2.380 (0.76), 2.390 (0.84), 2.401 (0.82), 2.430 (16.00), 2.518 (2.19), 2.523 (1.64), 2.665 (0.45), 2.669 (0.64), 2.673 (0.44), 2.803 (0.98), 2.834 (1.09), 2.860 (0.46), 2.911 (0.69), 2.925 (0.54), 2.943 (0.54), 2.954 (0.60), 2.965 (0.71), 2.980 (0.52), 2.997 (0.45), 3.654 (6.72), 4.356 (0.44), 5.758 (0.41), 5.774 (0.88), 5.792 (1.35), 5.810 (0.87), 7.102 (1.35), 7.238 (2.86), 7.249 (0.59), 7.255 (0.73), 7.263 (1.15), 7.271 (0.92), 7.278 (1.74), 7.284 (0.89), 7.298 (2.23), 7.309 (0.68), 7.317 (1.36), 7.323 (1.06), 7.329 (0.56), 7.343 (4.87), 7.350 (5.10), 7.358 (12.04), 7.374 (1.47), 7.493 (0.73), 7.510 (1.23), 7.528 (0.61), 7.681 (0.67), 7.699 (1.20), 7.717 (0.60), 8.979 (1.85), 8.995 (1.85), 9.124 (4.59), 9.262 (1.39), 9.280 (1.36).

Пример 9

4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



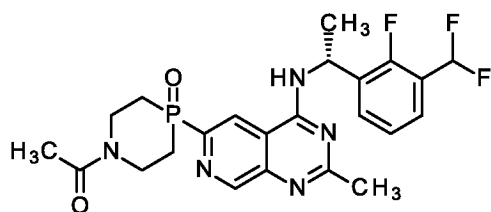
К раствору 1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-она (100 мг, 185 мкмоль) в этаноле (1.6 мл) добавляли палладий на угле (10 мас.%, 158 мг, 148 мкмоль). Колбу вакуумировали и заполняли аргоном (повторяют три раза). Затем колбу продували газообразным водородом и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Неочищенную смесь затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии biotage на силикагеле с применением дихлорметана и этанола (9/1) в качестве элюента. Получали указанное в названии соединение (31.0 мг, 37% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.074 (10.08), 1.094 (0.53), 1.236 (0.48), 1.617 (4.46), 1.635 (4.38), 1.808 (0.72), 1.846 (0.40), 1.955 (11.30), 2.169 (0.61), 2.297 (0.66), 2.318 (1.09), 2.323 (1.67), 2.327 (2.15), 2.332 (1.51), 2.336 (0.88), 2.429 (13.03), 2.518 (6.66), 2.523 (4.59), 2.660 (0.56), 2.665 (1.17), 2.669 (1.65), 2.673 (1.17), 2.678 (0.56), 2.781 (10.75), 2.942 (16.00), 3.029 (0.64), 3.081 (0.80), 3.090 (0.72), 3.113 (0.66), 3.122 (0.64), 3.129 (0.61), 3.144 (0.61), 3.153 (0.61), 5.777 (0.69), 5.794 (1.06), 5.812 (0.69), 7.105 (1.03), 7.240 (2.15), 7.284 (0.80), 7.303 (1.65), 7.322 (0.96), 7.376 (0.90), 7.497 (0.58), 7.514 (0.96), 7.532 (0.48), 7.686 (0.53), 7.703 (0.96), 7.721 (0.48), 8.954 (1.51), 8.969 (1.51), 9.112 (3.69), 9.242 (1.09), 9.259 (1.06).

Пример 10

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он



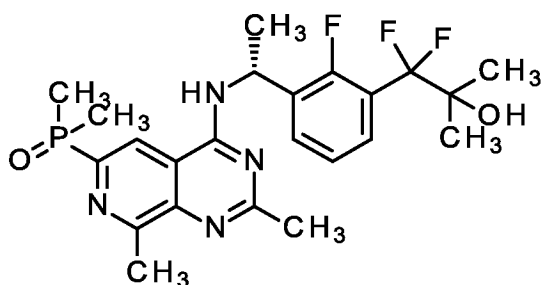
4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он (33.0 мг, 73.4 мкмоль) растворяли в дихлорметане (0.78 мл) при комнатной температуре. N,N-диизопропилэтиламин (15 мкл, 88 мкмоль) добавляли, а затем уксусный ангидрид (7.6 мкл, 81 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов. Толуол добавляли и смесь частично выпаривали. Соединение очищали посредством ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (23 мг, 95% чистота, 61% выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.232 (0.11), 1.352 (0.11), 1.619 (2.10), 1.636 (2.04), 1.908 (0.17), 2.058 (0.22), 2.118 (6.62), 2.327 (3.48), 2.331 (2.48), 2.433 (5.63), 2.518 (16.00), 2.523 (10.32), 2.669 (3.42), 2.673 (2.43), 2.678 (1.16), 3.707 (0.17), 3.866 (0.33), 4.037 (0.17), 5.784 (0.28), 5.799 (0.39), 5.817 (0.28), 7.106 (0.50), 7.241 (0.99), 7.287 (0.33), 7.306 (0.77), 7.325 (0.44), 7.377 (0.44), 7.500 (0.33), 7.516 (0.50), 7.534 (0.22), 7.688 (0.28), 7.706 (0.50), 7.725 (0.22), 9.014 (0.72), 9.031 (0.77), 9.118 (1.82), 9.282 (0.55), 9.300 (0.50).

Пример 11

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 168 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре. Триэтилсилан (2.7 мкл, 17 мкмоль) добавляли, а затем трифторуксусную кислоту (190 мкл, 2.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Воду и этилацетат добавляли к смеси и фазы разделяли. Органическую фазу сушили посредством гидрофобной фильтрации. Растворитель выпаривали. Соединение очищали посредством ВЭЖХ (основной способ) и последующей препаративной тонкослойной хроматографии с

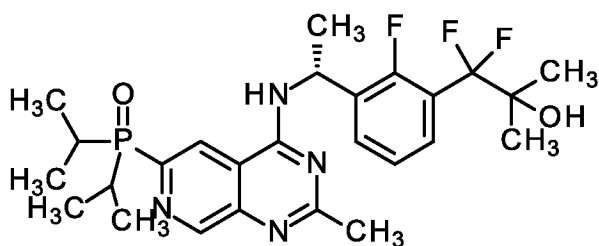
применением дихлорметана и этанола в качестве элюентов с получением указанного в названии соединения (12.0 мг, 15% выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.202 (6.15), 1.229 (6.43), 1.582 (4.64), 1.599 (4.66), 1.671 (6.95), 1.674 (7.40), 1.705 (7.13), 1.708 (7.21), 2.416 (16.00), 2.518 (0.97), 2.523 (0.64), 2.770 (13.42), 5.335 (7.89), 5.757 (3.57), 5.768 (0.76), 5.786 (1.17), 5.803 (0.74), 7.195 (0.74), 7.214 (1.75), 7.233 (1.13), 7.291 (0.66), 7.295 (0.77), 7.312 (1.09), 7.328 (0.51), 7.332 (0.47), 7.601 (0.61), 7.617 (1.06), 7.633 (0.55), 8.794 (1.93), 8.810 (1.91), 9.162 (1.32), 9.181 (1.26).

Пример 12

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



Согласно общей методике 1, 1-(3-[(1R)-1-[(6-Бром-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино]этил]-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (80.0 мг, 170 мкмоль) подвергали взаимодействию с диизопропилфосфиноксидом (22,9 мг, 170 мкмоль) при 90°C в течение 16 часов. После этого добавляли дополнительное количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (19,7 мг, 17,0 мкмоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов при 90°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Соединение очищали препаративной тонкослойной хроматографией на пластинках силикагеля, используя дихлорметан и этанол в качестве растворителя, с получением указанного в названии соединения (20,1 мг, чистота 95%, выход 21%).

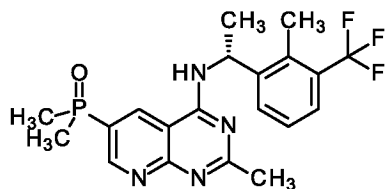
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 523$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.922 (3.58), 0.929 (3.65), 0.939 (3.78), 0.947 (3.71), 0.960 (3.71), 0.968 (3.78), 0.978 (3.71), 0.986 (3.51), 1.052 (0.95), 1.065 (0.95), 1.070 (1.01), 1.083 (0.95), 1.097 (1.22), 1.105 (3.78), 1.115 (4.25), 1.123 (4.25), 1.133 (3.71), 1.143 (3.65),

1.153 (3.71), 1.161 (3.71), 1.171 (3.51), 1.195 (6.82), 1.222 (7.02), 1.593 (4.86), 1.611 (4.86), 2.318 (0.47), 2.409 (16.00), 2.426 (0.88), 2.444 (1.35), 2.452 (1.15), 2.461 (1.82), 2.470 (2.30), 2.518 (6.75), 2.523 (4.66), 3.378 (0.41), 5.333 (2.23), 5.758 (9.92), 5.769 (0.88), 5.787 (1.28), 5.805 (0.81), 7.211 (0.74), 7.230 (1.82), 7.249 (1.22), 7.300 (0.88), 7.317 (1.22), 7.333 (0.54), 7.618 (0.68), 7.634 (1.15), 7.650 (0.61), 8.898 (1.96), 8.912 (1.89), 9.079 (4.86), 9.081 (4.79), 9.357 (1.42), 9.375 (1.35).

Пример 13

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



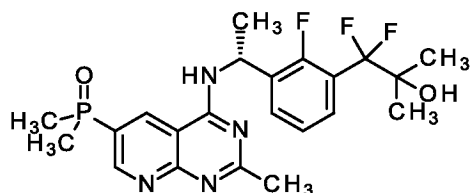
Согласно общей методике 1: 6-бром-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (60.0 мг, 141 мкмоль) и диметилфосфиноксид (11.0 мг, 141 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (25.1 мг, 40%) после очистки посредством препаративной TLC (CH₂Cl₂/EtOH 8:1).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 423 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.565 (4.57), 1.583 (4.65), 1.782 (14.54), 1.815 (13.99), 2.399 (16.00), 2.518 (3.22), 2.522 (2.15), 2.623 (5.45), 2.673 (0.50), 5.713 (0.69), 5.730 (1.07), 5.748 (0.69), 7.346 (0.63), 7.366 (1.38), 7.385 (0.80), 7.542 (1.46), 7.560 (1.18), 7.784 (1.29), 7.803 (1.18), 9.175 (1.57), 9.180 (1.76), 9.186 (1.60), 9.192 (1.73), 9.230 (1.13), 9.244 (1.98), 9.249 (2.01), 9.274 (1.46), 9.279 (1.24).

Пример 14

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



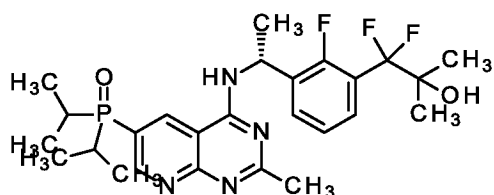
Согласно общей методике 1: 1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (60.0 мг, 128 мкмоль) и диметилфосфиноксид (9.98 мг, 128 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (30.0 мг, 48%) после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 5): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.205 (5.76), 1.230 (6.07), 1.588 (4.46), 1.606 (4.51), 1.786 (8.48), 1.819 (8.44), 2.396 (16.00), 2.518 (8.50), 2.523 (6.25), 5.340 (6.99), 5.782 (0.71), 5.800 (1.11), 5.817 (0.72), 7.206 (0.69), 7.225 (1.64), 7.244 (1.08), 7.306 (0.72), 7.323 (1.03), 7.338 (0.50), 7.606 (0.55), 7.622 (0.99), 7.637 (0.53), 9.125 (1.22), 9.143 (1.18), 9.188 (1.57), 9.193 (1.97), 9.200 (1.71), 9.205 (1.81), 9.250 (1.44), 9.255 (1.28), 9.280 (1.41), 9.285 (1.28).

Пример 15

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



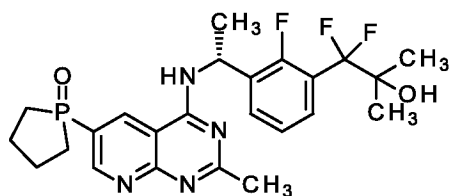
Согласно общей методике 1: 1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (100 мг, 213 мкмоль), ди(пропан-2-ил)-лямбда⁵-фосфанон (28.6 мг, 213 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (61.5 мг, 53.3 мкмоль) нагревали при 90 °С в течение 2 дней. Указанное в названии соединение (52.6 мг, 45%) получали после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 521$ $[M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.925 (3.35), 0.928 (3.47), 0.942 (3.57), 0.946 (3.47), 0.965 (3.47), 0.969 (3.52), 0.982 (3.54), 0.987 (3.37), 1.088 (2.86), 1.103 (3.69), 1.106 (3.84), 1.120 (3.32), 1.126 (3.30), 1.141 (3.76), 1.143 (3.84), 1.158 (2.93), 1.193 (5.98), 1.219 (6.16), 1.600 (4.45), 1.617 (4.40), 2.397 (16.00), 2.518 (3.84), 2.523 (2.49), 5.335 (4.35), 5.758 (1.91), 5.777 (0.73), 5.795 (1.12), 5.813 (0.71), 7.210 (0.71), 7.229 (1.71), 7.248 (1.10), 7.299 (0.66), 7.304 (0.76), 7.320 (1.05), 7.336 (0.51), 7.341 (0.44), 7.598 (0.59), 7.614 (1.03), 7.629 (0.54), 9.073 (1.47), 9.078 (1.91), 9.080 (1.83), 9.085 (1.49), 9.174 (1.27), 9.179 (1.17), 9.199 (1.27), 9.204 (1.12), 9.241 (1.25), 9.259 (1.20).

Пример 16

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он



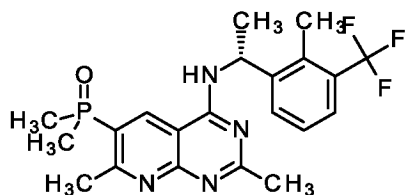
Согласно общей методике 1: 1-(3-((1R)-1-[(6-бром-2-метилпиридо[2,3- d]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (100 мг, 213 мкмоль) и фосфофан 1-оксид (22.2 мг, 213 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (66.6 мг, 60%) после очистки посредством препаративной TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 9:1).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.95 мин; MS (ESI $^{-}$): m/z = 491 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.205 (6.62), 1.230 (6.90), 1.591 (5.00), 1.609 (4.97), 1.892 (0.48), 1.910 (0.63), 1.947 (1.32), 1.973 (1.37), 1.986 (1.06), 2.017 (1.06), 2.037 (0.99), 2.059 (0.91), 2.077 (0.58), 2.161 (0.48), 2.180 (0.71), 2.195 (0.89), 2.209 (0.89), 2.223 (0.53), 2.327 (0.91), 2.331 (0.66), 2.397 (16.00), 2.518 (3.65), 2.523 (2.48), 2.669 (0.91), 2.673 (0.63), 5.342 (6.39), 5.759 (8.98), 5.784 (0.81), 5.802 (1.24), 5.820 (0.79), 7.202 (0.79), 7.221 (1.85), 7.241 (1.19), 7.300 (0.74), 7.305 (0.84), 7.322 (1.17), 7.337 (0.58), 7.341 (0.53), 7.606 (0.66), 7.622 (1.14), 7.638 (0.61), 9.114 (1.70), 9.119 (1.93), 9.124 (1.80), 9.130 (1.72), 9.177 (1.37), 9.195 (1.29), 9.243 (1.50), 9.248 (1.37), 9.272 (1.50), 9.277 (1.37).

Пример 17

6-(диметилфосфорил)-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



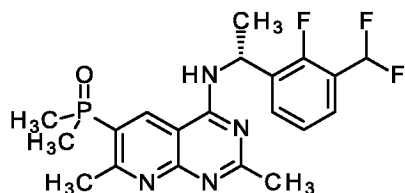
Согласно общей методике 1: 6-бром-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 228 мкмоль), диметилфосфиноксид (35.5 мг, 455 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (52.6 мг, 45.5 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (24.0 мг, 23%) после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 435$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.564 (4.64), 1.582 (4.69), 1.838 (16.00), 1.872 (15.74), 2.336 (0.46), 2.364 (15.23), 2.518 (5.56), 2.523 (3.92), 2.613 (5.61), 2.678 (0.44), 2.832 (12.47), 5.705 (0.71), 5.722 (1.08), 5.739 (0.69), 7.342 (0.64), 7.362 (1.39), 7.381 (0.80), 7.541 (1.51), 7.559 (1.22), 7.765 (1.35), 7.785 (1.20), 8.926 (2.19), 8.958 (2.17), 9.037 (1.17), 9.054 (1.11).

Пример 18

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



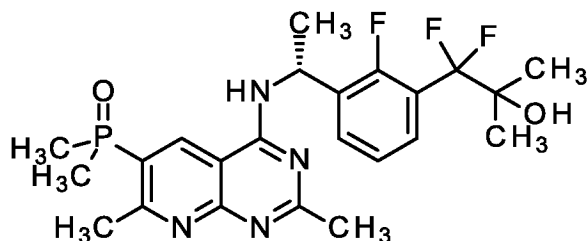
Согласно общей методике 1: 6-бром-N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 235 мкмоль), диметилфосфиноксид (36.7 мг, 470 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (54.3 мг, 47.0 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (31.0 мг, 30%) после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 423 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.611 (4.86), 1.629 (4.84), 1.839 (13.82), 1.872 (13.83), 2.331 (0.48), 2.376 (16.00), 2.518 (2.60), 2.523 (1.81), 2.673 (0.46), 2.845 (13.08), 5.789 (0.74), 5.808 (1.14), 5.825 (0.72), 7.107 (1.09), 7.243 (2.31), 7.280 (0.82), 7.299 (1.78), 7.319 (1.01), 7.379 (0.96), 7.497 (0.61), 7.514 (1.02), 7.532 (0.50), 7.671 (0.56), 7.688 (1.01), 7.706 (0.50), 8.923 (2.23), 8.951 (1.42), 8.956 (2.52), 8.969 (1.21).

Пример 19

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



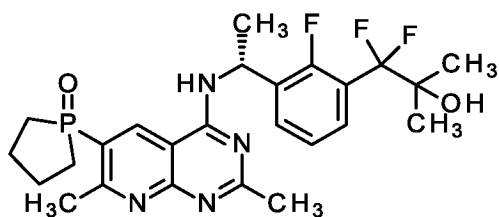
Согласно общей методике 1: 1-(3-{(1R)-1-[(6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]этил}-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (100 мг, 207 мкмоль), диметилфосфиноксид (16.1 мг, 207 мкмоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (59.8 мг, 51.7 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (40.0 мг, 38%) после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 479 [M-H]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.928 (0.41), 1.205 (5.87), 1.229 (6.09), 1.588 (4.60), 1.605 (4.60), 1.839 (12.73), 1.873 (12.58), 2.074 (0.63), 2.331 (1.63), 2.337 (0.74), 2.363 (16.00), 2.518 (8.76), 2.523 (6.16), 2.669 (2.30), 2.673 (1.56), 2.678 (0.71), 2.846 (12.96), 5.344 (7.94), 5.779 (0.71), 5.797 (1.11), 5.815 (0.71), 7.202 (0.71), 7.221 (1.67), 7.240 (1.08), 7.305 (0.74), 7.322 (1.04), 7.338 (0.48), 7.591 (0.56), 7.607 (1.00), 7.624 (0.52), 8.924 (2.30), 8.938 (1.34), 8.957 (3.12).

Пример 20

1-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он



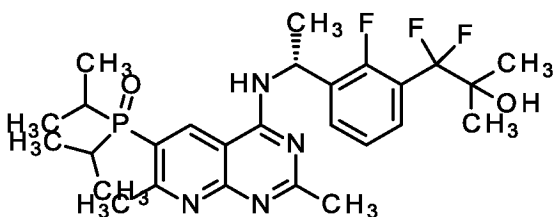
Согласно общей методике 1: 1-(3-((1*R*)-1-[(6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (104 мг, 215 мкмоль), лямбда⁵-фосфофанон (22.4 мг, 215 мкмоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (62.2 мг, 53.8 мкмоль) приводили к указанному в названии соединению (23.8 мг, 21%) после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 507$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 1.202 (6.28), 1.226 (6.50), 1.601 (4.85), 1.619 (4.83), 1.797 (0.56), 1.806 (0.53), 1.820 (0.65), 1.837 (0.60), 1.847 (0.66), 1.863 (0.47), 1.948 (0.55), 1.968 (0.73), 1.983 (0.78), 2.012 (1.21), 2.047 (0.61), 2.064 (0.56), 2.074 (0.50), 2.327 (0.80), 2.332 (0.60), 2.366 (16.00), 2.426 (0.47), 2.444 (0.47), 2.518 (3.71), 2.523 (2.54), 2.669 (0.83), 2.673 (0.58), 2.828 (13.23), 5.344 (5.12), 5.782 (0.76), 5.800 (1.18), 5.817 (0.75), 7.202 (0.75), 7.221 (1.78), 7.240 (1.13), 7.302 (0.66), 7.306 (0.76), 7.323 (1.10), 7.339 (0.53), 7.343 (0.48), 7.584 (0.61), 7.600 (1.08), 7.616 (0.55), 8.907 (2.08), 8.938 (3.17), 8.956 (1.30).

Пример 21

1-(3-[(1*R*)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



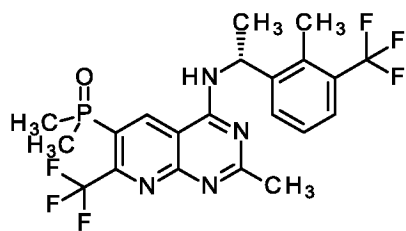
Согласно общей методике 1: 1-(3-((1*R*)-1-[(6-бром-2,7-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]этил)-2-фторфенил)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (104 мг, 215 мкмоль), ди(пропан-2-ил)-лямбда⁵-фосфанон (28.9 мг, 215 мкмоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (99.5 мг, 86.1 мкмоль) нагревали при 90 °С в течение 3 дней. Указанное в названии соединение (20.5 мг, 17%) получали после очистки посредством препаративной TLC (CH₂Cl₂/EtOH 9:1).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.878 (2.79), 0.894 (3.73), 0.896 (3.80), 0.911 (3.03), 0.918 (3.01), 0.934 (3.75), 0.935 (3.73), 0.951 (2.72), 1.021 (0.63), 1.040 (0.76), 1.050 (0.45), 1.052 (0.67), 1.058 (0.83), 1.070 (0.43), 1.077 (1.06), 1.095 (0.61), 1.158 (2.76), 1.176 (6.18), 1.185 (6.61), 1.193 (5.28), 1.213 (9.15), 1.231 (3.30), 1.608 (4.49), 1.626 (4.45), 2.331 (0.99), 2.337 (0.45), 2.367 (16.00), 2.518 (5.28), 2.523 (3.75), 2.558 (0.72), 2.567 (1.08), 2.575 (0.99), 2.584 (0.70), 2.593 (0.92), 2.610 (0.52), 2.673 (0.97), 2.678 (0.43), 2.834 (10.52), 5.331 (6.47), 5.759 (1.84), 5.776 (0.72), 5.794 (1.10), 5.812 (0.70), 7.209 (0.70), 7.229 (1.66), 7.248 (1.12), 7.301 (0.65), 7.305 (0.76), 7.322 (1.03), 7.338 (0.52), 7.342 (0.45), 7.557 (0.56), 7.573 (1.01), 7.589 (0.52), 8.817 (1.10), 8.844 (1.10), 8.988 (1.01), 9.006 (0.99).

Пример 22

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин



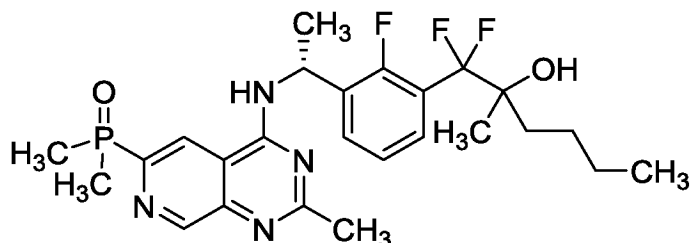
Согласно общей методике 1: 6-бром-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (70.0 мг, 142 мкмоль), диметилфосфиноксид (15.5 мг, 199 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (73.8 мг, 63.4 мкмоль) нагревали при 90 °С в течение 2 дней. Указанное в названии соединение (10.0 мг, 14%) получали после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 491 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.065 (4.29), 1.154 (0.53), 1.172 (0.53), 1.232 (0.71), 1.590 (3.65), 1.607 (3.65), 1.861 (3.88), 1.895 (3.88), 2.327 (3.41), 2.331 (2.47), 2.430 (11.71), 2.518 (16.00), 2.523 (10.65), 2.618 (4.82), 2.669 (3.53), 2.673 (2.53), 5.730 (0.59), 5.747 (1.00), 5.760 (10.35), 7.353 (0.53), 7.373 (1.12), 7.393 (0.65), 7.556 (1.41), 7.575 (1.18), 7.792 (1.12), 7.811 (1.00), 9.463 (1.35), 9.495 (1.29), 9.575 (0.59), 9.593 (0.59).

Пример 23

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-[[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ол (смесь диастереомеров)



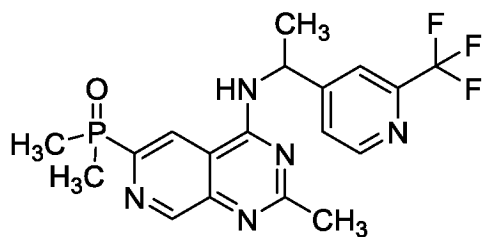
Применяя общую методику 6, начиная с соли трифторуксусной кислоты (2RS)-1-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ол (1 / 1) (смесь диастереомеров, интермедиат 82, 64,0 мг, чистота 81 %, 128 мкмоль) и 6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (33,5 мг, 141 мкмоль) (промежуточный 71). Очистка препаративной тонкослойной хроматографией (пластины силикагеля 20×20 см, дихлорметан, этанол) с получением 15,5 мг (чистота 95%, выход 23%) указанного в названии соединения.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.791 (2.29), 0.802 (3.24), 0.809 (6.54), 0.819 (7.45), 0.827 (3.42), 0.837 (3.37), 1.135 (5.66), 1.154 (5.70), 1.176 (1.10), 1.194 (1.96), 1.212 (2.28), 1.228 (2.28), 1.268 (0.77), 1.286 (0.72), 1.299 (0.72), 1.313 (0.68), 1.330 (0.80), 1.346 (0.74), 1.358 (0.80), 1.376 (0.67), 1.413 (0.60), 1.452 (1.14), 1.465 (0.96), 1.481 (1.10), 1.492 (1.09), 1.516 (0.52), 1.586 (6.82), 1.603 (6.76), 1.689 (16.00), 1.723 (15.99), 2.084 (0.45), 2.332 (1.50), 2.336 (0.64), 2.411 (14.13), 2.423 (13.61), 2.518 (7.82), 2.523 (5.56), 2.673 (1.51), 2.678 (0.64), 5.174 (4.52), 5.191 (4.24), 5.758 (2.39), 5.765 (0.68), 5.782 (1.10), 5.801 (1.02), 5.821 (1.05), 5.839 (0.65), 7.200 (0.69), 7.207 (0.70), 7.220 (1.69), 7.226 (1.66), 7.239 (1.16), 7.245 (1.08), 7.295 (0.74), 7.312 (1.17), 7.322 (1.09), 7.338 (0.52), 7.605 (0.90), 7.623 (1.55), 7.641 (0.86), 8.963 (1.72), 8.970 (1.78), 8.979 (1.76), 8.984 (1.75), 9.089 (6.35), 9.263 (1.15), 9.282 (2.12), 9.301 (1.16).

Пример 24

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 1)



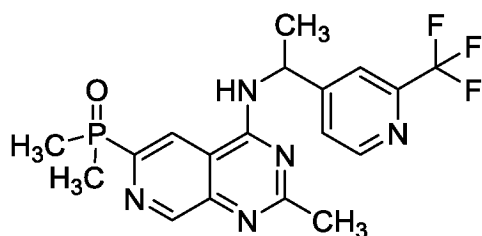
К раствору 6-бром-2-метил-N-{(1S*)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Энантиомер 1) (Промежуточное соединение 96, 50 мг, 121.3 мкмоль) тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (21.0 мг, 18.2 мкмоль) добавляли, а затем ацетонитрил (2 мл), триэтиламин (59 мкл, 420 мкмоль) и диметил-лямбда⁵-фосфанон (11 мкл, 150 мкмоль). Атмосферу заменяли на аргон и флакон запечатывали и нагревали до 90 °С в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, остаток повторно растворяли в DMSO (2.5 мл) и фильтровали и затем подвергали ВЭЖХ очистке (основной способ) с получением указанного в названии соединения 22.0 мг (98 % чистота, 43 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 410.4$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.627 (5.33), 1.645 (5.36), 1.689 (5.99), 1.696 (6.11), 1.723 (6.04), 1.730 (5.97), 2.427 (16.00), 2.518 (1.11), 2.522 (0.71), 5.611 (0.73), 5.629 (1.13), 5.647 (0.72), 7.761 (1.25), 7.770 (1.26), 7.773 (1.27), 8.004 (2.54), 8.699 (2.00), 8.711 (1.95), 8.919 (1.74), 8.920 (1.80), 8.935 (1.80), 8.937 (1.78), 9.108 (4.03), 9.275 (1.20), 9.293 (1.17).

Пример 25

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 2)



К раствору 6-бром-2-метил-N-{(1R*)-1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (Энантиомер 2) (Промежуточное соединение 97, 50 мг, 121.3 мкмоль) Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (21.0 мг, 18.2 мкмоль) добавляли, а затем ацетонитрил (2 мл), триэтиламин (59 мкл, 420 мкмоль) и диметил-лямбда⁵-фосфанон (11

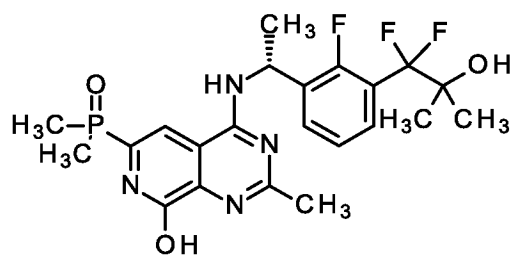
мкл, 150 мкмоль). Атмосферу заменяли на аргон и флакон запечатывали и нагревали до 90 °С в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, остаток повторно растворяли в DMSO (2.5 мл) и фильтровали и затем подвергали ВЭЖХ очистке (основной способ) с получением указанного в названии соединения 17.0 мг (98 % чистота, 34 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 410.4$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.61 - 1.66 (m, 3 H) 1.68 - 1.71 (m, 3 H) 1.71 - 1.75 (m, 3 H) 2.41 - 2.45 (m, 3 H) 5.43 - 5.74 (m, 1 H) 7.69 - 7.84 (m, 1 H) 7.95 - 8.13 (m, 1 H) 8.61 - 8.77 (m, 1 H) 8.85 - 9.00 (m, 1 H) 9.04 - 9.18 (m, 1 H) 9.24 - 9.39 (m, 1 H)

Пример 26

4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-ол



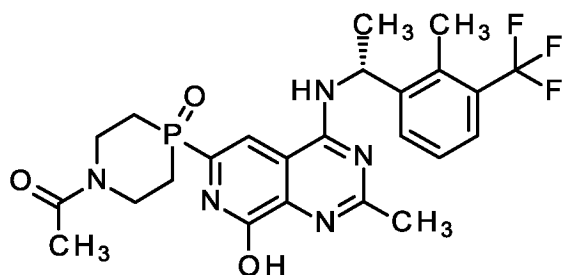
К раствору N-[(1R)-1-(3-{1,1-дифтор-2-метил-2-[(триэтилсилил)окси]пропил}-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 102, 208 мг, 290 мкмоль) в дихлорметане (3.0 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3.0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (Устройство: Waters система автоочистки; Колонка: XBrigde C18 5мкм, 100x30мм; элюент А: воду + 0.2 об. % водный аммиак (32%); элюент В: ацетонитрил; градиент: 0.0-0.5 мин 9% В (35-70 мл/мин), 0.5-5.5 мин 9-29% В; поток: 70 мл/мин; температура: RT; DAD сканирование: 210-400 нм) с получением указанного в названии соединения (52 мг, 99 % чистота, 37 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.75$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 483.7$ [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 - 1.27 (m, 6 H) 1.50 - 1.61 (m, 3 H) 1.69 - 1.82 (m, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 5.21 - 5.44 (m, 1 H) 5.63 - 5.79 (m, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 7.47 - 7.71 (m, 2 H) 8.72 (d, $J=7.35$ Гц, 1 H) 11.22 - 12.25 (m, 1 H)

Пример 30

1-ацетил-4-[8-гидрокси-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



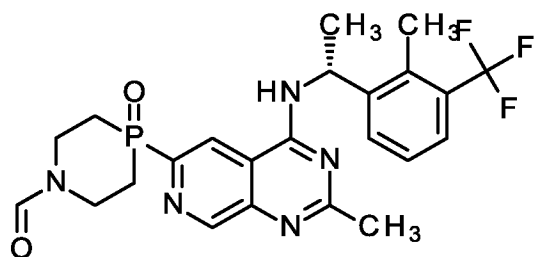
Согласно общей методике **3**, начиная с трет-бутил 4-{8-[(4-метоксифенил)метокси]-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил}-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 113, 105 мг, 150 мкмоль), после очистки посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ), получали указанное в названии соединение (10.0 мг, 98 % чистота, 13 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.851 (0.42), 1.232 (1.72), 1.315 (0.43), 1.527 (5.25), 1.545 (5.24), 1.844 (1.36), 1.850 (0.63), 1.870 (0.57), 1.908 (0.56), 2.074 (1.44), 2.101 (16.00), 2.259 (0.44), 2.291 (0.60), 2.318 (1.17), 2.323 (2.23), 2.327 (3.04), 2.331 (2.40), 2.344 (14.10), 2.518 (9.95), 2.523 (6.86), 2.603 (7.23), 2.660 (0.81), 2.665 (1.84), 2.669 (2.56), 2.673 (1.79), 2.678 (0.81), 3.234 (0.52), 3.262 (0.63), 3.659 (0.47), 3.685 (0.49), 5.616 (0.60), 5.633 (0.87), 5.646 (0.57), 6.549 (0.51), 7.339 (0.80), 7.358 (1.78), 7.377 (1.06), 7.529 (1.97), 7.547 (1.61), 7.602 (0.56), 7.625 (0.54), 7.768 (1.72), 7.787 (1.56), 8.850 (0.80).

Пример 31

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбальдегид



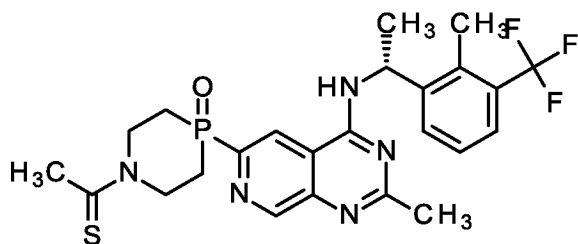
К раствору 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Промежуточное соединение 148, 50.0 мг, 108 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли карбонат калия (14.9 мг, 108 мкмоль) и этилформиат (70 мкл, 860 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (диоксид кремния, дихлорметан, этанол) с получением указанного в названии соединения (29.1 мг, 95 % чистота, 52 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.229 (0.49), 1.575 (6.11), 1.593 (6.07), 1.955 (0.63), 2.061 (0.66), 2.100 (0.40), 2.258 (0.71), 2.281 (0.61), 2.361 (0.53), 2.374 (0.79), 2.396 (0.85), 2.422 (16.00), 2.623 (8.90), 3.659 (0.64), 3.694 (0.68), 3.774 (0.57), 3.785 (0.57), 3.808 (1.03), 3.821 (1.02), 3.834 (0.80), 3.867 (0.70), 3.879 (0.41), 3.939 (0.43), 3.974 (0.61), 3.987 (0.61), 5.707 (0.89), 5.723 (1.34), 5.741 (0.88), 7.349 (0.96), 7.368 (2.03), 7.388 (1.19), 7.544 (2.27), 7.563 (1.86), 7.786 (2.04), 7.806 (1.85), 8.115 (5.54), 9.015 (2.28), 9.032 (2.25), 9.089 (5.45), 9.373 (1.56), 9.389 (1.50).

Пример 32

1-этантол-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



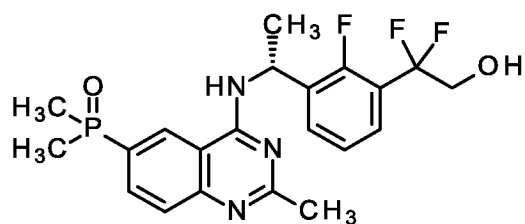
К раствору 1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)-амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Пример 7, 100 мг, 198 мкмоль) в дихлорметане (1.3 мл) добавляли Реагент Лавессона ([CAS 38078-09-0], 80.0 мг, 198 мкмоль), и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и при комнатной температуре всю ночь. Смесь отфильтровывали, концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной TLC (диоксид кремния, гексан, метанол) с получением указанного в названии соединения (26.5 мг, 95 % чистота, 24 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 522$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.229 (0.56), 1.575 (5.41), 1.593 (5.45), 2.107 (0.70), 2.116 (0.52), 2.137 (0.44), 2.173 (0.47), 2.336 (0.42), 2.423 (12.40), 2.425 (12.89), 2.518 (5.66), 2.523 (3.88), 2.624 (7.27), 2.678 (0.56), 2.696 (16.00), 4.143 (0.45), 4.151 (0.41), 4.177 (0.51), 4.299 (0.58), 4.325 (0.71), 4.362 (0.58), 5.706 (0.54), 5.712 (0.58), 5.724 (0.86), 5.729 (0.87), 5.741 (0.59), 5.747 (0.57), 5.758 (11.06), 7.350 (0.80), 7.369 (1.75), 7.389 (1.01), 7.545 (1.93), 7.563 (1.56), 7.789 (1.74), 7.809 (1.57), 9.041 (1.99), 9.059 (1.96), 9.105 (5.48), 9.400 (1.16), 9.415 (1.12).

Пример 33

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол



К раствору этил {3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 173, 90.0 мг, 188 мкмоль) в тетрагидрофуране (1.2 мл) добавляли натрия тетрагидридоборат (35.5 мг, 939 мкмоль) порционно, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли водную соляную кислоту (1 М) до тех пор, пока раствор не достиг ~pН₆, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Смесь затем экстрагировали этилацетатом, органические фазы промывали насыщенным водным хлоридом натрия, фильтровали через разделительную воронку и концентрировали. Остаток очищали посредством

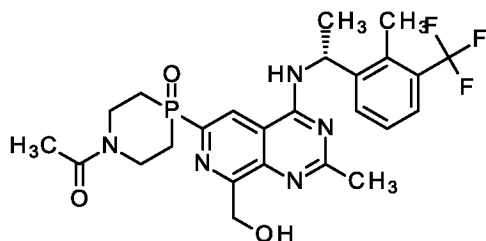
препаративной ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (25.0 мг, 95 % чистота, 29 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438.4$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.605 (4.77), 1.623 (4.90), 1.725 (13.70), 1.759 (13.80), 2.372 (16.00), 2.518 (1.60), 2.523 (1.18), 3.895 (0.50), 3.912 (0.55), 3.932 (0.94), 3.948 (0.98), 3.967 (0.47), 3.983 (0.45), 5.709 (0.81), 5.725 (1.91), 5.741 (0.76), 5.806 (0.73), 5.824 (1.13), 5.842 (0.72), 7.235 (0.87), 7.254 (1.91), 7.273 (1.11), 7.396 (0.68), 7.414 (1.05), 7.429 (0.53), 7.649 (1.63), 7.656 (1.91), 7.671 (2.47), 7.677 (2.04), 7.689 (0.52), 7.986 (0.91), 7.990 (0.91), 8.008 (0.86), 8.011 (1.67), 8.015 (0.96), 8.033 (0.76), 8.036 (0.79), 8.806 (1.24), 8.809 (1.22), 8.829 (1.33), 8.837 (1.44), 8.841 (1.44), 8.848 (1.25).

Пример 34

1-ацетил-4-[8-(гидроксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



Во флаконе для применения микроволн, 1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он (Пример 7, 100 мг, 70 % чистота, 138 мкмоль) растворяли в метаноле (700 мкл) и смесь облучали УФ-светом (370 нм) в течение 5 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной TLC (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (5 мг, 95 % чистота, 6 % выход).

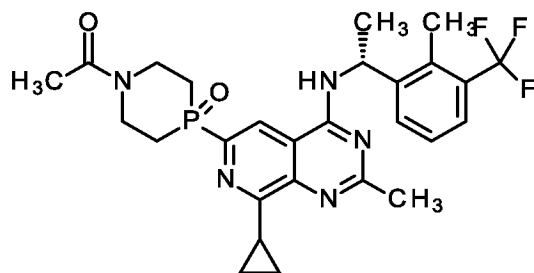
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 537$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.852 (0.76), 1.233 (2.80), 1.572 (2.33), 1.590 (2.33), 2.121 (7.80), 2.318 (1.51), 2.422 (7.26), 2.518 (16.00), 2.523 (11.33), 2.621 (3.04), 2.678 (1.33), 2.687 (0.93), 3.304 (0.77), 5.007 (0.64), 5.013 (0.85), 5.025 (2.33), 5.047 (1.05), 5.059 (1.28),

5.064 (0.62), 5.721 (0.45), 7.364 (0.76), 7.383 (0.47), 7.540 (0.84), 7.559 (0.66), 7.782 (0.75), 7.801 (0.65), 8.911 (0.92), 8.928 (0.91), 9.335 (0.51), 9.352 (0.50).

Пример 35

1-ацетил-4-[8-циклопропил-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



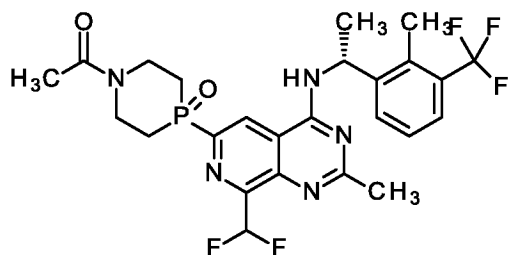
Смесь 1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)-амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Пример 7, 125 мг, 247 мкмоль), циклопропанкарбоновой кислоты (39 мкл, 490 мкмоль), персульфата аммония ([CAS 7727-54-0], 282 мг, 1.24 ммоль) и нитрат серебра (168 мг, 989 мкмоль) в ацетонитриле (1.8 мл) и воду (750 мкл) нагревали до 80 °С в течение 24 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы разделяли, сушили, и концентрировали. Остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (12 мг, 95 % чистота, 8 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.35$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 546.5$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.996 (0.72), 1.009 (0.90), 1.024 (0.83), 1.109 (1.30), 1.125 (1.28), 1.565 (4.60), 1.582 (4.63), 2.053 (0.57), 2.062 (0.54), 2.084 (3.60), 2.113 (16.00), 2.284 (0.42), 2.322 (1.24), 2.327 (1.65), 2.332 (1.27), 2.449 (12.76), 2.518 (5.27), 2.523 (3.44), 2.625 (5.99), 2.660 (0.43), 2.664 (0.92), 2.669 (1.31), 2.673 (0.94), 3.306 (0.86), 3.779 (0.63), 3.909 (0.60), 5.706 (0.52), 5.722 (0.76), 5.737 (0.51), 7.341 (0.70), 7.361 (1.54), 7.380 (0.88), 7.540 (1.64), 7.558 (1.33), 7.778 (1.45), 7.798 (1.31), 8.725 (2.00), 8.742 (1.98), 9.217 (1.03), 9.234 (0.97).

Пример 36

1-ацетил-4-[8-(дифторметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



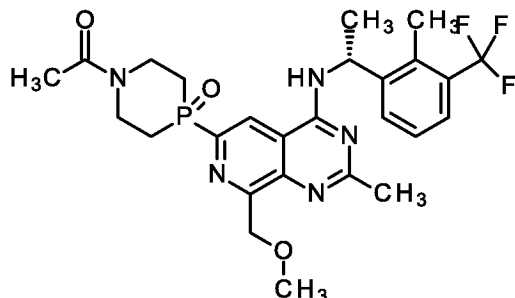
К смеси 1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)-амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (пример 7, 200 мг, 396 мкмоль) и цинка бис(дифторметансульфината) (665 мг, 95 % чистота, 2.14 ммоль) в дихлорметане (1.6 мл) и воде (650 мкл) добавляли трифторуксусную кислоту (61 мкл, 790 мкмоль), а затем по каплям добавляли 2-метилпропан-2-пероксол ([CAS 75-91-2], 570 мкл, 70 % чистота, 4.0 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 22 ч. Затем цинка бис(дифторметансульфинат) (665 мг, 95 % чистота, 2.14 ммоль) и 2-метилпропан-2-пероксол (570 мкл, 70 % чистота, 4.0 ммоль) добавляли и перемешивали в течение еще 2 дней при комнатной температуре. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы отфильтровывали через разделительную воронку и концентрировали. Очистка остатка посредством препаративной ВЭЖХ (основный способ) приводила к указанному в названии соединению (29.0 мг, 99 % чистота, 13 % выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 556.2$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.586 (4.96), 1.604 (4.97), 1.960 (0.40), 2.101 (0.44), 2.121 (16.00), 2.151 (0.43), 2.280 (0.48), 2.291 (0.44), 2.318 (0.64), 2.323 (1.06), 2.327 (1.37), 2.331 (1.08), 2.336 (0.64), 2.360 (0.43), 2.452 (14.03), 2.518 (4.99), 2.523 (3.43), 2.619 (6.67), 2.665 (0.80), 2.669 (1.12), 2.673 (0.81), 3.835 (0.43), 3.861 (0.51), 3.873 (0.58), 3.892 (0.79), 3.905 (0.83), 3.949 (0.71), 3.992 (0.46), 5.720 (0.64), 5.737 (0.96), 5.755 (0.63), 7.355 (0.75), 7.374 (1.64), 7.394 (0.95), 7.522 (1.02), 7.553 (1.78), 7.571 (1.43), 7.657 (2.24), 7.782 (1.64), 7.792 (1.02), 7.801 (1.47), 9.180 (1.76), 9.195 (1.75), 9.558 (1.13), 9.575 (1.09).

Пример 37

1-ацетил-4-[8-(метоксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



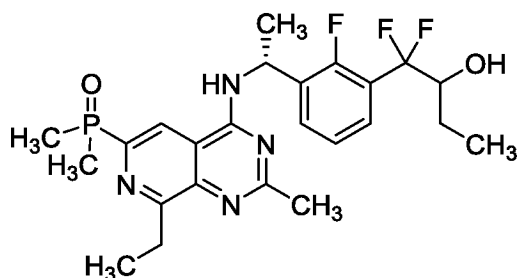
Реакцию проводили, как описано для Примера 35, начиная с 1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Пример 7, 125 мг, 247 мкмоль) и метоксиуксусной кислоты (38 мкл, 490 мкмоль). Очистка посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ) приводила к указанному в названии соединению (23.0

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 550.2$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.572 (2.87), 1.589 (2.88), 2.098 (0.41), 2.118 (9.38), 2.283 (0.51), 2.322 (0.44), 2.327 (0.53), 2.332 (0.45), 2.422 (7.73), 2.518 (1.44), 2.523 (0.94), 2.619 (3.95), 3.366 (16.00), 3.373 (1.71), 3.896 (0.68), 3.908 (0.68), 3.920 (0.70), 3.929 (0.75), 3.949 (0.71), 4.967 (5.28), 5.718 (0.50), 7.342 (0.45), 7.362 (0.97), 7.381 (0.56), 7.539 (1.07), 7.558 (0.87), 7.779 (0.95), 7.799 (0.88), 8.946 (1.09), 8.962 (1.06), 9.337 (0.62), 9.354 (0.58).

Пример 38

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-8-этил-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (смесь диастереомеров)



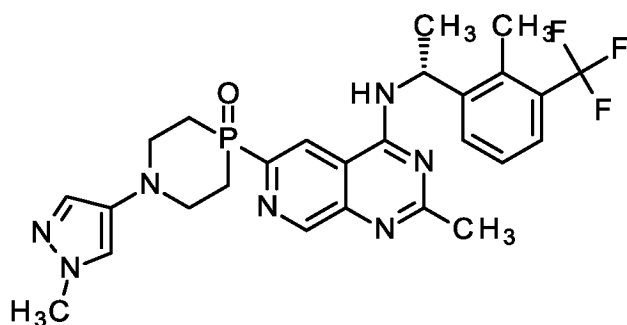
К раствору этил {3-[(1R)-1-{{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 173, 270 мг, 75 % чистота, 421 мкмоль) в тетрагидрофуране (2.0 мл) добавляли бром(этил)магний (530 мкл, 3.2 М, 1.7 ммоль) при -78 °С, охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию затем гасили путем медленного добавления этанола при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Очистка неочищенного продукта посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ) и последующая очистка посредством препаративной TLC (диоксид кремния, дихлорметан, этанол) приводила к указанному в названии соединению (9 мг, 90 % чистота, 4 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 495$ [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 3 H) 1.27 (d, J=1.52 Гц, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 1 H) 1.47 - 1.63 (m, 4 H) 1.65 - 1.74 (m, 6 H) 2.39 - 2.45 (m, 3 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 3.75 - 3.97 (m, 1 H) 5.49 - 5.63 (m, 1 H) 5.70 - 5.87 (m, 1 H) 7.15 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 1 H) 7.56 - 7.76 (m, 1 H) 8.72 - 8.85 (m, 1 H) 9.08 - 9.22 (m, 1 H).

Пример 39

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



К раствору 4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Промежуточное соединение 148, 75.0 мг, 162 мкмоль) и 4-бром-1-метил-1H-пиразола (33 мкл, 320 мкмоль) в толуоле (1.5 мл) в атмосфере аргона добавляли трет-бутоксид натрия (23.3 мг, 243 мкмоль), DavePhos [CAS 213697-53-1] (24 мг, 65 мкмоль), и трис(бензилиденацетон)-дипалладий(0) (37.0 мг, 40.5 мкмоль), и смесь перемешивали при 120 °С всю ночь. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и концентрировали. Остаток

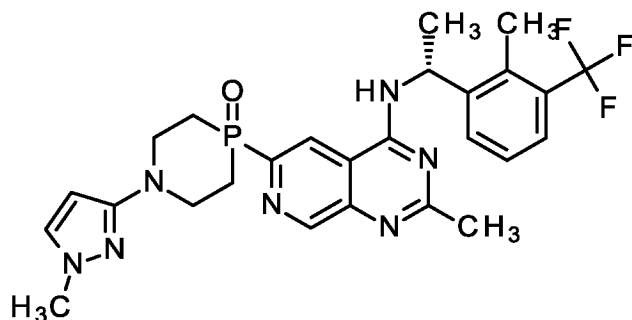
очищали посредством препаративной TLC (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (1.30 мг, 95 % чистота, 1 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.16$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 542$ [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.231 (0.76), 1.572 (4.16), 1.590 (4.11), 1.840 (0.40), 1.878 (0.76), 1.918 (0.47), 2.318 (0.41), 2.323 (0.93), 2.327 (1.32), 2.331 (0.94), 2.337 (0.58), 2.344 (0.62), 2.362 (0.74), 2.382 (0.80), 2.414 (13.02), 2.465 (0.56), 2.470 (0.83), 2.518 (4.05), 2.523 (2.85), 2.622 (5.18), 2.665 (0.81), 2.669 (1.12), 2.673 (0.76), 3.517 (1.35), 3.547 (1.00), 3.560 (1.46), 3.576 (0.90), 3.752 (16.00), 5.703 (0.65), 5.720 (0.98), 5.737 (0.63), 7.221 (3.67), 7.223 (3.63), 7.347 (0.62), 7.367 (1.34), 7.383 (4.03), 7.385 (4.21), 7.542 (1.42), 7.561 (1.14), 7.788 (1.25), 7.807 (1.13), 8.993 (1.43), 9.009 (1.41), 9.067 (3.86), 9.364 (1.08), 9.382 (1.03).

Пример 40

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



Реакцию проводили, как описано для Примера 39, начиная с 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Промежуточное соединение 148, 75.0 мг, 162 мкмоль) и 3-бром-1-метил-1H-пиразола (52.1 мг, 324 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (60 мг, 95 %)

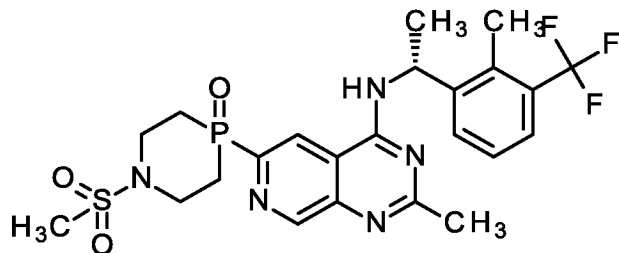
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESI^{pos}): $m/z = 544$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.571 (4.35), 1.589 (4.28), 1.872 (0.76), 1.910 (0.43), 2.304 (0.56), 2.316 (0.82), 2.322 (0.71), 2.327 (0.80), 2.332 (0.76), 2.337 (0.77), 2.351 (0.52), 2.411 (14.18), 2.518 (0.95), 2.523 (0.69), 2.619 (5.51), 3.686 (16.00), 3.727 (0.98), 3.739 (1.25), 3.769 (0.97), 3.779 (1.03), 5.698 (0.67), 5.715 (1.03), 5.733 (0.66), 5.779 (3.76), 5.784 (3.72),

7.343 (0.64), 7.362 (1.37), 7.382 (0.80), 7.490 (2.98), 7.495 (2.91), 7.538 (1.50), 7.556 (1.20), 7.789 (1.33), 7.809 (1.20), 8.995 (1.55), 9.011 (1.50), 9.060 (4.13), 9.374 (1.11), 9.391 (1.06).

Пример 41

1-(метансульфонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



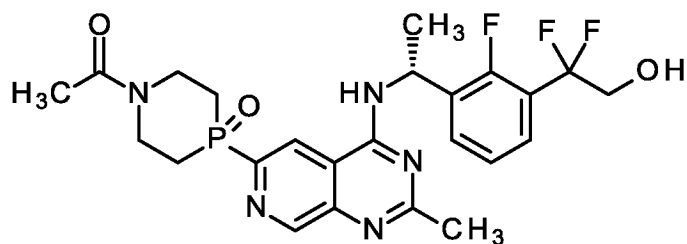
К раствору 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)-амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Промежуточное соединение 148, 50.0 мг, 108 мкмоль) в дихлорметане (1.0 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диизопропилэтиламин (38 мкл, 220 мкмоль), а затем ангидрид метансульфоновой кислоты (20.7 мг, 119 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разбавляли толуолом и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (37.3 мг, 95 % чистота, 61 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.575 (4.39), 1.592 (4.37), 2.085 (0.71), 2.425 (14.72), 2.455 (1.14), 2.518 (4.72), 2.523 (3.36), 2.623 (5.50), 3.015 (16.00), 3.301 (0.60), 3.599 (0.76), 3.632 (0.83), 3.723 (0.53), 3.738 (0.42), 3.759 (0.63), 3.771 (0.69), 3.787 (0.41), 5.708 (0.68), 5.725 (1.06), 5.742 (0.66), 7.350 (0.64), 7.369 (1.38), 7.388 (0.80), 7.545 (1.50), 7.563 (1.20), 7.785 (1.32), 7.804 (1.19), 9.022 (1.57), 9.038 (1.53), 9.101 (4.11), 9.103 (3.96), 9.368 (1.17), 9.385 (1.10).

Пример 42

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



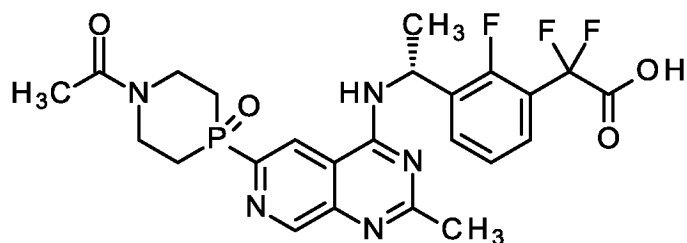
Пример 42 получали в качестве побочного продукта Промежуточного соединения 156, который отделяли посредством препаративной ВЭЖХ: 4.00 мг (95 % чистота, 5 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 522.7 [M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 - 1.66 (m, 3 H) 1.87 - 2.39 (m, 2 H) 2.12 (s, 4 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.53 - 2.55 (m, 5 H) 3.44 - 3.58 (m, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 1 H) 3.93 (br s, 3 H) 4.15 - 4.34 (m, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 5.76 - 5.86 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 9.18 (br d, $J=7.10$ Гц, 1 H) 9.26 (br d, $J=4.31$ Гц, 2 H).

Пример 43

{3-[(1R)-1-{{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)уксусная кислота



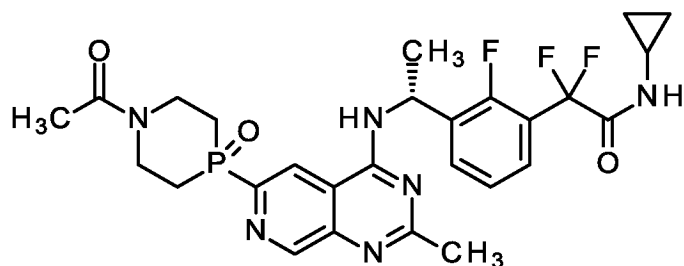
К раствору этил {3-[(1R)-1-{{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 159, 150 мг, 266 мкмоль) в этаноле (450 мкл) добавляли водный гидроксид калия (670 мкл, 2.0 М, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали, разбавляли водой и очищали посредством твердофазной экстракционной хроматографии (C18 SPE, вода, метанол) с получением указанного в названии соединения (135 мг, 90 % чистота, 85 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 536.5 [M+H]^+$

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.085 (1.87), 1.103 (1.99), 1.151 (1.16), 1.168 (1.21), 1.235 (0.44), 1.617 (4.70), 1.635 (4.71), 2.008 (0.48), 2.117 (16.00), 2.318 (0.66), 2.323 (0.77), 2.327 (1.04), 2.331 (0.75), 2.337 (0.43), 2.456 (13.46), 2.518 (2.45), 2.523 (1.78), 2.665 (0.46), 2.669 (0.61), 2.673 (0.44), 3.165 (1.88), 3.376 (0.65), 3.442 (0.77), 3.502 (0.97), 3.530 (0.58), 3.754 (0.62), 3.783 (0.65), 3.953 (0.42), 5.793 (0.71), 5.810 (1.08), 5.828 (0.69), 6.940 (0.65), 7.280 (0.84), 7.299 (1.80), 7.319 (1.03), 7.502 (0.73), 7.519 (1.20), 7.535 (0.58), 7.678 (0.60), 7.697 (1.05), 7.715 (0.55), 9.289 (1.31), 9.294 (1.74), 9.300 (1.47), 9.305 (1.55), 9.328 (1.24), 9.333 (1.01), 9.357 (1.20), 9.362 (1.01), 9.601 (0.40).

Пример 44

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-N-циклопропил-2,2-дифторацетамид



К раствору циклопропанамина (42 мкл, 600 мкмоль) добавляли раствор {3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетил хлорида (Промежуточное соединение 160, эквивалент 33.3 мг, 60.0 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основной способ) с получением указанного в названии соединения (10.4 мг, 95 % чистота, 29 % выход).

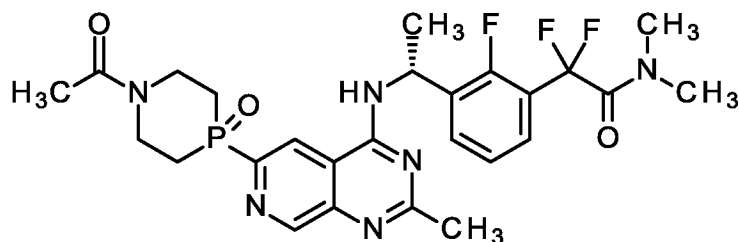
LC-MS (Способ 2): R_t = 0.87 мин; MS (ESI_{pos}): m/z = 575.6 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.561 (0.44), 0.572 (1.02), 0.575 (1.09), 0.582 (1.63), 0.590 (1.99), 0.601 (0.74), 0.663 (0.74), 0.674 (1.37), 0.681 (1.49), 0.693 (1.86), 0.697 (1.04), 0.712 (0.49), 1.107 (16.00), 1.599 (3.42), 1.617 (3.42), 2.117 (10.44), 2.318 (0.51), 2.322 (0.83), 2.327 (0.98), 2.332 (0.72), 2.336 (0.42), 2.414 (11.46), 2.518 (3.11), 2.523 (2.13), 2.664 (0.54), 2.669 (0.75), 2.673 (0.54), 2.762 (0.40), 2.770 (0.62), 2.781 (0.62), 2.789 (0.40), 4.190 (1.06), 5.741 (0.55), 5.758 (1.01), 5.776 (0.55), 7.283 (0.60), 7.302 (1.32), 7.322 (0.76), 7.469 (0.51),

7.487 (0.85), 7.503 (0.41), 7.689 (0.42), 7.707 (0.75), 9.051 (0.94), 9.062 (0.92), 9.147 (0.69), 9.164 (0.67), 9.256 (2.50), 9.262 (1.44), 9.268 (1.40), 9.288 (0.75).

Пример 45

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид



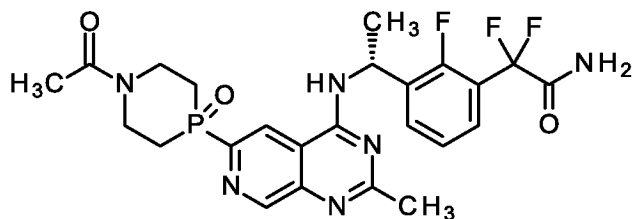
Реакцию проводили, как описано для Примера 44, с применением Промежуточного соединения 160 и N-метилметанамина (300 мкл, 2.0 М, 600 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (19.6 мг, 95 % чистота, 55 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 563.6$ [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 (d, J=7.10 Гц, 3 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 2.12 (s, 4 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.94 - 2.99 (m, 6 H) 3.42 - 3.55 (m, 1 H) 3.77 (q, J=11.83 Гц, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 1 H) 5.71 - 5.78 (m, 1 H) 7.31 (t, J=7.73 Гц, 1 H) 7.49 (t, J=6.72 Гц, 1 H) 7.71 (br t, J=7.22 Гц, 1 H) 9.17 (br d, J=6.84 Гц, 1 H) 9.24 - 9.31 (m, 2 H).

Пример 46

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид



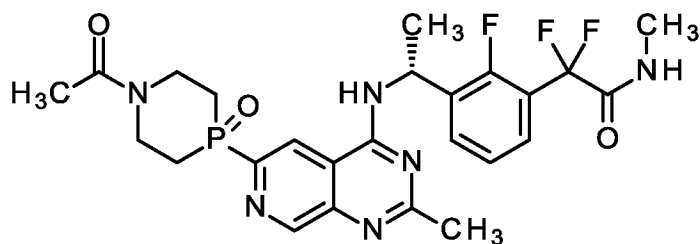
Реакцию проводили, как описано для Примера 44, с применением Промежуточного соединения 160 и аммиака (86 мкл, 7.0 М, 600 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (19.6 мг, 95 % чистота, 55 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.77$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 535.6 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.798 (0.88), 0.802 (0.50), 0.814 (0.96), 0.821 (0.99), 0.840 (0.50), 0.886 (0.50), 0.904 (1.01), 0.923 (0.46), 1.035 (3.23), 1.052 (6.84), 1.070 (3.26), 1.160 (0.44), 1.232 (1.86), 1.602 (4.96), 1.619 (4.95), 1.907 (0.48), 2.005 (0.51), 2.117 (14.61), 2.318 (1.36), 2.323 (2.42), 2.327 (3.20), 2.331 (2.34), 2.336 (1.20), 2.414 (16.00), 2.518 (12.04), 2.523 (8.26), 2.660 (0.93), 2.665 (2.03), 2.669 (2.84), 2.673 (2.01), 2.678 (0.91), 3.159 (0.75), 3.171 (0.80), 3.364 (0.81), 3.404 (0.68), 3.417 (0.64), 3.422 (1.61), 3.435 (1.70), 3.439 (1.62), 3.452 (1.72), 3.457 (0.76), 3.469 (0.71), 3.484 (0.59), 3.511 (0.58), 3.754 (0.53), 3.785 (0.58), 4.347 (1.10), 4.360 (2.10), 4.372 (1.05), 5.758 (10.50), 5.775 (1.27), 5.793 (0.79), 7.282 (0.86), 7.301 (1.87), 7.320 (1.07), 7.483 (0.74), 7.500 (1.26), 7.516 (0.61), 7.686 (0.62), 7.704 (1.12), 7.723 (0.57), 8.137 (1.70), 8.408 (1.98), 9.145 (1.09), 9.162 (1.04), 9.251 (1.00), 9.256 (2.56), 9.262 (2.93), 9.267 (2.52), 9.292 (1.20).

Пример 47

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид



Реакцию проводили, как описано для Примера 44, с применением Промежуточного соединения 160 и аммиака (86 мкл, 7.0 М, 600 мкмоль), с получением указанного в названии соединения (19.6 мг, 95 % чистота, 55 % выход).

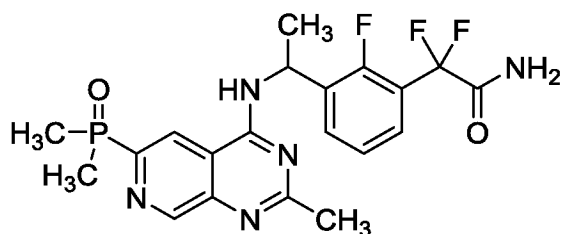
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 549.5 [M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (d, $J=6.84$ Гц, 3 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.12 (s, 4 H) 2.27 - 2.37 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.73 (d, $J=4.56$ Гц, 3 H) 3.43 - 3.55 (m, 1 H) 3.77 (q, $J=12.00$ Гц, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 4.19 - 4.31 (m, 1 H) 5.71 - 5.78 (m, 1 H) 7.30 (t, $J=7.86$

Гц, 1 H) 7.50 (t, J=6.84 Гц, 1 H) 7.71 (br t, J=7.35 Гц, 1 H) 8.99 (br d, J=4.56 Гц, 1 H) 9.16 (br d, J=6.84 Гц, 1 H) 9.24 - 9.30 (m, 2 H).

Пример 48

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид



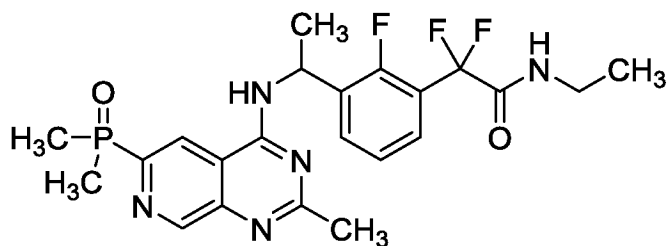
Как описано для Промежуточного соединения 162, реакция этил {3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 161, 142 мг, 296 мкмоль) и аммиака (300 мкл, 7.0 М, 2.1 ммоль) приводила к указанному в названии соединению (16.0 мг, 91 % чистота, 11 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 452.6 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.593 (5.12), 1.610 (5.07), 1.688 (7.43), 1.692 (7.59), 1.722 (7.62), 1.726 (7.34), 2.427 (16.00), 2.518 (0.90), 2.523 (0.62), 5.750 (0.84), 5.767 (1.30), 5.785 (0.83), 7.279 (1.02), 7.298 (2.17), 7.317 (1.23), 7.477 (0.76), 7.494 (1.28), 7.511 (0.63), 7.693 (0.68), 7.710 (1.22), 7.728 (0.62), 8.137 (1.66), 8.407 (1.91), 8.949 (1.98), 8.965 (2.00), 9.087 (4.77), 9.284 (1.47), 9.302 (1.39).

Пример 49

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-N-этил-2,2-дифторацетамид



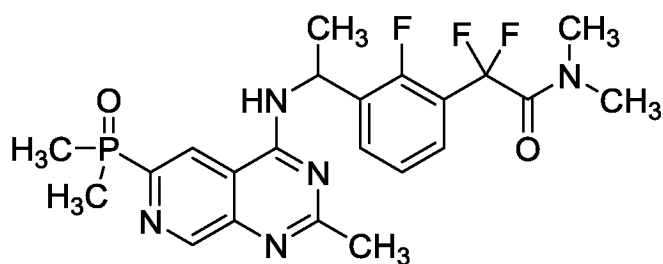
Как описано для Промежуточного соединения 162, реакция этил {3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 161, 142 мг, 296 мкмоль) и этанамина (520 мкл, 2.0 М, 1.0 ммоль) приводила к указанному в названии соединению (19 мг, 95 % чистота, 19 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 480.2$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.964 (1.05), 1.045 (1.37), 1.064 (3.26), 1.081 (1.48), 1.105 (16.00), 1.142 (0.68), 1.639 (1.40), 1.657 (1.40), 1.714 (2.83), 1.747 (2.80), 3.185 (0.43), 3.203 (0.61), 3.221 (0.42), 7.341 (0.61), 9.221 (0.89).

Пример 50

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид



Как описано для Промежуточного соединения 162, реакция этил {3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)ацетата (Промежуточное соединение 161, 142 мг, 296 мкмоль) и диметиламина (540 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) приводила к указанному в названии соединению (8.00 мг, 96 % чистота, 7 % выход).

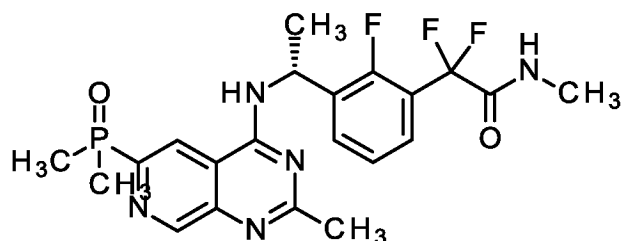
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 480.5$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.826 (0.64), 0.852 (0.75), 0.967 (1.01), 1.107 (1.04), 1.144 (0.68), 1.232 (2.61), 1.372 (0.57), 1.496 (0.46), 1.605 (3.58), 1.623 (3.54), 1.692 (5.83),

1.694 (5.88), 1.726 (5.94), 1.729 (5.83), 2.331 (3.23), 2.337 (1.41), 2.439 (6.28), 2.518 (16.00), 2.523 (11.18), 2.673 (3.18), 2.678 (1.38), 2.960 (8.48), 2.971 (6.31), 5.743 (0.45), 5.761 (0.70), 5.778 (0.47), 7.301 (0.66), 7.320 (1.41), 7.340 (0.85), 7.478 (0.58), 7.495 (0.93), 7.512 (0.48), 7.710 (0.49), 7.730 (0.83), 8.979 (0.91), 8.995 (0.93), 9.108 (2.71).

Пример 51

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид



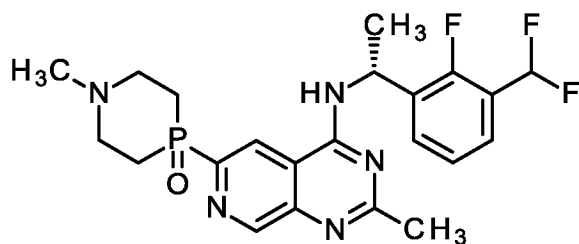
Согласно общей методике **6**, начиная с 6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо-[3,4-d]пиримидин-4-ола (Промежуточное соединение 71, 49.0 мг, 207 мкмоль) и 2-{3-[(1R)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид хлороводорода (1/1) (Промежуточное соединение 163, 70.1 мг, 248 мкмоль), получали указанное в названии соединение (5.00 мг, 5 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466.6$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.232 (0.56), 1.590 (1.36), 1.608 (1.34), 1.686 (1.92), 1.690 (1.96), 1.720 (1.91), 1.724 (1.89), 2.331 (1.12), 2.336 (0.51), 2.420 (4.42), 2.518 (6.16), 2.523 (4.16), 2.673 (1.12), 2.678 (0.51), 2.723 (1.64), 2.735 (1.58), 4.191 (1.18), 7.301 (0.54), 8.946 (0.52), 8.962 (0.56), 9.092 (1.16).

Пример 52

4-[4-({(1R)-1-[3-(диформетил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-метил-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



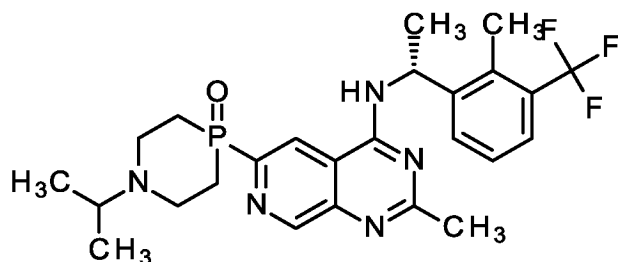
К раствору 4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (Промежуточное соединение 226, 51.7 мг, 115 мкмоль), N,N,N-трибутилбутан-1-аминиябромид (1.85 мг, 5.75 мкмоль), и (S)-(-)-пролин (660 мкг, 5.8 мкмоль) в диметилкарбонате (0.5 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 дней. Остаток концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан, метанол) с получением указанного в названии соединения (21.0 мг, 98 % чистота, 39 % выход).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 462 [M-H]⁻

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (d, J=7.10 Гц, 3 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.43 (s, 5 H) 2.69 - 2.94 (m, 4 H) 5.63 - 5.86 (m, 1 H) 7.08 - 7.39 (m, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.66 - 7.76 (m, 1 H) 8.92 - 9.01 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.23 - 9.30 (m, 1 H).

Пример 53

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(пропан-2-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



К раствору 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он хлороводорода (1/1) (Промежуточное соединение 164, 430 мг, 860 мкмоль) в этаноле (8.0 мл) добавляли ацетат (12 мл), а затем цианоборгидрид натрия (81.1 мг, 1.29 ммоль) и уксусная кислота (120 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Затем водный гидроксид натрия (1 M) добавляли, смесь разбавляли водой и экстрагировали

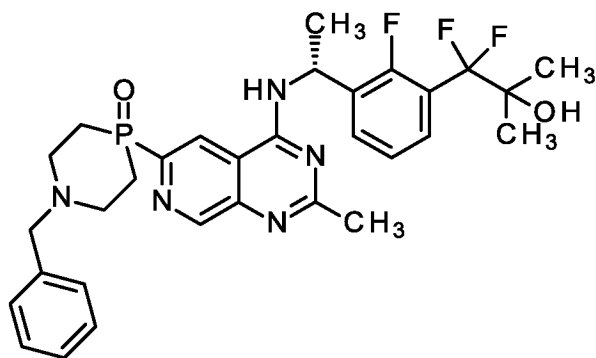
дихлорметаном. Органические фазы концентрировали и остаток разбавляли с DMSO. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в названии соединения (275 мг, 90 % чистота, 57 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 507 [M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 - 1.15 (m, 6 H) 1.53 - 1.63 (m, 3 H) 1.92 - 2.14 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.62 (s, 4 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 3.51 - 3.86 (m, 2 H) 4.59 - 4.77 (m, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H) 8.99 - 9.03 (m, 1 H) 9.04 - 9.06 (m, 1 H) 9.37 - 9.46 (m, 1 H).

Пример 54

1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он



К раствору 1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(2-{трет-бутил(диметил)силил}окси)-1,1-дифтор-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-она (150 мг, 211 мкмоль) в THF (1.5 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (840 мкл, 1.0 М в THF, 840 мкмоль), и смесь перемешивали при 40 °С всю ночь. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (диоксид кремния, гексан, этилацетат, дихлорметан, этанол) с получением указанного в названии соединения (130 мг, 90 % чистота, 93 % выход).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 599 [M+H]^+$

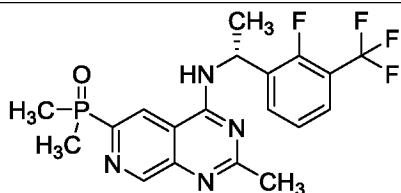
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.914 (0.40), 0.932 (0.67), 1.153 (0.81), 1.171 (1.59), 1.189 (1.47), 1.199 (6.51), 1.224 (6.70), 1.233 (1.48), 1.251 (0.40), 1.587 (4.89), 1.605 (4.81), 1.876 (0.44), 1.907 (1.12), 1.953 (0.48), 1.986 (2.75), 2.322 (0.49), 2.326 (0.68), 2.332 (0.58), 2.336 (0.43), 2.373 (0.82), 2.415 (16.00), 2.518 (1.88), 2.522 (1.24), 2.664 (0.42), 2.668 (0.58), 2.805 (0.92), 2.836 (1.03), 2.863 (0.45), 2.904 (0.65), 2.917 (0.52), 2.958 (0.67), 2.973 (0.50), 2.989 (0.44), 3.158 (0.84), 3.171 (0.78), 3.653 (6.02), 4.016 (0.57), 4.034 (0.57), 4.212 (0.43), 4.216 (0.44), 4.489 (0.44), 4.494 (0.43), 5.334 (8.36), 5.758 (5.35), 5.767 (0.82), 5.785 (1.24), 5.803 (0.79), 7.199 (0.78), 7.219 (1.81), 7.238 (1.25), 7.249 (0.56), 7.255 (0.67), 7.263 (1.07), 7.271 (0.84), 7.278 (0.93), 7.284 (0.72), 7.297 (0.84), 7.301 (0.88), 7.309 (0.79), 7.319 (1.30), 7.322 (1.39), 7.329 (0.72), 7.343 (4.65), 7.350 (4.87), 7.358 (11.05), 7.371 (0.62), 7.480 (0.43), 7.498 (0.40), 7.525 (0.49), 7.553 (0.63), 7.569 (0.43), 7.600 (0.69), 7.617 (1.16), 7.632 (0.62), 8.986 (1.61), 9.002 (1.60), 9.120 (4.22), 9.254 (1.32), 9.272 (1.26).

Примеры, показанные в **таблице 6**, были получены по **общей методике 6** из соответствующих производных пиримидин-4-ола и соответствующих аминов.

Таблица примеров 6

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
|----------------|--|

55



6-(диметилфосфорил)-N-((1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

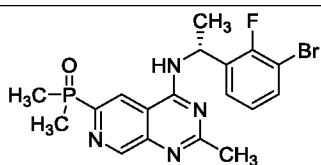
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.628 (5.30), 1.646 (5.28), 1.690 (10.69), 1.724 (10.64), 2.412 (16.00), 2.518 (2.92), 2.523 (2.03), 5.747 (0.78), 5.765 (1.22), 5.782 (0.77), 7.351 (0.76), 7.370 (1.62), 7.390 (0.89), 7.641 (0.66), 7.659 (1.15), 7.676 (0.55), 7.823 (0.61), 7.840 (1.12), 7.858 (0.56), 8.953 (1.85), 8.955 (1.87), 8.970 (1.84), 8.972 (1.79), 9.096 (4.24), 9.334 (0.69), 9.350 (0.67).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 425$ [M-H] $^-$

Промежуточное соединение 71

35.0 мг (95 % чистота, 12 % выход)

56



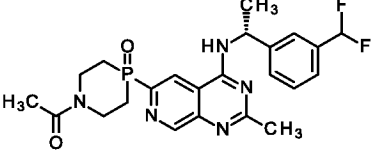
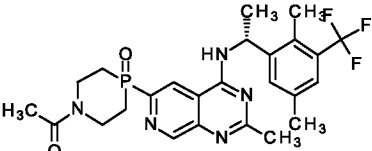
N-[(1R)-1-(3-бром-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.598 (5.02), 1.616 (4.95), 1.689 (7.94), 1.691 (8.11), 1.722 (7.98), 1.724 (7.88), 2.327 (1.00), 2.331 (0.71), 2.433 (16.00), 2.518 (3.47), 2.523 (2.43), 2.669 (1.00), 2.673 (0.69), 5.751 (0.77), 5.769 (1.21), 5.787 (0.76), 7.109 (0.96), 7.129 (2.05), 7.148 (1.13), 7.496 (0.66), 7.500 (0.81), 7.517 (1.28), 7.533 (0.66), 7.536 (0.68), 7.560 (0.92), 7.564 (0.88), 7.576 (1.00), 7.580 (1.57), 7.583 (0.85), 7.596 (0.88), 7.600 (0.74), 8.957 (1.80), 8.958 (1.84), 8.973 (1.80), 8.975 (1.77), 9.096 (4.05), 9.280 (1.20), 9.298 (1.17).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

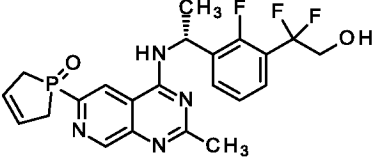
Промежуточное соединение 71

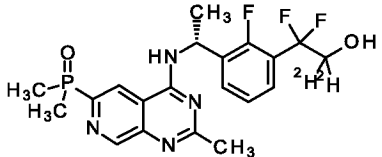
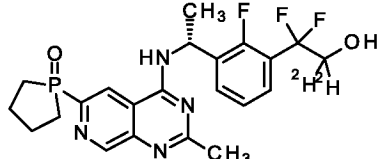
33.0 мг (95 % чистота, 11 % выход)

| | |
|----|--|
| 57 |  <p>1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.615 (4.95), 1.633 (4.93), 2.115 (16.00), 2.318 (0.59), 2.469 (14.23), 2.518 (6.48), 2.523 (4.67), 2.679 (0.52), 3.845 (0.50), 3.857 (0.64), 3.882 (0.45), 5.645 (0.69), 5.663 (1.04), 5.682 (0.68), 6.891 (1.32), 7.031 (2.62), 7.171 (1.18), 7.430 (0.69), 7.449 (1.60), 7.469 (1.27), 7.488 (1.78), 7.507 (0.72), 7.630 (1.17), 7.649 (0.96), 7.681 (1.95), 8.978 (1.58), 8.994 (1.59), 9.110 (4.11), 9.233 (1.12), 9.252 (1.09).</p> <p>LC-MS (Способ 1): R_t = 0.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 139</p> <p>29.9 мг (95 % чистота, 16 % выход)</p> |
| 58 |  <p>1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (d, J=7.10 Гц, 3 H) 1.83 - 1.98 (m, 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 4 H) 2.20 - 2.36 (m, 5 H) 2.42 - 2.44 (m, 3 H) 2.54 - 2.59 (m, 3 H) 3.63 - 4.12 (m, 4 H) 5.62 - 5.79 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 8.98 - 9.04 (m, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.28 - 9.40 (m, 1 H).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 139 и Промежуточное соединение 245</p> <p>35.0 мг (95 % чистота, 19 % выход)</p> |

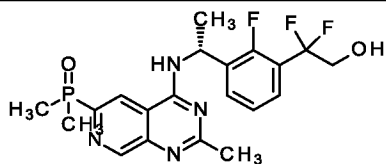
Примеры, показанные в **таблице 7**, были приготовлены, как описано для примера 4, из соответствующих производных силилзащищенных спиртов.

Таблица примеров 7

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|---|
| 59 |  <p>1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1-лямбда⁵-фосфол-1-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.606 (4.88), 1.624 (4.87), 2.322 (0.86), 2.327 (1.16), 2.332 (0.86), 2.436 (16.00), 2.518 (4.93), 2.523 (3.23), 2.558 (0.69), 2.601 (1.22), 2.645 (0.92), 2.660 (0.44), 2.664 (0.91), 2.669 (1.22), 2.673 (0.88), 2.878 (1.00), 2.885 (1.00), 2.931 (0.75), 3.892 (0.56), 3.908 (0.63), 3.928 (1.13), 3.944 (1.20), 3.964 (0.55), 3.980 (0.54), 5.704 (1.08), 5.720 (2.61), 5.736 (1.04), 5.783 (0.80), 5.801 (1.23), 5.819 (0.77), 6.008 (2.57), 6.079 (2.54), 7.245 (0.90), 7.264 (2.00), 7.283 (1.15), 7.409 (0.71), 7.426 (1.13), 7.442 (0.55), 7.656 (0.61), 7.674 (1.11), 7.690 (0.56), 9.058 (1.86), 9.074 (2.01), 9.083 (4.72), 9.307 (1.32), 9.325 (1.25).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.91 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 461 [M-H]⁻</p> <p>Промежуточное соединение 208</p> <p>54.7 мг (95 % чистота, 63 % выход)</p> |

| | |
|----|---|
| 60 |  <p>2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор(²H₂)этан-1-ол</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.602 (4.77), 1.620 (4.73), 1.688 (6.65), 1.692 (6.78), 1.722 (6.79), 1.726 (6.68), 1.890 (0.41), 2.432 (16.00), 2.442 (0.85), 2.518 (2.84), 2.523 (2.16), 5.684 (4.34), 5.758 (6.52), 5.782 (0.76), 5.800 (1.16), 5.817 (0.73), 7.245 (0.87), 7.264 (1.91), 7.284 (1.11), 7.408 (0.69), 7.426 (1.10), 7.442 (0.54), 7.656 (0.59), 7.674 (1.02), 7.691 (0.52), 8.955 (1.72), 8.957 (1.76), 8.971 (1.74), 8.973 (1.68), 9.091 (4.08), 9.276 (1.26), 9.294 (1.17).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 135</p> <p>49.4 мг (95 % чистота, 60 % выход)</p> |
| 61 |  <p>1-(4-{[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси(²H₂)этил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1лямбда⁵-фосфолан-1-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.94 мин; MS (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 210</p> <p>36.9 мг (95 % чистота, 42 % выход)</p> |

62



2-{3-[(1R)-1-{{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

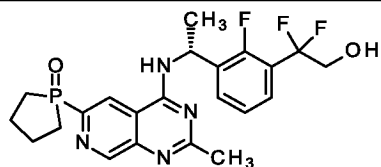
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.601 (5.28), 1.619 (5.30), 1.689 (8.01), 1.692 (8.24), 1.723 (8.15), 1.726 (8.05), 2.332 (0.40), 2.431 (16.00), 2.518 (2.71), 2.522 (1.77), 3.891 (0.64), 3.907 (0.71), 3.927 (1.27), 3.943 (1.34), 3.963 (0.63), 3.979 (0.60), 5.711 (1.12), 5.727 (2.51), 5.743 (1.08), 5.779 (0.87), 5.797 (1.33), 5.815 (0.85), 7.244 (0.95), 7.263 (2.13), 7.283 (1.24), 7.407 (0.80), 7.424 (1.29), 7.440 (0.62), 7.655 (0.71), 7.672 (1.26), 7.688 (0.63), 8.952 (1.99), 8.967 (1.97), 9.088 (4.67), 9.276 (1.30), 9.293 (1.25).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 439$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 211

32.5 мг (95 % чистота, 52 % выход)

63



1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

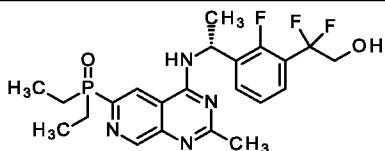
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.601 (5.28), 1.619 (5.26), 1.794 (0.47), 1.813 (0.66), 1.832 (0.81), 1.846 (0.70), 1.867 (0.56), 1.959 (0.58), 1.976 (0.90), 1.995 (1.12), 2.012 (1.24), 2.035 (1.03), 2.053 (0.92), 2.069 (0.66), 2.090 (1.04), 2.101 (0.91), 2.118 (1.06), 2.136 (1.00), 2.153 (0.68), 2.437 (16.00), 2.518 (3.71), 2.522 (2.46), 2.673 (0.73), 3.903 (0.53), 3.938 (0.99), 3.967 (0.50), 5.726 (0.66), 5.782 (0.84), 5.800 (1.28), 5.818 (0.80), 7.242 (0.96), 7.261 (2.16), 7.280 (1.24), 7.407 (0.77), 7.424 (1.20), 7.440 (0.58), 7.655 (0.67), 7.672 (1.16), 7.688 (0.59), 9.012 (1.84), 9.027 (1.82), 9.096 (4.77), 9.351 (0.48).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 465 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 212

35.3 мг (95 % чистота, 53 % выход)

64



2-{3-[(1R)-1-{{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

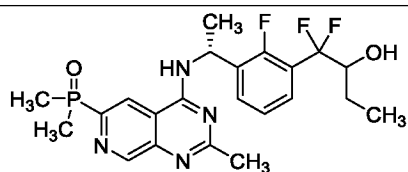
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.911 (1.76), 0.930 (4.84), 0.947 (5.16), 0.953 (2.29), 0.966 (2.41), 0.972 (4.79), 0.990 (4.83), 1.009 (1.82), 1.603 (4.72), 1.621 (4.68), 1.952 (0.45), 1.962 (1.11), 1.971 (1.27), 1.981 (1.93), 1.990 (1.80), 1.997 (1.27), 2.000 (1.67), 2.006 (1.56), 2.008 (1.61), 2.022 (1.12), 2.024 (1.19), 2.031 (0.93), 2.040 (0.41), 2.332 (0.64), 2.430 (16.00), 2.518 (3.29), 2.522 (2.15), 2.673 (0.66), 3.312 (0.66), 3.316 (0.67), 3.369 (2.64), 3.385 (0.43), 3.391 (0.41), 3.393 (0.52), 3.401 (0.54), 3.891 (0.52), 3.907 (0.57), 3.927 (1.03), 3.943 (1.09), 3.962 (0.50), 3.978 (0.49), 5.709 (1.07), 5.725 (2.51), 5.741 (1.02), 5.774 (0.76), 5.792 (1.15), 5.810 (0.73), 7.248 (0.86), 7.268 (1.90), 7.287 (1.12), 7.407 (0.68), 7.424 (1.07), 7.440 (0.52), 7.662 (0.58), 7.679 (1.03), 7.696 (0.52), 8.931 (1.74), 8.945 (1.73), 9.087 (4.40), 9.312 (1.26), 9.330 (1.20).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 467$ [M+H] $^+$

Промежуточное соединение 213

33.1 мг (95 % чистота, 50 % выход)

65



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 1)

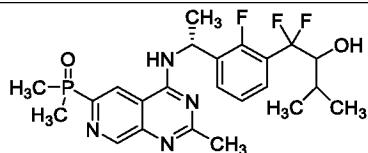
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.899 (2.80), 0.917 (6.56), 0.935 (3.22), 1.358 (0.45), 1.375 (0.54), 1.383 (0.49), 1.393 (0.47), 1.399 (0.55), 1.533 (0.51), 1.552 (0.56), 1.562 (0.53), 1.593 (5.26), 1.610 (5.21), 1.689 (8.38), 1.691 (8.47), 1.723 (8.51), 1.726 (8.39), 2.437 (16.00), 2.518 (4.52), 2.523 (3.08), 3.372 (0.93), 3.858 (0.45), 5.556 (2.71), 5.574 (2.64), 5.797 (0.84), 5.815 (1.28), 5.833 (0.83), 7.232 (0.91), 7.251 (2.09), 7.270 (1.31), 7.358 (0.81), 7.375 (1.24), 7.391 (0.59), 7.638 (0.67), 7.655 (1.21), 7.671 (0.63), 8.956 (1.94), 8.971 (1.97), 9.092 (4.73), 9.259 (1.43), 9.276 (1.39).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 467$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 178

20.0 мг (100 % чистота, 45 % выход)

66



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 1)

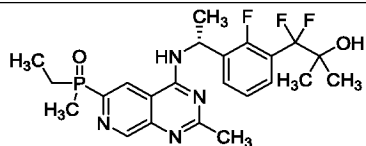
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.863 (5.11), 0.880 (5.28), 0.903 (5.75), 0.920 (5.91), 1.593 (5.16), 1.610 (5.20), 1.691 (9.95), 1.724 (9.94), 1.769 (0.61), 1.779 (0.60), 1.786 (0.72), 1.795 (0.72), 1.803 (0.54), 1.812 (0.52), 2.434 (16.00), 2.518 (4.58), 2.523 (3.23), 3.828 (0.40), 3.846 (0.44), 3.856 (0.44), 5.523 (2.88), 5.541 (2.78), 5.788 (0.84), 5.805 (1.30), 5.823 (0.83), 7.234 (0.96), 7.253 (2.16), 7.273 (1.28), 7.384 (0.79), 7.402 (1.25), 7.418 (0.64), 7.636 (0.74), 7.653 (1.25), 7.670 (0.66), 8.958 (1.95), 8.973 (1.97), 9.092 (4.74), 9.260 (1.45), 9.278 (1.39).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 176

17.0 мг (100 % чистота, 38 % выход)

67



1-{{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.935 (1.40), 0.948 (1.53), 0.954 (3.29), 0.967 (3.37), 0.973 (1.78), 0.979 (1.63), 0.986 (1.70), 0.991 (1.70), 0.997 (3.42), 1.010 (3.25), 1.016 (1.65), 1.029 (1.40), 1.201 (8.48), 1.227 (8.51), 1.589 (6.39), 1.607 (6.39), 1.657 (5.35), 1.665 (5.63), 1.690 (5.42), 1.698 (5.43), 1.953 (0.43), 1.963 (0.73), 1.973 (1.14), 1.978 (0.99), 1.981 (1.02), 1.992 (1.52), 1.998 (1.18), 2.005 (0.93), 2.010 (1.33), 2.018 (0.80), 2.024 (0.74), 2.028 (0.83), 2.331 (0.90), 2.410 (15.83), 2.412 (16.00), 2.518 (4.67), 2.523 (3.22), 2.673 (0.89), 5.336 (9.13), 5.777 (0.76), 5.790 (1.10), 5.795 (1.13), 5.808 (0.74), 5.812 (0.70), 7.203 (0.59), 7.210 (0.62), 7.222 (1.42), 7.229 (1.41), 7.241 (0.94), 7.248 (0.89), 7.301 (1.03), 7.319 (1.56), 7.336 (0.70), 7.610 (0.52), 7.624 (1.01), 7.637 (0.95), 7.652 (0.46), 8.953 (1.37), 8.965 (1.94), 8.979 (1.40), 9.087 (6.40), 9.293 (0.98), 9.310 (1.84), 9.328 (0.97).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 216

103 мг (95 % чистота, 50 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 67 разделяли согласно следующему способу.

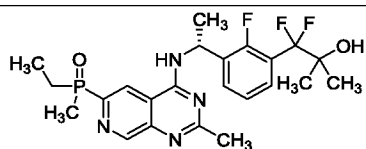
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SB 5мкм, 250x30; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

68



1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.851 (0.48), 0.935 (1.92), 0.954 (4.32), 0.973 (2.24), 0.979 (2.10), 0.997 (4.51), 1.016 (2.06), 1.203 (6.64), 1.229 (8.08), 1.590 (4.91), 1.608 (4.87), 1.665 (7.23), 1.698 (7.32), 1.954 (0.45), 1.963 (0.81), 1.973 (1.27), 1.982 (0.93), 1.992 (1.65), 2.005 (1.07), 2.011 (1.09), 2.024 (0.86), 2.029 (0.42), 2.336 (0.49), 2.411 (16.00), 2.518 (6.41), 2.523 (4.34), 2.678 (0.51), 5.336 (7.12), 5.777 (0.78), 5.795 (1.22), 5.813 (0.76), 7.203 (0.77), 7.222 (1.82), 7.242 (1.18), 7.298 (0.71), 7.301 (0.81), 7.319 (1.12), 7.334 (0.55), 7.611 (0.62), 7.626 (1.11), 7.643 (0.58), 8.965 (1.82), 8.979 (1.82), 9.088 (4.10), 9.311 (1.14), 9.330 (1.09).

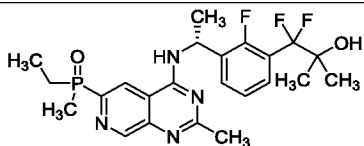
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 482$ [M+H]⁺

Пример 67

28.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 4.92 мин; de >99 %

69



1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.948 (1.97), 0.967 (4.53), 0.986 (2.30), 0.991 (2.19), 1.011 (4.48), 1.030 (2.18), 1.200 (7.17), 1.225 (7.80), 1.588 (5.17), 1.606 (5.12), 1.657 (7.30), 1.690 (7.30), 1.959 (0.41), 1.970 (0.93), 1.978 (1.12), 1.989 (1.15), 1.998 (1.45), 2.009 (1.16), 2.018 (1.01), 2.029 (0.86), 2.331 (1.67), 2.413 (16.00), 2.518 (9.55), 2.523 (6.26), 2.673 (1.67), 5.335 (7.66), 5.772 (0.84), 5.790 (1.29), 5.808 (0.82), 7.210 (0.80), 7.230 (1.88), 7.249 (1.24), 7.304 (0.87), 7.321 (1.22), 7.336 (0.56), 7.621 (0.68), 7.638 (1.18), 7.653 (0.61), 8.953 (1.92), 8.967 (1.94), 9.087 (4.40), 9.293 (1.40), 9.311 (1.39).

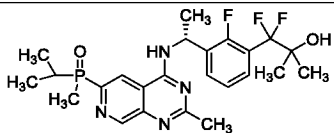
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 482$ [M+H]⁺

Пример 67

25.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 6.23 мин; de 97 %

70



1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.851 (0.54), 0.894 (3.68), 0.902 (4.07), 0.911 (3.97), 0.920 (3.99), 0.934 (3.82), 0.942 (4.12), 0.952 (3.82), 0.960 (3.86), 1.143 (6.03), 1.161 (6.38), 1.184 (7.02), 1.201 (16.00), 1.224 (10.33), 1.594 (9.29), 1.612 (9.20), 1.655 (8.16), 1.663 (8.27), 1.687 (8.19), 1.695 (8.12), 2.182 (0.62), 2.192 (0.70), 2.199 (1.01), 2.204 (0.81), 2.210 (0.99), 2.216 (1.09), 2.223 (0.94), 2.228 (0.80), 2.233 (1.01), 2.240 (0.66), 2.251 (0.59), 2.327 (2.50), 2.331 (1.76), 2.337 (0.79), 2.418 (15.48), 2.423 (15.72), 2.518 (9.17), 2.523 (6.29), 2.673 (1.70), 2.678 (0.76), 5.335 (2.76), 5.779 (1.16), 5.798 (1.75), 5.814 (1.15), 7.206 (0.85), 7.217 (0.97), 7.225 (1.97), 7.237 (2.07), 7.245 (1.40), 7.256 (1.40), 7.304 (1.60), 7.322 (2.35), 7.340 (1.16), 7.609 (0.81), 7.626 (1.86), 7.641 (1.78), 7.657 (0.65), 8.949 (1.72), 8.965 (3.14), 8.981 (1.65), 9.092 (8.46), 9.399 (0.53).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 219

68.0 мг (95 % чистота, 29 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 70 разделяли согласно следующему способу.

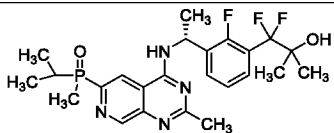
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 70%А+30%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SB 5мкм, 250x30; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 70%А+30%В; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

71



1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил} амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.892 (3.47), 0.911 (3.52), 0.933 (3.55), 0.951 (3.51), 1.144 (3.48), 1.161 (3.64), 1.184 (3.76), 1.201 (10.20), 1.229 (7.56), 1.590 (5.08), 1.608 (5.11), 1.662 (7.62), 1.694 (7.63), 2.181 (0.58), 2.199 (0.79), 2.204 (0.67), 2.217 (0.64), 2.222 (0.80), 2.240 (0.52), 2.331 (0.95), 2.336 (0.44), 2.409 (16.00), 2.518 (5.18), 2.523 (3.37), 2.673 (0.93), 2.678 (0.42), 5.335 (8.16), 5.774 (0.83), 5.792 (1.28), 5.810 (0.81), 7.202 (0.81), 7.221 (1.91), 7.240 (1.27), 7.296 (0.76), 7.300 (0.87), 7.317 (1.23), 7.333 (0.59), 7.606 (0.69), 7.622 (1.23), 7.638 (0.64), 8.955 (1.97), 8.970 (1.96), 9.085 (4.85), 9.329 (1.47), 9.347 (1.37).

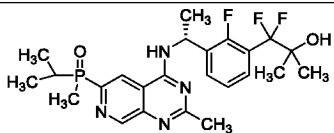
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 496$ [M+H] $^+$

Пример 70

20.0 мг (95 % чистота, 9 % выход)

R_t (аналитический способ) = 2.03 мин; de 99 %

72



1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил} амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.902 (3.43), 0.920 (3.48), 0.942 (3.53), 0.960 (3.46), 1.142 (3.45), 1.160 (3.61), 1.182 (3.94), 1.199 (8.10), 1.222 (6.94), 1.589 (4.96), 1.607 (4.95), 1.653 (7.38), 1.685 (7.32), 2.192 (0.53), 2.210 (0.77), 2.216 (0.65), 2.228 (0.59), 2.233 (0.76), 2.252 (0.56), 2.331 (1.07), 2.336 (0.47), 2.413 (16.00), 2.518 (5.52), 2.523 (3.69), 2.673 (1.05), 2.678 (0.48), 5.333 (7.65), 5.770 (0.81), 5.788 (1.25), 5.805 (0.78), 7.214 (0.76), 7.233 (1.85), 7.252 (1.22), 7.299 (0.73), 7.303 (0.85), 7.320 (1.14), 7.336 (0.55), 7.622 (0.66), 7.638 (1.14), 7.654 (0.58), 8.938 (1.90), 8.952 (1.90), 9.084 (4.68), 9.305 (1.38), 9.323 (1.32).

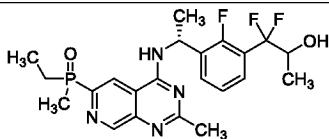
LC-MS (Способ 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]⁺

Пример 70

20.0 мг (95 % чистота, 9 % выход)

R_t (аналитический способ) = 2.50 мин; de 98 %

73



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.934 (1.06), 0.948 (1.21), 0.953 (2.61), 0.968 (2.63), 0.972 (1.38), 0.978 (1.18), 0.987 (1.28), 0.992 (1.33), 0.997 (2.65), 1.011 (2.55), 1.016 (1.29), 1.030 (1.07), 1.131 (3.89), 1.148 (3.90), 1.601 (4.35), 1.619 (4.36), 1.655 (4.08), 1.663 (4.27), 1.688 (4.01), 1.696 (4.10), 1.962 (0.52), 1.972 (0.95), 1.978 (0.69), 1.981 (0.75), 1.991 (1.23), 1.997 (0.75), 2.000 (0.79), 2.009 (1.02), 2.019 (0.56), 2.023 (0.56), 2.028 (0.62), 2.413 (16.00), 2.518 (2.18), 2.523 (1.60), 4.194 (0.41), 4.210 (0.42), 5.579 (2.69), 5.595 (2.63), 5.749 (0.49), 5.756 (0.54), 5.767 (0.77), 5.774 (0.78), 5.785 (0.52), 5.791 (0.47), 7.223 (0.50), 7.229 (0.51), 7.242 (1.15), 7.249 (1.13), 7.261 (0.70), 7.268 (0.68), 7.357 (0.71), 7.374 (1.15), 7.392 (0.52), 7.641 (0.70), 8.945 (1.02), 8.956 (1.26), 8.959 (1.20), 8.970 (1.03), 9.086 (4.67), 9.294 (0.73), 9.311 (1.31), 9.328 (0.69).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 221

142 мг (95 % чистота, 65 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 73 разделяли согласно следующему способу.

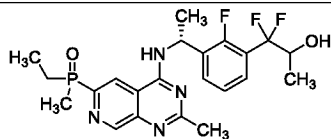
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Cellulose SB 10мкм, 250x50; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 70%A+30%B; поток: 120 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

74



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 1)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.934 (1.86), 0.953 (4.55), 0.972 (2.21), 0.977 (2.07), 0.996 (4.42), 1.016 (1.99), 1.133 (4.29), 1.149 (4.32), 1.232 (1.33), 1.352 (0.63), 1.602 (4.85), 1.619 (4.88), 1.663 (7.45), 1.696 (7.38), 1.953 (0.40), 1.962 (0.76), 1.972 (1.17), 1.981 (0.84), 1.991 (1.60), 2.004 (0.91), 2.010 (1.06), 2.023 (0.79), 2.332 (0.81), 2.413 (16.00), 2.518 (4.50), 2.523 (2.95), 2.673 (0.82), 4.209 (0.41), 5.578 (3.24), 5.594 (3.13), 5.756 (0.80), 5.774 (1.21), 5.791 (0.77), 7.223 (0.87), 7.242 (2.00), 7.261 (1.18), 7.354 (0.64), 7.357 (0.73), 7.374 (1.10), 7.390 (0.53), 7.623 (0.61), 7.641 (1.08), 7.656 (0.54), 8.955 (1.84), 8.969 (1.82), 8.971 (1.78), 9.086 (4.37), 9.310 (1.32), 9.328 (1.24).

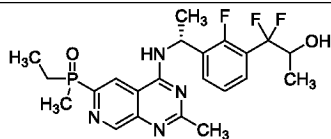
LC-MS (Способ 2): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺

Пример 73

48.9 мг (99 % чистота, 23 % выход)

R_t (аналитический способ) = 3.57 мин; de >99 %

75



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.948 (1.90), 0.967 (4.31), 0.987 (2.15), 0.992 (2.04), 1.011 (4.42), 1.030 (2.01), 1.130 (4.44), 1.146 (4.50), 1.232 (0.94), 1.600 (5.04), 1.617 (5.04), 1.655 (7.22), 1.688 (7.24), 1.971 (0.86), 1.978 (0.98), 1.990 (1.08), 1.997 (1.16), 2.009 (1.11), 2.019 (0.88), 2.028 (0.83), 2.414 (16.00), 2.518 (4.27), 2.522 (2.88), 4.195 (0.41), 4.210 (0.42), 5.580 (3.25), 5.595 (3.15), 5.749 (0.80), 5.767 (1.25), 5.784 (0.79), 7.229 (0.89), 7.249 (2.04), 7.268 (1.22), 7.359 (0.76), 7.376 (1.17), 7.392 (0.55), 7.632 (0.64), 7.649 (1.14), 7.666 (0.57), 8.945 (1.90), 8.959 (1.88), 9.085 (4.53), 9.293 (1.35), 9.312 (1.32).

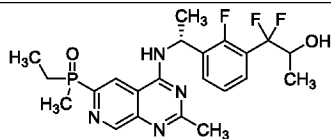
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 73

42.2 мг (99 % чистота, 20 % выход)

R_t (аналитический способ) = 4.46 мин; de 97.5 %

76



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.933 (1.07), 0.944 (1.17), 0.952 (2.49), 0.964 (2.34), 0.971 (1.40), 0.976 (1.35), 0.983 (1.38), 0.988 (1.30), 0.996 (2.49), 1.007 (2.31), 1.015 (1.21), 1.026 (1.01), 1.143 (4.61), 1.159 (4.54), 1.600 (4.69), 1.617 (4.65), 1.658 (4.08), 1.664 (4.40), 1.691 (4.03), 1.697 (4.33), 1.963 (0.60), 1.973 (0.93), 1.977 (0.83), 1.981 (0.82), 1.992 (1.21), 1.997 (0.95), 2.005 (0.83), 2.009 (0.96), 2.017 (0.63), 2.024 (0.63), 2.028 (0.63), 2.069 (0.51), 2.441 (16.00), 4.175 (0.46), 5.587 (0.53), 5.796 (0.51), 5.804 (0.59), 5.814 (0.79), 5.822 (0.81), 5.832 (0.55), 5.839 (0.50), 7.231 (0.62), 7.235 (0.60), 7.250 (1.36), 7.254 (1.29), 7.270 (0.84), 7.273 (0.78), 7.364 (0.84), 7.381 (1.28), 7.397 (0.61), 7.400 (0.56), 7.644 (0.59), 7.648 (0.54), 7.661 (0.99), 7.674 (0.48), 7.679 (0.51), 8.132 (1.44), 8.957 (1.01), 8.968 (1.33), 8.971 (1.26), 8.982 (1.04), 9.086 (4.52), 9.386 (0.48), 9.403 (0.80), 9.420 (0.48).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 220

61.0 мг (95 % чистота, 31 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 76 разделяли согласно следующему способу.

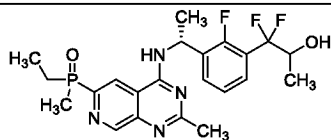
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Cellulose SB 10мкм, 250x50; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм

77



**(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол
(диастереомер 3)**

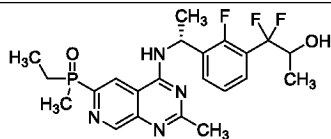
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение

15.0 мг (95 % чистота, 8 % выход)

R_t (аналитический способ) = 6.05 мин; de >99 %

78



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 4)

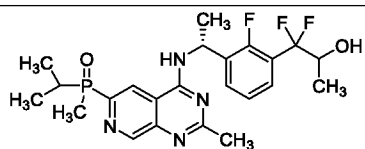
LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[M+H]^+$

Промежуточное соединение

17.0 мг (95 % чистота, 9 % выход)

R_t (аналитический способ) = 7.76 мин; de 98 %

79



(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.892 (2.49), 0.904 (2.78), 0.910 (2.81), 0.922 (2.67), 0.932 (2.64), 0.944 (2.76), 0.950 (2.74), 0.962 (2.48), 1.131 (4.24), 1.143 (8.70), 1.161 (5.10), 1.183 (4.88), 1.201 (4.81), 1.601 (5.44), 1.619 (5.42), 1.650 (5.69), 1.659 (5.82), 1.683 (5.71), 1.691 (5.75), 2.180 (0.43), 2.198 (0.70), 2.204 (0.53), 2.212 (0.65), 2.217 (0.76), 2.221 (0.68), 2.230 (0.49), 2.236 (0.68), 2.254 (0.46), 2.332 (0.62), 2.413 (16.00), 2.518 (3.00), 2.523 (2.21), 2.673 (0.61), 4.173 (0.42), 4.194 (0.54), 4.210 (0.56), 5.578 (2.81), 5.581 (2.82), 5.594 (2.77), 5.597 (2.69), 5.747 (0.68), 5.753 (0.72), 5.765 (1.05), 5.770 (1.05), 5.782 (0.71), 5.787 (0.66), 7.221 (0.65), 7.231 (0.71), 7.240 (1.50), 7.251 (1.51), 7.259 (0.95), 7.270 (0.88), 7.355 (0.96), 7.373 (1.54), 7.392 (0.72), 7.620 (0.47), 7.634 (1.12), 7.651 (1.07), 7.667 (0.42), 8.931 (1.35), 8.946 (2.60), 8.960 (1.34), 9.082 (6.42), 9.307 (0.92), 9.328 (1.22), 9.347 (0.87).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 223

140 мг (95 % чистота, 62 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 79 разделяли согласно следующему способу.

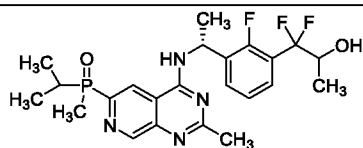
Аналитический способ:

Устройство: Waters Acquity UPC2 QDA; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 3μ 100x4.6мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 4 мл/мин; температура: 40.0°C; BPR: 1800пси; УФ: 220 нм

Препаративный способ:

Устройство: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 5μ 250x30мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150бар; УФ: 215 нм

80



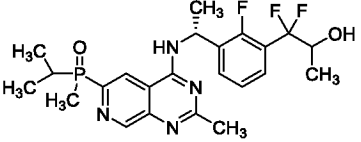
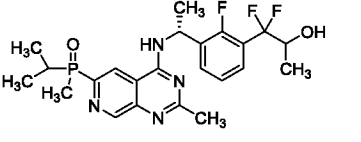
(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 1)

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺

Пример 79

23.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 2.41 мин; de 98 %

| | |
|----|--|
| 81 |  <p>(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 2)</p> <p>Пример 79</p> <p>25.1 мг (95 % чистота)</p> <p>R_t (аналитический способ) = 3.07 мин; de 95 %</p> |
| 82 |  <p>(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.889 (2.10), 0.895 (2.05), 0.907 (2.20), 0.913 (2.06), 0.930 (2.16), 0.936 (2.10), 0.948 (2.18), 0.953 (2.00), 1.135 (3.61), 1.143 (4.61), 1.153 (4.63), 1.159 (4.71), 1.175 (3.29), 1.192 (3.18), 1.601 (4.54), 1.619 (4.48), 1.652 (4.21), 1.658 (4.79), 1.684 (4.23), 1.690 (4.72), 2.071 (1.36), 2.193 (0.58), 2.198 (0.44), 2.205 (0.49), 2.211 (0.64), 2.216 (0.54), 2.230 (0.54), 2.441 (16.00), 3.458 (0.60), 4.176 (0.42), 5.583 (0.52), 5.796 (0.46), 5.805 (0.55), 5.813 (0.73), 5.822 (0.79), 5.831 (0.52), 5.839 (0.49), 7.230 (0.55), 7.237 (0.53), 7.249 (1.28), 7.256 (1.15), 7.269 (0.79), 7.275 (0.70), 7.359 (0.73), 7.362 (0.84), 7.380 (1.30), 7.396 (0.62), 7.400 (0.58), 7.639 (0.42), 7.655 (0.80), 7.668 (0.72), 8.134 (3.43), 8.947 (0.96), 8.962 (1.96), 8.977 (1.06), 9.086 (5.10), 9.421 (0.61), 9.440 (0.42).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 222</p> <p>69.0 мг (95 % чистота, 34 % выход)</p> |

Диастереомеры согласно примеру 82 разделяли согласно следующему способу.

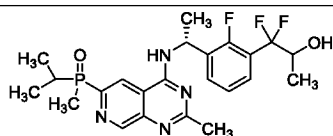
Аналитический способ:

Устройство: Waters Acquity UPC2 QDA; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 3мкм 100x4.6мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 4 мл/мин; температура: 40.0°C; BPR: 1800пси; УФ: 220 нм

Препаративный способ:

Устройство: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 5мкм 250x30мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150бар; УФ: 215 нм

83



(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-(2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 3)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.893 (3.20), 0.911 (3.21), 0.934 (3.27), 0.952 (3.21), 1.027 (2.57), 1.042 (2.66), 1.094 (0.52), 1.112 (1.03), 1.131 (0.67), 1.144 (6.29), 1.161 (7.38), 1.183 (3.30), 1.201 (3.27), 1.596 (4.68), 1.614 (4.62), 1.659 (7.38), 1.691 (7.35), 1.906 (0.50), 2.181 (0.45), 2.198 (0.70), 2.204 (0.58), 2.217 (0.52), 2.222 (0.67), 2.240 (0.44), 2.332 (2.08), 2.336 (0.87), 2.434 (16.00), 2.518 (9.68), 2.523 (6.99), 2.678 (0.84), 5.563 (3.11), 5.578 (2.95), 5.798 (0.74), 5.816 (1.12), 5.833 (0.72), 7.231 (0.83), 7.250 (1.92), 7.270 (1.15), 7.361 (0.72), 7.378 (1.07), 7.395 (0.51), 7.637 (0.60), 7.653 (1.04), 7.670 (0.54), 8.947 (1.72), 8.961 (1.67), 9.087 (4.34), 9.089 (4.33), 9.312 (1.25), 9.331 (1.19).

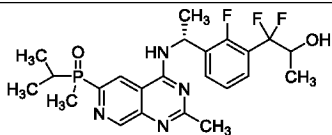
LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺

Пример 82

24.0 мг (95 % чистота, 12 % выход)

R_t (аналитический способ) = 1.92 мин; de 98 %

84



(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 4)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.904 (3.41), 0.922 (3.49), 0.945 (3.38), 0.962 (3.39), 1.027 (6.87), 1.042 (7.04), 1.079 (0.77), 1.097 (1.59), 1.115 (0.84), 1.143 (7.54), 1.161 (6.59), 1.183 (3.52), 1.201 (3.50), 1.594 (4.81), 1.612 (4.80), 1.650 (7.53), 1.683 (7.56), 2.197 (0.52), 2.214 (0.73), 2.220 (0.60), 2.232 (0.53), 2.238 (0.72), 2.256 (0.46), 2.336 (0.63), 2.435 (16.00), 2.518 (6.66), 2.523 (5.10), 2.679 (0.62), 4.343 (0.81), 4.354 (0.72), 5.561 (2.83), 5.576 (2.74), 5.791 (0.75), 5.808 (1.17), 5.826 (0.74), 7.240 (0.87), 7.259 (1.93), 7.278 (1.16), 7.362 (0.74), 7.380 (1.12), 7.396 (0.52), 7.649 (0.64), 7.666 (1.05), 7.684 (0.53), 8.933 (1.72), 8.947 (1.79), 9.087 (4.64), 9.291 (1.29), 9.309 (1.20).

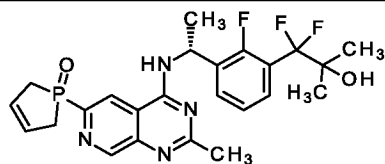
LC-MS (Способ 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 482 [M+H]⁺

Пример 82

22.0 мг (95 % чистота, 11 % выход)

R_t (аналитический способ) = 2.49 мин; de 96 %

85



1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1.лямбда⁵-фосфол-1-он

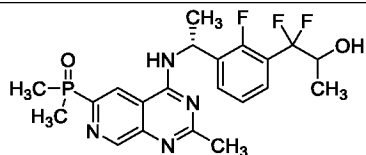
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.154 (0.48), 1.172 (1.03), 1.190 (0.79), 1.205 (6.19), 1.230 (6.40), 1.592 (4.70), 1.610 (4.72), 1.987 (1.42), 2.415 (16.00), 2.518 (3.30), 2.523 (2.38), 2.562 (0.75), 2.604 (1.18), 2.646 (1.03), 2.880 (1.03), 2.889 (0.99), 2.925 (0.73), 2.934 (0.76), 5.336 (7.64), 5.759 (0.91), 5.779 (0.76), 5.796 (1.18), 5.814 (0.75), 6.008 (2.47), 6.081 (2.48), 7.204 (0.74), 7.223 (1.77), 7.243 (1.13), 7.300 (0.66), 7.304 (0.78), 7.321 (1.08), 7.336 (0.52), 7.341 (0.47), 7.613 (0.61), 7.629 (1.05), 7.645 (0.55), 9.069 (1.94), 9.082 (7.89), 9.312 (1.28), 9.330 (1.23).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 224

88.0 мг (95 % чистота, 49 % выход)

86



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-[[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол

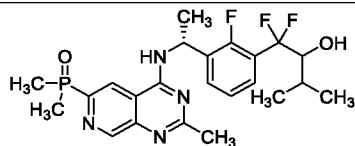
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.146 (4.82), 1.162 (4.81), 1.594 (5.34), 1.611 (5.34), 1.688 (7.55), 1.693 (7.82), 1.722 (7.69), 1.727 (7.64), 2.436 (16.00), 2.518 (5.63), 2.523 (3.58), 4.167 (0.45), 4.183 (0.46), 5.568 (2.56), 5.584 (2.49), 5.758 (0.45), 5.800 (0.87), 5.818 (1.32), 5.836 (0.85), 7.234 (0.94), 7.253 (2.14), 7.272 (1.30), 7.363 (0.83), 7.380 (1.29), 7.397 (0.62), 7.641 (0.72), 7.659 (1.29), 7.676 (0.67), 8.958 (2.01), 8.974 (2.00), 9.092 (4.83), 9.272 (1.07), 9.290 (1.05).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 451$ [M-H]⁻

Промежуточное соединение 225

42.0 мг (95 % чистота, 50 % выход)

87



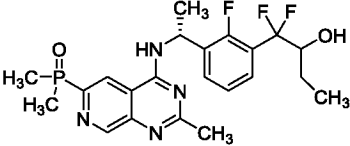
(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.851 (4.84), 0.868 (5.03), 0.912 (5.48), 0.929 (5.67), 1.596 (5.03), 1.614 (5.03), 1.691 (9.50), 1.724 (9.67), 1.739 (0.75), 1.749 (0.63), 1.756 (0.72), 1.766 (0.70), 1.773 (0.52), 1.783 (0.48), 2.405 (16.00), 2.518 (4.24), 2.523 (2.97), 3.895 (0.40), 5.547 (2.82), 5.565 (2.75), 5.742 (0.81), 5.760 (1.26), 5.777 (0.80), 7.220 (0.97), 7.240 (2.14), 7.258 (1.26), 7.387 (0.74), 7.404 (1.20), 7.420 (0.60), 7.610 (0.66), 7.627 (1.19), 7.644 (0.62), 8.958 (1.94), 8.975 (1.98), 9.089 (4.67), 9.290 (1.41), 9.308 (1.36).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.03$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ [M+H]⁺

Промежуточное соединение 177

19.0 мг (100 % чистота, 43 % выход)

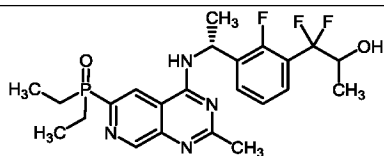
| | |
|----|---|
| 89 |  <p>(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 2)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.899 (2.58), 0.918 (6.07), 0.937 (2.99), 1.342 (0.40), 1.359 (0.51), 1.367 (0.45), 1.377 (0.45), 1.384 (0.52), 1.511 (0.44), 1.517 (0.48), 1.529 (0.55), 1.535 (0.55), 1.545 (0.46), 1.597 (5.07), 1.615 (5.12), 1.691 (9.06), 1.724 (9.11), 2.408 (16.00), 2.518 (3.82), 2.523 (2.70), 3.903 (0.42), 5.577 (2.69), 5.595 (2.65), 5.744 (0.83), 5.762 (1.29), 5.780 (0.83), 7.218 (0.93), 7.237 (2.10), 7.256 (1.29), 7.351 (0.79), 7.369 (1.23), 7.384 (0.60), 7.615 (0.67), 7.633 (1.20), 7.649 (0.63), 8.956 (1.95), 8.972 (2.01), 9.087 (4.71), 9.288 (1.42), 9.306 (1.37).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 0.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 179</p> <p>20.0 мг (100 % чистота, 45 % выход)</p> |
|----|---|

Примеры, показанные в **таблице 8**, были получены в соответствии с **общей методикой 1** из соответствующего галогенарильного производного и соответствующего фосфиноксида.

Таблица примеров 8

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
| | |

90



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

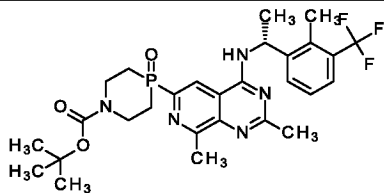
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.912 (1.79), 0.931 (4.64), 0.948 (4.96), 0.953 (2.30), 0.967 (2.45), 0.973 (4.95), 0.990 (4.97), 1.009 (1.95), 1.130 (4.04), 1.145 (4.08), 1.603 (4.59), 1.620 (4.57), 1.952 (0.46), 1.962 (1.08), 1.971 (1.29), 1.981 (1.84), 1.990 (1.83), 1.997 (1.26), 2.000 (1.62), 2.005 (1.54), 2.009 (1.56), 2.024 (1.25), 2.031 (0.96), 2.041 (0.43), 2.332 (0.44), 2.413 (16.00), 2.518 (2.20), 2.523 (1.56), 5.588 (0.85), 5.599 (0.88), 5.749 (0.74), 5.767 (1.15), 5.785 (0.73), 7.228 (0.84), 7.247 (1.91), 7.267 (1.16), 7.358 (0.70), 7.375 (1.06), 7.391 (0.51), 7.395 (0.48), 7.634 (0.58), 7.651 (1.02), 7.667 (0.52), 8.936 (1.76), 8.950 (1.74), 9.086 (4.33), 9.325 (1.25), 9.342 (1.19).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ [M+H] $^+$

Промежуточное соединение 45

62.7 мг (95 % чистота, 56 % выход)

91



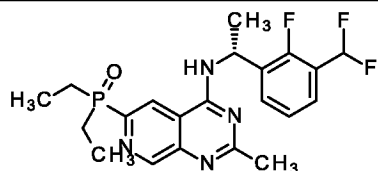
трет-бутил 4-[2,8-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.50$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 578$ [M+H] $^+$

Промежуточное соединение 140

201 мг (153 % выход)

92



6-(диэтилфосфорил)-N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

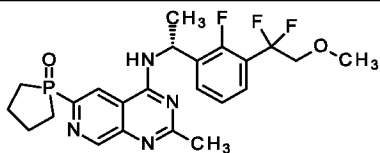
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.911 (1.80), 0.930 (5.37), 0.948 (5.63), 0.953 (2.38), 0.967 (2.59), 0.972 (5.44), 0.990 (5.65), 1.009 (1.95), 1.106 (4.58), 1.143 (0.48), 1.230 (0.76), 1.613 (4.88), 1.631 (4.86), 1.951 (0.45), 1.961 (1.20), 1.970 (1.23), 1.980 (1.98), 1.988 (1.76), 2.000 (1.78), 2.007 (1.99), 2.011 (1.21), 2.021 (1.10), 2.026 (1.24), 2.031 (0.95), 2.426 (16.00), 2.518 (2.23), 2.522 (1.44), 5.779 (0.74), 5.797 (1.14), 5.815 (0.72), 7.105 (1.14), 7.241 (2.41), 7.289 (0.81), 7.308 (1.78), 7.327 (1.02), 7.377 (1.00), 7.495 (0.59), 7.512 (1.00), 7.528 (0.51), 7.700 (0.55), 7.717 (1.00), 7.735 (0.49), 8.087 (0.49), 8.936 (1.74), 8.950 (1.76), 8.952 (1.71), 9.091 (4.19), 9.326 (1.17), 9.344 (1.13).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESI $^{-}$): $m/z = 435$ [M-H] $^{-}$

Промежуточное соединение 165

53.1 мг (90 % чистота, 90 % выход)

93



1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

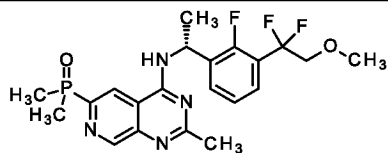
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.602 (4.89), 1.616 (4.95), 1.799 (0.41), 1.816 (0.59), 1.827 (0.75), 1.843 (0.64), 1.858 (0.47), 1.967 (0.51), 1.981 (0.70), 2.003 (0.75), 2.017 (0.88), 2.035 (0.77), 2.051 (0.76), 2.065 (0.53), 2.073 (0.43), 2.099 (0.61), 2.118 (0.75), 2.132 (0.68), 2.144 (0.50), 2.365 (0.81), 2.422 (16.00), 2.514 (3.33), 2.518 (3.29), 2.522 (2.58), 3.957 (1.12), 3.986 (2.16), 4.014 (0.99), 5.765 (0.79), 5.778 (1.20), 5.793 (0.76), 7.253 (0.88), 7.269 (1.95), 7.284 (1.08), 7.422 (0.62), 7.435 (1.04), 7.449 (0.52), 7.667 (0.56), 7.681 (1.00), 7.694 (0.52), 9.011 (1.69), 9.022 (1.68), 9.095 (4.00), 9.317 (1.27), 9.331 (1.20).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 172

42.8 мг (95 % чистота, 77 % выход)

94



N-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

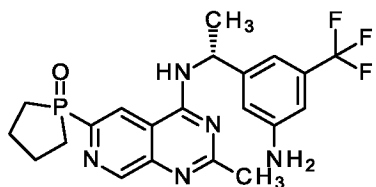
$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.603 (3.58), 1.618 (3.54), 1.692 (4.65), 1.695 (4.76), 1.719 (4.74), 1.722 (4.66), 2.421 (11.48), 2.514 (1.30), 2.518 (1.29), 2.522 (1.00), 3.333 (16.00), 3.957 (0.80), 3.986 (1.55), 4.014 (0.69), 5.765 (0.56), 5.778 (0.85), 5.793 (0.55), 7.257 (0.64), 7.273 (1.39), 7.289 (0.77), 7.424 (0.45), 7.438 (0.75), 7.682 (0.72), 8.957 (1.22), 8.969 (1.23), 9.090 (2.87), 9.288 (0.89), 9.303 (0.85).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 172

44.4 мг (95 % чистота, 71 % выход)

95



1-[4-((1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

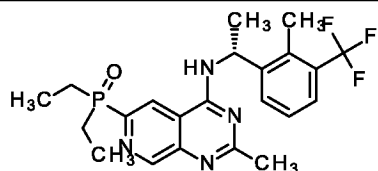
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.549 (6.34), 1.567 (6.32), 1.790 (0.64), 1.807 (0.90), 1.825 (1.05), 1.860 (0.70), 1.956 (0.78), 1.974 (1.22), 1.991 (1.51), 2.009 (1.53), 2.031 (1.37), 2.049 (1.21), 2.065 (0.85), 2.088 (1.21), 2.106 (1.14), 2.125 (1.24), 2.141 (1.02), 2.158 (0.60), 2.475 (16.00), 2.518 (3.00), 2.523 (2.09), 5.515 (0.98), 5.534 (1.51), 5.553 (1.55), 5.566 (3.69), 6.700 (3.11), 6.853 (2.86), 6.908 (3.15), 8.977 (2.27), 8.992 (2.23), 9.092 (4.34), 9.201 (1.47), 9.220 (1.41).

LC-MS (Способ 1): R_t = 0.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 241

119 мг (95 % чистота, 72 % выход)

96



6-(диэтилфосфорил)-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

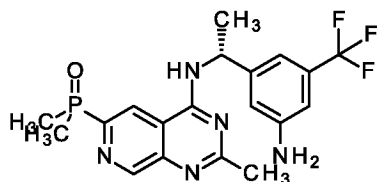
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.911 (1.25), 0.927 (1.57), 0.931 (3.06), 0.946 (3.36), 0.950 (1.83), 0.953 (1.55), 0.965 (2.05), 0.969 (1.83), 0.972 (3.27), 0.988 (3.28), 0.991 (1.66), 1.007 (1.34), 1.107 (16.00), 1.230 (0.52), 1.570 (3.29), 1.588 (3.31), 1.959 (0.74), 1.970 (0.79), 1.974 (0.86), 1.978 (1.24), 1.989 (1.05), 1.992 (0.88), 1.997 (1.00), 2.002 (1.33), 2.005 (0.95), 2.008 (1.03), 2.021 (1.15), 2.027 (0.71), 2.415 (10.76), 2.518 (1.99), 2.523 (1.32), 2.632 (3.96), 4.189 (1.17), 5.704 (0.50), 5.722 (0.77), 5.739 (0.49), 7.352 (0.45), 7.371 (0.99), 7.390 (0.57), 7.540 (1.08), 7.558 (0.85), 7.808 (0.94), 7.827 (0.85), 8.087 (0.40), 8.934 (1.19), 8.936 (1.23), 8.949 (1.19), 8.951 (1.18), 9.071 (2.90), 9.412 (0.80), 9.430 (0.78).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.28$ мин; MS (ESI $^{-}$): $m/z = 449$ [M-H] $^{-}$

Промежуточное соединение 117

44.1 мг (99 % чистота, 82 % выход)

97



N-((1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

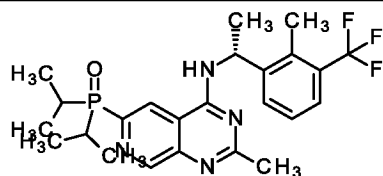
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.552 (4.76), 1.570 (4.79), 1.683 (6.10), 1.689 (6.28), 1.716 (6.20), 1.723 (6.12), 2.475 (16.00), 2.518 (2.58), 2.523 (1.80), 5.519 (0.71), 5.537 (1.10), 5.556 (1.08), 5.568 (3.76), 5.759 (2.22), 6.703 (2.24), 6.856 (2.06), 6.910 (2.28), 8.920 (1.77), 8.922 (1.80), 8.936 (1.78), 8.938 (1.72), 9.088 (4.14), 9.169 (1.28), 9.188 (1.23).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 241

27.0 мг (95 % чистота, 14 % выход)

98



6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

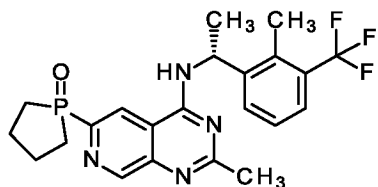
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.920 (3.58), 0.926 (3.57), 0.937 (3.77), 0.944 (3.68), 0.958 (3.68), 0.965 (3.64), 0.976 (3.68), 0.982 (3.53), 1.105 (3.25), 1.116 (3.61), 1.123 (3.73), 1.134 (3.57), 1.142 (3.48), 1.154 (3.66), 1.160 (3.60), 1.172 (3.28), 1.573 (4.99), 1.590 (4.92), 2.413 (16.00), 2.439 (1.02), 2.447 (1.14), 2.465 (2.09), 2.518 (9.24), 2.523 (6.80), 2.636 (6.09), 2.678 (0.84), 5.700 (0.77), 5.718 (1.18), 5.735 (0.76), 7.355 (0.71), 7.374 (1.52), 7.393 (0.89), 7.539 (1.67), 7.557 (1.31), 7.807 (1.48), 7.827 (1.32), 8.895 (1.86), 8.907 (1.82), 9.066 (4.30), 9.068 (4.32), 9.451 (1.26), 9.468 (1.22).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 477$ [M-H] $^-$

Промежуточное соединение 117

26.0 мг (95 % чистота, 22 % выход)

99



1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфофан-1-он

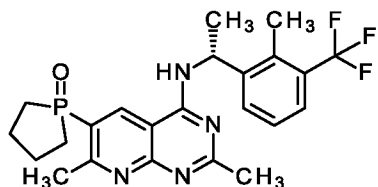
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.567 (5.03), 1.584 (5.07), 1.793 (0.42), 1.809 (0.60), 1.829 (0.77), 1.842 (0.63), 1.863 (0.48), 1.960 (0.50), 1.977 (0.78), 1.993 (0.99), 2.010 (1.12), 2.033 (0.92), 2.051 (0.85), 2.067 (0.64), 2.087 (0.98), 2.101 (0.79), 2.119 (0.74), 2.125 (0.73), 2.136 (0.64), 2.154 (0.44), 2.331 (0.83), 2.417 (16.00), 2.518 (4.43), 2.523 (3.13), 2.626 (6.06), 2.673 (0.84), 5.705 (0.77), 5.722 (1.21), 5.739 (0.75), 7.342 (0.69), 7.361 (1.51), 7.381 (0.87), 7.538 (1.63), 7.556 (1.31), 7.796 (1.45), 7.815 (1.31), 9.007 (1.79), 9.009 (1.84), 9.022 (1.80), 9.024 (1.81), 9.078 (3.98), 9.402 (1.24), 9.420 (1.20).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 117

80.0 мг (95 % чистота, 72 % выход)

100



1-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфофан-1-он

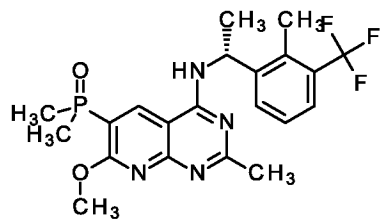
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.576 (4.85), 1.593 (4.82), 1.805 (0.53), 1.830 (0.61), 1.847 (0.57), 1.855 (0.58), 1.873 (0.40), 1.975 (0.65), 2.014 (1.02), 2.052 (0.59), 2.069 (0.53), 2.337 (0.63), 2.366 (16.00), 2.418 (0.57), 2.436 (0.48), 2.518 (7.74), 2.523 (5.54), 2.612 (5.77), 2.678 (0.61), 2.816 (12.58), 5.708 (0.72), 5.725 (1.13), 5.743 (0.73), 7.343 (0.65), 7.362 (1.43), 7.383 (0.84), 7.543 (1.62), 7.561 (1.34), 7.749 (1.39), 7.769 (1.26), 8.906 (2.01), 8.938 (1.95), 9.026 (1.22), 9.042 (1.16).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 18

50.0 мг (95 % чистота, 45 % выход)

101



6-(диметилфосфорил)-7-метокси-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

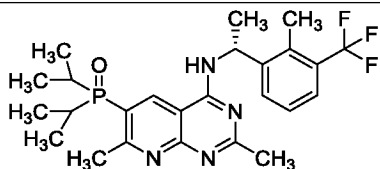
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.530 (3.90), 1.548 (3.93), 1.698 (6.62), 1.733 (6.52), 2.332 (0.92), 2.337 (0.52), 2.349 (13.88), 2.518 (4.84), 2.523 (3.40), 2.618 (4.73), 2.673 (0.83), 4.008 (16.00), 5.688 (0.60), 5.706 (0.93), 5.723 (0.60), 7.336 (0.54), 7.356 (1.20), 7.376 (0.70), 7.528 (1.30), 7.546 (1.04), 7.801 (1.14), 7.820 (1.03), 9.139 (2.24), 9.156 (1.07), 9.171 (2.77).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 35

43.0 мг (95 % чистота, 41 % выход)

102



6-[[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

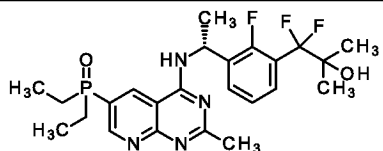
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.877 (0.98), 0.895 (1.97), 0.913 (1.26), 0.917 (1.28), 0.934 (1.96), 0.953 (1.04), 1.165 (0.99), 1.185 (1.41), 1.203 (1.97), 1.222 (1.48), 1.240 (1.16), 1.580 (1.70), 1.598 (1.71), 2.337 (1.24), 2.362 (5.93), 2.518 (16.00), 2.523 (11.18), 2.564 (0.43), 2.609 (2.12), 2.674 (2.90), 2.679 (1.30), 2.819 (3.80), 7.366 (0.52), 7.540 (0.57), 7.559 (0.47), 7.723 (0.49), 7.744 (0.43), 8.832 (0.42), 8.860 (0.42).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.24$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 491$ [M-H] $^-$

Промежуточное соединение 18

7.00 мг (95 % чистота, 6 % выход)

103



1-{3-[(1R)-1-{[6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

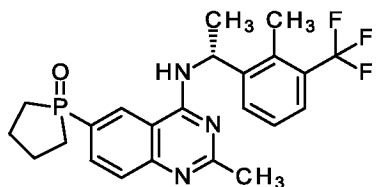
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.943 (1.87), 0.952 (2.00), 0.962 (4.51), 0.971 (4.36), 0.981 (2.35), 0.986 (2.39), 0.990 (2.44), 0.995 (2.23), 1.004 (4.41), 1.014 (4.47), 1.023 (2.05), 1.033 (1.96), 1.200 (6.32), 1.226 (6.50), 1.591 (4.69), 1.609 (4.67), 1.998 (0.52), 2.007 (0.58), 2.017 (0.82), 2.026 (0.92), 2.032 (0.74), 2.036 (0.86), 2.041 (1.16), 2.045 (1.06), 2.051 (0.99), 2.061 (1.37), 2.066 (1.07), 2.070 (0.92), 2.079 (1.19), 2.085 (0.96), 2.092 (0.86), 2.098 (1.17), 2.104 (0.63), 2.111 (0.82), 2.117 (1.04), 2.123 (0.40), 2.130 (0.55), 2.135 (0.58), 2.395 (16.00), 2.518 (2.34), 2.523 (1.61), 5.340 (2.52), 5.776 (0.76), 5.794 (1.16), 5.812 (0.73), 7.208 (0.75), 7.228 (1.80), 7.247 (1.16), 7.301 (0.69), 7.305 (0.80), 7.322 (1.10), 7.338 (0.52), 7.342 (0.46), 7.609 (0.61), 7.626 (1.07), 7.641 (0.55), 9.118 (1.48), 9.123 (1.79), 9.127 (1.64), 9.132 (1.56), 9.179 (1.30), 9.197 (1.24), 9.215 (1.36), 9.220 (1.25), 9.242 (1.33), 9.247 (1.19).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 17

33.0 мг (95 % чистота, 40 % выход)

104



1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

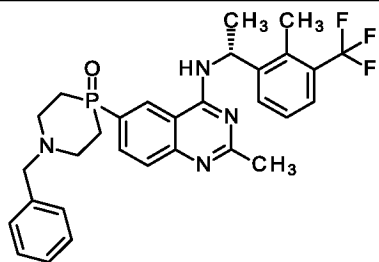
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.571 (4.98), 1.588 (5.03), 1.857 (0.43), 1.872 (0.58), 1.893 (0.78), 1.912 (0.78), 1.928 (1.05), 1.946 (0.81), 1.970 (0.63), 2.017 (0.55), 2.033 (0.71), 2.050 (0.81), 2.063 (0.99), 2.086 (1.34), 2.102 (0.92), 2.124 (0.60), 2.331 (0.90), 2.336 (0.46), 2.357 (16.00), 2.518 (3.88), 2.523 (2.60), 2.635 (6.07), 2.673 (0.85), 5.720 (0.76), 5.737 (1.17), 5.755 (0.75), 7.332 (0.70), 7.351 (1.51), 7.371 (0.86), 7.526 (1.64), 7.543 (1.31), 7.645 (1.33), 7.652 (1.33), 7.667 (1.54), 7.673 (1.51), 7.809 (1.44), 7.829 (1.33), 7.880 (0.87), 7.884 (0.90), 7.905 (1.49), 7.908 (1.03), 7.926 (0.72), 7.929 (0.76), 8.819 (1.23), 8.822 (1.24), 8.850 (1.25), 8.853 (1.22), 9.009 (1.25), 9.026 (1.20).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.23 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 446 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 182

53.0 мг (95 % чистота, 48 % выход)

105



1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

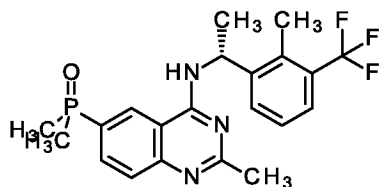
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.798 (0.78), 0.814 (0.87), 0.821 (0.84), 0.840 (0.41), 0.886 (0.42), 0.904 (0.90), 0.923 (0.50), 0.951 (0.50), 1.035 (1.10), 1.052 (2.48), 1.070 (1.41), 1.154 (5.91), 1.172 (12.30), 1.190 (6.08), 1.218 (0.47), 1.236 (1.07), 1.253 (0.48), 1.579 (8.04), 1.597 (8.01), 1.751 (1.80), 1.907 (3.01), 1.927 (0.84), 1.964 (1.55), 2.003 (0.92), 2.323 (3.18), 2.327 (4.27), 2.331 (3.51), 2.336 (2.34), 2.364 (16.00), 2.518 (12.96), 2.523 (8.33), 2.631 (11.72), 2.660 (1.42), 2.665 (2.70), 2.669 (3.56), 2.673 (2.62), 2.783 (1.77), 2.812 (1.87), 2.841 (0.88), 2.884 (1.19), 2.941 (1.19), 3.065 (0.93), 3.084 (2.76), 3.096 (2.81), 3.102 (2.81), 3.114 (2.58), 3.133 (0.83), 3.423 (0.46), 3.435 (0.48), 3.452 (0.42), 3.576 (0.47), 3.652 (7.00), 5.722 (1.14), 5.739 (1.68), 5.756 (1.11), 7.277 (1.58), 7.291 (1.52), 7.298 (1.30), 7.311 (1.35), 7.358 (9.04), 7.365 (12.01), 7.380 (2.43), 7.535 (3.03), 7.553 (2.50), 7.659 (1.62), 7.664 (1.68), 7.679 (1.84), 7.685 (1.78), 7.774 (2.73), 7.795 (2.45), 8.036 (0.76), 8.058 (1.31), 8.080 (0.69), 8.816 (1.51), 8.846 (1.55), 8.969 (0.48).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 182

144 мг (95 % чистота, 81 % выход)

106



6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}хиназолин-4-амин

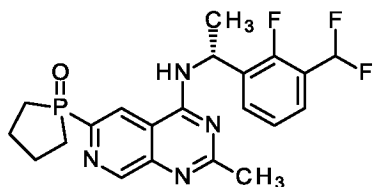
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.570 (4.80), 1.587 (4.73), 1.723 (15.57), 1.756 (16.00), 2.323 (0.50), 2.327 (0.70), 2.331 (0.52), 2.356 (15.45), 2.518 (2.15), 2.523 (1.46), 2.635 (5.71), 2.665 (0.52), 2.669 (0.68), 2.673 (0.47), 5.720 (0.72), 5.737 (1.11), 5.755 (0.71), 7.336 (0.66), 7.356 (1.42), 7.375 (0.82), 7.528 (1.54), 7.546 (1.23), 7.631 (1.30), 7.637 (1.30), 7.652 (1.46), 7.659 (1.42), 7.805 (1.36), 7.824 (1.23), 7.973 (0.86), 7.976 (0.88), 7.993 (0.86), 7.997 (1.65), 8.001 (0.96), 8.018 (0.75), 8.023 (0.75), 8.806 (1.20), 8.809 (1.18), 8.838 (1.20), 8.841 (1.16), 8.934 (1.18), 8.952 (1.15).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESI $^-$): $m/z = 420$ [M-H] $^-$

Промежуточное соединение 182

47.0 мг (95 % чистота, 45 % выход)

107



1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

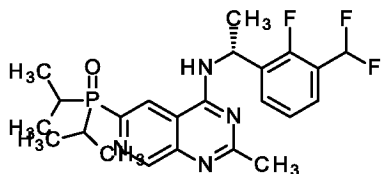
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.609 (4.96), 1.627 (4.90), 1.791 (0.40), 1.812 (0.55), 1.831 (0.72), 1.843 (0.60), 1.864 (0.46), 1.961 (0.51), 1.978 (0.79), 1.994 (1.02), 2.012 (1.06), 2.019 (0.93), 2.035 (0.91), 2.053 (0.82), 2.068 (0.59), 2.090 (0.94), 2.103 (0.76), 2.120 (0.76), 2.132 (0.67), 2.138 (0.67), 2.150 (0.50), 2.156 (0.44), 2.331 (0.41), 2.428 (16.00), 2.518 (2.21), 2.523 (1.54), 2.673 (0.41), 2.727 (3.08), 2.729 (2.92), 2.888 (3.75), 5.759 (0.73), 5.783 (0.75), 5.801 (1.15), 5.819 (0.74), 7.104 (1.17), 7.240 (2.39), 7.280 (0.84), 7.299 (1.82), 7.319 (1.04), 7.376 (1.02), 7.493 (0.61), 7.510 (1.04), 7.527 (0.50), 7.690 (0.56), 7.708 (1.03), 7.726 (0.51), 7.950 (0.44), 9.009 (1.70), 9.011 (1.76), 9.025 (1.74), 9.027 (1.73), 9.097 (4.09), 9.315 (1.20), 9.333 (1.16).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 165

76.0 мг (95 % чистота, 68 % выход)

108



N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

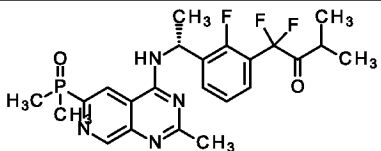
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.920 (3.14), 0.932 (3.45), 0.938 (3.59), 0.950 (3.39), 0.959 (3.36), 0.971 (3.51), 0.977 (3.55), 0.989 (3.16), 1.103 (3.07), 1.120 (5.80), 1.138 (4.35), 1.158 (5.85), 1.175 (3.12), 1.615 (4.82), 1.633 (4.77), 2.154 (0.53), 2.423 (16.00), 2.437 (1.00), 2.445 (0.80), 2.450 (0.86), 2.455 (1.01), 2.463 (1.30), 2.468 (1.52), 2.518 (4.58), 2.523 (3.26), 5.775 (0.75), 5.793 (1.15), 5.810 (0.73), 7.106 (1.16), 7.242 (2.35), 7.291 (0.83), 7.310 (1.80), 7.329 (1.03), 7.377 (1.01), 7.493 (0.60), 7.511 (1.01), 7.529 (0.49), 7.695 (0.55), 7.713 (1.01), 7.731 (0.50), 8.893 (1.72), 8.895 (1.74), 8.908 (1.76), 8.910 (1.72), 9.085 (4.40), 9.087 (4.30), 9.364 (1.21), 9.382 (1.16).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.25$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 463$ [M-H] $^-$

Промежуточное соединение 165

28.0 мг (95 % чистота, 24 % выход)

109

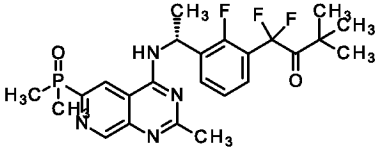
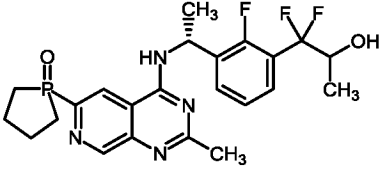


1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он

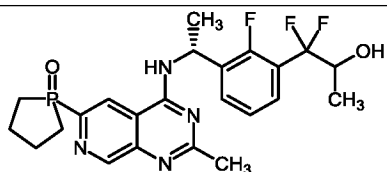
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESI $_{\text{pos}}$): $m/z = 479.6$ [M+H] $^+$

Промежуточное соединение 85

246 мг (96 % выход)

| | |
|-----|--|
| 110 |  <p>1-{3-[(1R)-1-[[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.23$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 493$ [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 63</p> <p>142 мг (95 % чистота, 63 % выход)</p> |
| 111 |  <p>1-(4-{[(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1лямбда⁵-фосфофан-1-он (диастереомер 1)</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.146 (4.48), 1.163 (4.52), 1.231 (0.42), 1.592 (5.06), 1.610 (5.04), 1.792 (0.51), 1.811 (0.68), 1.830 (0.84), 1.844 (0.72), 1.865 (0.57), 1.961 (0.61), 1.978 (0.94), 1.995 (1.18), 2.013 (1.23), 2.036 (1.06), 2.054 (0.94), 2.069 (0.66), 2.091 (1.02), 2.102 (0.96), 2.119 (1.08), 2.137 (1.04), 2.155 (0.72), 2.332 (0.90), 2.336 (0.40), 2.437 (16.00), 2.518 (4.97), 2.523 (3.26), 4.183 (0.41), 5.566 (1.93), 5.582 (1.91), 5.758 (6.16), 5.800 (0.80), 5.817 (1.24), 5.834 (0.79), 7.229 (0.90), 7.248 (2.03), 7.268 (1.23), 7.361 (0.77), 7.378 (1.18), 7.394 (0.56), 7.640 (0.65), 7.656 (1.15), 7.674 (0.59), 9.011 (1.88), 9.025 (1.86), 9.096 (4.56), 9.296 (1.39), 9.314 (1.32).</p> <p>LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 477$ [M-H]⁻</p> <p>Промежуточное соединение 44</p> <p>22.0 мг (95 % чистота, 25 % выход)</p> |

112



1-(4-{{{(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил}амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1лямбда⁵-фосфофан-1-он (диастереомер 2)

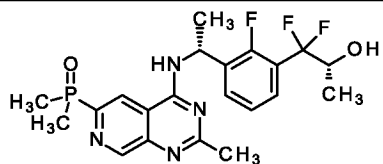
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.133 (4.42), 1.149 (4.48), 1.228 (0.58), 1.598 (5.01), 1.616 (4.97), 1.793 (0.51), 1.811 (0.69), 1.831 (0.85), 1.844 (0.72), 1.865 (0.59), 1.961 (0.59), 1.977 (0.92), 1.995 (1.17), 2.013 (1.26), 2.036 (1.06), 2.053 (0.95), 2.069 (0.68), 2.084 (0.84), 2.090 (1.07), 2.102 (0.93), 2.119 (1.00), 2.137 (0.91), 2.153 (0.62), 2.415 (16.00), 2.435 (0.48), 2.518 (1.78), 2.523 (1.22), 4.194 (0.41), 4.211 (0.41), 5.580 (1.76), 5.595 (1.69), 5.758 (6.77), 5.772 (1.25), 5.789 (0.79), 7.219 (0.90), 7.238 (2.05), 7.257 (1.24), 7.355 (0.76), 7.373 (1.19), 7.388 (0.57), 7.623 (0.64), 7.641 (1.15), 7.657 (0.60), 9.010 (1.93), 9.025 (1.88), 9.091 (4.57), 9.312 (1.37), 9.330 (1.30).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 479 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 45

6.20 мг (95 % чистота, 7 % выход)

113



(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

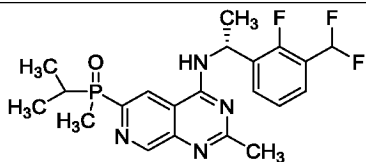
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.134 (5.25), 1.150 (5.30), 1.602 (5.83), 1.620 (5.82), 1.690 (9.02), 1.693 (9.26), 1.724 (9.16), 1.727 (9.08), 2.331 (0.72), 2.420 (16.00), 2.441 (0.55), 2.518 (4.62), 2.523 (2.99), 2.673 (0.70), 4.208 (0.46), 5.581 (0.93), 5.596 (0.90), 5.758 (1.24), 5.778 (1.42), 5.796 (0.91), 7.227 (1.02), 7.246 (2.35), 7.265 (1.42), 7.361 (0.90), 7.378 (1.42), 7.395 (0.68), 7.627 (0.79), 7.644 (1.40), 7.660 (0.76), 8.964 (2.14), 8.980 (2.12), 9.092 (5.14), 9.340 (0.52).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.92 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 451 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 45

23.3 мг (95 % чистота, 28 % выход)

114



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.893 (1.22), 0.905 (2.54), 0.910 (1.54), 0.923 (2.43), 0.932 (1.35), 0.946 (2.59), 0.950 (1.54), 0.964 (2.41), 1.144 (3.41), 1.161 (3.52), 1.183 (3.41), 1.201 (3.37), 1.610 (3.95), 1.627 (4.01), 1.648 (5.47), 1.657 (2.97), 1.681 (5.42), 1.689 (2.90), 2.198 (0.60), 2.216 (0.68), 2.222 (0.66), 2.235 (0.46), 2.240 (0.65), 2.425 (16.00), 2.518 (1.82), 2.523 (1.29), 5.775 (0.57), 5.793 (0.88), 5.800 (0.55), 5.811 (0.58), 7.106 (0.92), 7.242 (1.91), 7.291 (0.61), 7.301 (0.73), 7.310 (1.31), 7.321 (0.44), 7.329 (0.75), 7.378 (0.82), 7.494 (0.61), 7.511 (1.05), 7.528 (0.51), 7.703 (0.52), 7.716 (0.78), 8.933 (1.24), 8.934 (1.27), 8.948 (1.63), 8.950 (1.36), 8.960 (0.67), 8.962 (0.65), 9.088 (4.55), 9.311 (0.86), 9.329 (1.01), 9.350 (0.44).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 165

12.0 мг (95 % чистота, 7 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 114 разделяли согласно следующему способу.

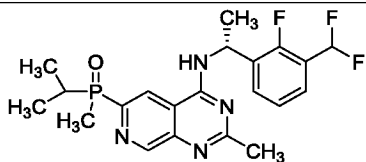
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SB 10мкм, 250x50; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 70 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

115



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

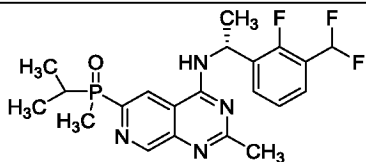
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 438$ [M+H]⁺

Пример 114

20.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 3.40 мин (de = >99 %)

116



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.906 (2.00), 0.924 (2.04), 0.946 (2.03), 0.964 (1.99), 1.144 (1.97), 1.162 (2.12), 1.184 (2.08), 1.202 (2.08), 1.232 (1.07), 1.352 (4.07), 1.609 (2.94), 1.627 (3.02), 1.648 (4.31), 1.681 (4.24), 2.181 (0.60), 2.217 (0.44), 2.241 (0.44), 2.336 (0.66), 2.426 (9.21), 2.518 (16.00), 2.522 (10.76), 2.678 (0.66), 5.775 (0.46), 5.793 (0.70), 5.810 (0.47), 7.106 (0.69), 7.242 (1.39), 7.292 (0.48), 7.311 (1.08), 7.331 (0.65), 7.378 (0.60), 7.512 (0.64), 7.716 (0.67), 8.934 (1.07), 8.950 (1.07), 9.090 (2.46), 9.312 (0.72), 9.330 (0.73).

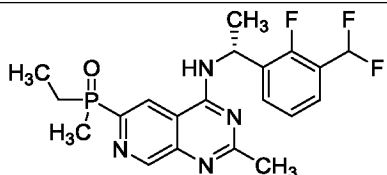
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 435$ [M-H]⁻

Пример 114

24.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 4.90 мин (de = 97 %)

117



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.934 (0.99), 0.950 (1.15), 0.954 (2.52), 0.969 (2.24), 0.973 (1.39), 0.978 (1.16), 0.989 (1.04), 0.994 (1.24), 0.997 (2.58), 1.013 (2.27), 1.016 (1.32), 1.032 (0.92), 1.612 (3.71), 1.630 (3.71), 1.654 (3.47), 1.662 (4.13), 1.687 (3.40), 1.694 (4.16), 1.963 (0.46), 1.973 (0.97), 1.978 (0.59), 1.982 (0.65), 1.991 (1.25), 1.997 (0.62), 2.003 (0.76), 2.010 (0.94), 2.023 (0.61), 2.029 (0.55), 2.427 (16.00), 2.518 (3.53), 2.523 (2.45), 5.786 (0.50), 5.796 (0.63), 5.803 (0.72), 5.814 (0.43), 5.821 (0.44), 7.105 (0.92), 7.241 (1.87), 7.284 (0.49), 7.289 (0.44), 7.303 (1.08), 7.308 (0.93), 7.322 (0.62), 7.328 (0.52), 7.377 (0.84), 7.495 (0.59), 7.512 (1.00), 7.530 (0.49), 7.694 (0.42), 7.711 (0.76), 8.945 (0.84), 8.947 (0.87), 8.954 (1.06), 8.956 (1.08), 8.960 (0.93), 8.969 (1.00), 8.971 (0.95), 9.092 (4.04), 9.300 (0.58), 9.316 (1.11), 9.333 (0.65).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 165

58.0 мг (95 % чистота, 36 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 117 разделяли согласно следующему способу.

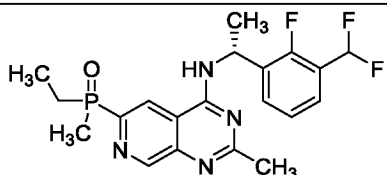
Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SB 10мкм, 250x50; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 90%А+10%В; поток: 70 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

118



N-((1R)-1-[3-(диэтилфосфорил)-2-дифторфенил]этил)-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.934 (1.96), 0.953 (4.50), 0.972 (2.19), 0.977 (2.12), 0.997 (4.54), 1.016 (2.13), 1.232 (1.15), 1.613 (5.29), 1.631 (5.38), 1.661 (7.54), 1.694 (7.56), 1.963 (0.78), 1.973 (1.21), 1.981 (0.88), 1.991 (1.65), 2.004 (0.98), 2.010 (1.13), 2.023 (0.84), 2.336 (0.58), 2.427 (16.00), 2.522 (11.51), 2.659 (0.65), 5.786 (0.82), 5.803 (1.28), 5.820 (0.83), 7.104 (1.21), 7.240 (2.50), 7.284 (0.88), 7.303 (1.96), 7.322 (1.16), 7.376 (1.07), 7.495 (0.66), 7.512 (1.17), 7.530 (0.60), 7.691 (0.62), 7.709 (1.16), 7.727 (0.61), 8.955 (1.89), 8.969 (1.94), 9.092 (4.43), 9.315 (1.32), 9.333 (1.28).

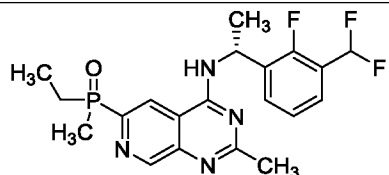
LC-MS (Способ 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 421 [M-H]⁻

Пример 117

21.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 4.69 мин (de = 99 %)

119



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.850 (0.40), 0.950 (1.88), 0.969 (4.42), 0.988 (2.20), 0.993 (2.16), 1.013 (4.28), 1.032 (2.07), 1.231 (1.31), 1.610 (5.20), 1.628 (5.29), 1.654 (7.19), 1.687 (7.19), 1.972 (0.88), 1.978 (0.99), 1.991 (1.12), 1.997 (1.12), 2.002 (1.08), 2.009 (1.16), 2.021 (0.90), 2.028 (0.90), 2.074 (5.04), 2.427 (16.00), 2.522 (7.40), 5.777 (0.79), 5.795 (1.23), 5.814 (0.80), 7.106 (1.17), 7.242 (2.40), 7.289 (0.85), 7.309 (1.87), 7.328 (1.12), 7.377 (1.05), 7.497 (0.64), 7.514 (1.15), 7.531 (0.59), 7.698 (0.61), 7.716 (1.15), 7.735 (0.60), 8.946 (1.81), 8.960 (1.84), 9.092 (4.20), 9.299 (1.24), 9.317 (1.28).

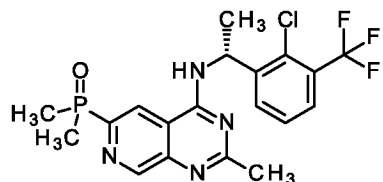
LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z = 421$ $[\text{M-H}]^-$

Пример 117

13.0 мг (95 % чистота)

R_t (аналитический способ) = 6.09 мин (de = 95 %)

120



N-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

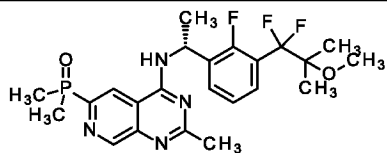
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.229 (0.53), 1.593 (5.52), 1.610 (5.49), 1.622 (0.56), 1.693 (6.41), 1.699 (6.47), 1.727 (6.62), 1.733 (6.46), 2.327 (1.27), 2.331 (0.90), 2.337 (0.41), 2.385 (16.00), 2.518 (5.28), 2.523 (3.67), 2.669 (1.28), 2.673 (0.89), 3.159 (2.38), 3.171 (2.40), 4.099 (0.42), 5.758 (0.51), 5.872 (0.85), 5.890 (1.31), 5.907 (0.83), 7.495 (0.84), 7.514 (1.83), 7.534 (1.07), 7.728 (1.46), 7.731 (1.62), 7.748 (1.31), 7.751 (1.27), 7.862 (1.37), 7.865 (1.37), 7.882 (1.25), 8.984 (1.85), 8.998 (1.84), 9.000 (1.82), 9.095 (4.21), 9.413 (1.29), 9.430 (1.25).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.16$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 168

15.0 мг (95 % чистота, 17 % выход)

121



N-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

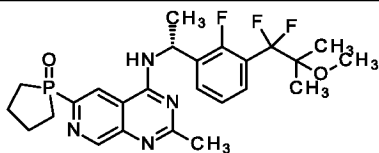
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.251 (7.88), 1.259 (8.21), 1.588 (5.18), 1.605 (5.21), 1.692 (8.85), 1.724 (8.78), 2.406 (16.00), 2.518 (3.58), 2.523 (2.37), 3.174 (15.82), 5.758 (4.86), 5.775 (1.29), 5.793 (0.81), 7.205 (0.76), 7.224 (1.86), 7.243 (1.26), 7.287 (0.75), 7.292 (0.88), 7.308 (1.18), 7.324 (0.55), 7.329 (0.50), 7.617 (0.65), 7.633 (1.15), 7.648 (0.60), 8.965 (1.96), 8.981 (1.98), 9.088 (4.73), 9.285 (1.37), 9.303 (1.32).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 67

42.4 мг (95 % чистота, 68 % выход)

122



1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфофан-1-он

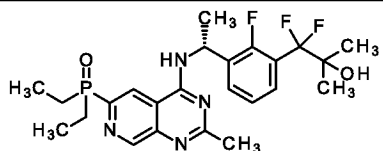
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.231 (0.96), 1.251 (8.36), 1.259 (8.52), 1.586 (5.16), 1.603 (5.17), 1.795 (0.56), 1.812 (0.74), 1.832 (0.90), 1.846 (0.74), 1.867 (0.62), 1.907 (0.40), 1.960 (0.59), 1.978 (0.93), 1.995 (1.18), 2.014 (1.27), 2.036 (1.07), 2.054 (0.95), 2.070 (0.69), 2.091 (1.08), 2.104 (0.91), 2.119 (0.96), 2.137 (0.88), 2.154 (0.60), 2.407 (16.00), 2.518 (4.46), 2.523 (2.97), 3.174 (15.82), 5.758 (4.37), 5.775 (1.29), 5.793 (0.81), 7.200 (0.77), 7.219 (1.87), 7.239 (1.25), 7.285 (0.73), 7.289 (0.86), 7.306 (1.19), 7.322 (0.55), 7.326 (0.51), 7.615 (0.66), 7.631 (1.16), 7.647 (0.61), 9.019 (1.94), 9.034 (1.94), 9.093 (4.74), 9.313 (1.38), 9.331 (1.33).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 507 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 67

44.3 мг (95 % чистота, 80 % выход)

123



1-{3-[(1R)-1-{{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

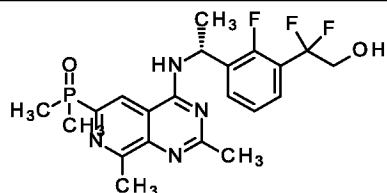
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.913 (2.00), 0.928 (2.69), 0.932 (4.85), 0.948 (5.09), 0.951 (3.05), 0.955 (2.60), 0.967 (2.80), 0.970 (3.03), 0.974 (4.81), 0.989 (4.86), 0.993 (2.59), 1.008 (2.02), 1.199 (7.13), 1.225 (7.50), 1.591 (5.20), 1.609 (5.13), 1.947 (0.46), 1.965 (1.18), 1.973 (1.69), 1.977 (1.56), 1.983 (1.85), 1.992 (2.40), 2.005 (2.33), 2.012 (2.15), 2.024 (1.86), 2.031 (1.20), 2.043 (0.63), 2.327 (1.10), 2.331 (0.78), 2.411 (16.00), 2.518 (3.45), 2.523 (2.27), 2.669 (1.09), 2.674 (0.77), 5.334 (7.02), 5.759 (6.85), 5.772 (0.88), 5.791 (1.32), 5.808 (0.84), 7.210 (0.83), 7.229 (1.95), 7.248 (1.26), 7.299 (0.78), 7.303 (0.90), 7.320 (1.24), 7.336 (0.59), 7.339 (0.53), 7.621 (0.70), 7.638 (1.23), 7.653 (0.64), 8.943 (2.03), 8.957 (2.01), 9.088 (4.80), 9.321 (1.47), 9.339 (1.39).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESI $^{-}$): $m/z = 493$ [M-H] $^{-}$

Промежуточное соединение 70

33.0 мг (95 % чистота, 40 % выход)

124



2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

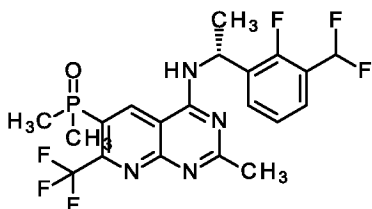
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.595 (4.71), 1.613 (4.66), 1.668 (6.38), 1.672 (6.60), 1.702 (6.60), 1.707 (6.49), 2.075 (0.56), 2.440 (16.00), 2.518 (2.80), 2.523 (2.04), 2.775 (13.05), 3.891 (0.49), 3.906 (0.55), 3.927 (0.98), 3.943 (1.03), 3.963 (0.48), 3.979 (0.48), 5.703 (0.88), 5.719 (2.03), 5.735 (0.85), 5.775 (0.75), 5.793 (1.14), 5.810 (0.73), 7.238 (0.85), 7.257 (1.90), 7.277 (1.10), 7.402 (0.67), 7.419 (1.06), 7.435 (0.52), 7.646 (0.58), 7.663 (1.03), 7.679 (0.52), 8.784 (1.83), 8.801 (1.82), 9.160 (1.26), 9.178 (1.22).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 142

65.2 мг (95 % чистота, 62 % выход)

125



N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

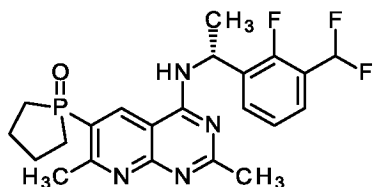
$^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.637 (1.64), 1.649 (1.66), 1.870 (1.75), 1.892 (1.75), 2.441 (4.75), 3.317 (5.26), 7.237 (0.65), 7.304 (0.62), 8.310 (16.00), 9.467 (0.53), 9.488 (0.52).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 477$ [M+H] $^+$

Промежуточное соединение 180

5.00 мг (95 % чистота, 7 % выход)

126



1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

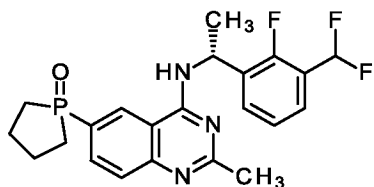
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.232 (0.81), 1.625 (4.85), 1.643 (4.83), 1.801 (0.51), 1.825 (0.57), 1.841 (0.53), 1.850 (0.56), 1.949 (0.49), 1.969 (0.69), 1.986 (0.79), 2.012 (1.03), 2.049 (0.54), 2.064 (0.49), 2.332 (1.20), 2.336 (0.52), 2.378 (16.00), 2.421 (0.40), 2.518 (6.56), 2.522 (4.55), 2.673 (1.24), 2.678 (0.54), 2.828 (12.47), 5.759 (1.50), 5.790 (0.72), 5.808 (1.11), 5.825 (0.70), 7.107 (1.08), 7.243 (2.35), 7.280 (0.80), 7.299 (1.74), 7.318 (0.98), 7.378 (0.95), 7.497 (0.58), 7.514 (0.97), 7.532 (0.48), 7.663 (0.53), 7.682 (0.97), 7.700 (0.48), 8.908 (2.00), 8.940 (2.52), 8.961 (1.16).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 19

37.0 мг (95 % чистота, 33 % выход)

127



1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилхиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

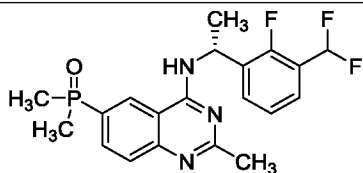
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.616 (4.97), 1.633 (4.94), 1.857 (0.40), 1.874 (0.54), 1.895 (0.73), 1.905 (0.75), 1.913 (0.69), 1.928 (1.03), 1.936 (0.95), 1.949 (0.72), 1.954 (0.71), 1.976 (0.65), 1.993 (0.52), 2.017 (0.60), 2.034 (0.69), 2.057 (0.75), 2.073 (0.96), 2.088 (1.19), 2.110 (0.84), 2.129 (0.60), 2.332 (0.65), 2.367 (16.00), 2.518 (2.63), 2.523 (1.92), 5.759 (6.49), 5.812 (0.76), 5.829 (1.16), 5.847 (0.73), 7.105 (1.17), 7.241 (2.40), 7.271 (0.84), 7.290 (1.82), 7.309 (1.04), 7.376 (1.01), 7.480 (0.63), 7.497 (1.02), 7.514 (0.48), 7.666 (1.31), 7.672 (1.33), 7.687 (2.07), 7.693 (1.70), 7.706 (1.02), 7.723 (0.50), 7.901 (0.92), 7.905 (0.89), 7.922 (0.91), 7.925 (1.46), 7.929 (0.95), 7.946 (0.74), 7.950 (0.74), 8.813 (1.22), 8.817 (1.20), 8.844 (1.21), 8.848 (1.17), 8.915 (1.23), 8.933 (1.17).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 181

37.0 мг (95 % чистота, 44 % выход)

128



N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-амин

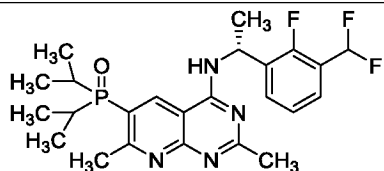
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.923 (0.41), 1.614 (4.93), 1.632 (4.90), 1.724 (15.61), 1.758 (15.54), 2.332 (1.08), 2.336 (0.50), 2.366 (16.00), 2.518 (4.91), 2.522 (3.39), 2.673 (1.09), 2.678 (0.48), 5.808 (0.73), 5.825 (1.14), 5.843 (0.72), 7.105 (1.15), 7.241 (2.36), 7.275 (0.81), 7.294 (1.77), 7.314 (1.02), 7.377 (1.00), 7.483 (0.59), 7.500 (1.01), 7.517 (0.49), 7.651 (1.32), 7.657 (1.32), 7.672 (1.50), 7.679 (1.50), 7.687 (0.58), 7.705 (1.00), 7.723 (0.50), 7.988 (0.90), 7.992 (0.92), 8.009 (0.86), 8.013 (1.66), 8.017 (0.96), 8.034 (0.74), 8.038 (0.78), 8.806 (1.20), 8.808 (1.18), 8.837 (2.27), 8.856 (1.15).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 181

36.0 мг (90 % чистота, 44 % выход)

129



N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

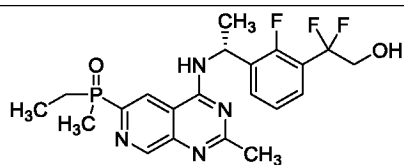
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.887 (2.33), 0.892 (2.40), 0.905 (2.45), 0.910 (2.43), 0.927 (2.38), 0.932 (2.40), 0.945 (2.40), 0.950 (2.28), 1.168 (2.06), 1.180 (2.47), 1.185 (2.49), 1.198 (2.32), 1.205 (2.28), 1.218 (2.54), 1.222 (2.60), 1.235 (2.41), 1.625 (3.64), 1.643 (3.56), 2.332 (2.97), 2.336 (1.35), 2.356 (1.22), 2.370 (12.34), 2.518 (16.00), 2.522 (11.33), 2.569 (0.81), 2.586 (1.41), 2.673 (3.03), 2.678 (1.31), 2.829 (7.84), 5.759 (0.99), 5.774 (0.62), 5.792 (0.91), 5.810 (0.57), 7.098 (0.90), 7.234 (1.86), 7.283 (0.70), 7.302 (1.38), 7.321 (0.79), 7.370 (0.81), 7.493 (0.46), 7.508 (0.77), 7.628 (0.42), 7.646 (0.77), 7.665 (0.42), 8.835 (0.84), 8.863 (0.85), 8.996 (0.69), 9.014 (0.68).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESI $^{-}$): $m/z = 477$ [M-H] $^{-}$

Промежуточное соединение 19

9.00 мг (95 % чистота, 8 % выход)

130



2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (смесь диастереомеров)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.934 (0.91), 0.949 (1.18), 0.953 (2.33), 0.969 (2.44), 0.972 (1.25), 0.977 (1.04), 0.988 (1.19), 0.993 (1.28), 0.997 (2.31), 1.012 (2.50), 1.016 (1.17), 1.031 (1.05), 1.603 (3.92), 1.620 (3.94), 1.655 (3.87), 1.663 (3.72), 1.688 (3.92), 1.696 (3.72), 1.962 (0.44), 1.972 (0.93), 1.978 (0.64), 1.982 (0.66), 1.991 (1.20), 1.997 (0.68), 2.002 (0.77), 2.010 (0.96), 2.021 (0.58), 2.028 (0.57), 2.431 (16.00), 2.518 (1.97), 2.523 (1.49), 3.377 (0.40), 3.891 (0.54), 3.907 (0.60), 3.927 (1.07), 3.943 (1.12), 3.963 (0.51), 3.979 (0.51), 5.708 (1.12), 5.724 (2.71), 5.741 (1.08), 5.774 (0.46), 5.780 (0.47), 5.792 (0.72), 5.799 (0.68), 5.810 (0.48), 5.816 (0.42), 7.244 (0.47), 7.249 (0.50), 7.263 (1.05), 7.268 (1.09), 7.282 (0.62), 7.287 (0.63), 7.406 (0.64), 7.424 (1.06), 7.441 (0.50), 7.658 (0.42), 7.675 (0.73), 8.942 (0.98), 8.952 (1.02), 8.956 (1.06), 8.958 (1.01), 8.965 (0.89), 9.087 (4.31), 9.285 (0.69), 9.303 (1.20), 9.320 (0.62).

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 141

133 мг (95 % чистота, 59 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 130 разделяли согласно следующему способу.

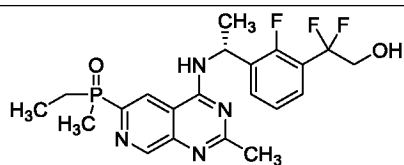
Препаративный способ:

Устройство: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Cellulose SB 5мкм, 250x30; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 80%A+20%B; поток: 30 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

Аналитический способ:

Устройство: Thermo Fisher UltiMate 3000; YMC Cellulose SB 3мкм, 100x4.6; элюент А: метил трет-бутил простым эфиром + 0.1 об. % диэтиламин; элюент В: ацетонитрил; изократный: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм;

131



2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.935 (1.78), 0.954 (4.33), 0.973 (2.10), 0.978 (1.99), 0.997 (4.14), 1.016 (1.90), 1.231 (0.58), 1.604 (4.79), 1.622 (4.77), 1.663 (6.99), 1.696 (7.12), 1.954 (0.40), 1.963 (0.76), 1.973 (1.16), 1.981 (0.86), 1.991 (1.57), 2.003 (0.94), 2.010 (1.03), 2.023 (0.80), 2.331 (0.51), 2.432 (16.00), 2.518 (2.67), 2.523 (1.82), 2.673 (0.51), 3.892 (0.56), 3.908 (0.61), 3.927 (1.10), 3.944 (1.17), 3.963 (0.53), 3.980 (0.52), 5.704 (1.16), 5.720 (2.77), 5.736 (1.11), 5.782 (0.75), 5.801 (1.16), 5.819 (0.73), 7.244 (0.88), 7.263 (1.91), 7.282 (1.12), 7.407 (0.69), 7.424 (1.08), 7.440 (0.53), 7.655 (0.60), 7.672 (1.06), 7.690 (0.53), 8.953 (1.75), 8.955 (1.75), 8.969 (1.77), 9.089 (4.30), 9.305 (1.28), 9.323 (1.22).

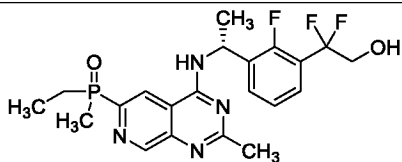
LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 130

28.0 мг (95 % чистота, 12 % выход)

R_t (аналитический способ) = 3.28 мин ($de = >99$ %)

132



2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.950 (1.81), 0.969 (4.47), 0.988 (2.08), 0.993 (2.12), 1.013 (4.32), 1.032 (1.93), 1.137 (0.45), 1.232 (0.51), 1.602 (4.68), 1.619 (4.68), 1.655 (6.94), 1.688 (6.79), 1.972 (0.81), 1.978 (0.93), 1.990 (1.03), 1.998 (1.05), 2.001 (1.00), 2.009 (1.06), 2.020 (0.81), 2.029 (0.78), 2.336 (0.44), 2.432 (16.00), 2.518 (5.33), 2.523 (3.70), 2.678 (0.44), 3.892 (0.54), 3.908 (0.58), 3.929 (1.04), 3.944 (1.10), 3.963 (0.51), 3.980 (0.50), 5.703 (1.16), 5.718 (2.72), 5.735 (1.12), 5.776 (0.74), 5.794 (1.15), 5.812 (0.72), 7.250 (0.84), 7.269 (1.88), 7.289 (1.09), 7.409 (0.68), 7.427 (1.05), 7.442 (0.52), 7.664 (0.58), 7.681 (1.02), 7.697 (0.52), 8.943 (1.70), 8.945 (1.70), 8.959 (1.70), 9.089 (4.17), 9.288 (1.21), 9.306 (1.16).

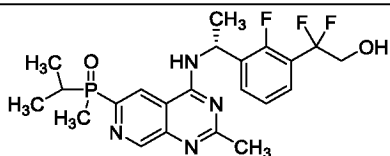
LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 130

33.0 мг (95 % чистота, 15 % выход)

R_t (аналитический способ) = 4.07 мин ($de = 97$ %)

133



2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (смесь диастереомеров)

LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 467.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 141

68.0 мг (31 % выход)

Диастереомеры согласно примеру 133 разделяли согласно следующему способу.

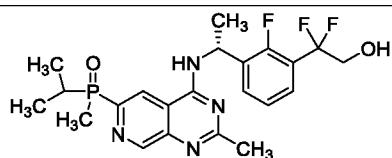
Аналитический способ:

Устройство: Waters Acquity UPC2 QDA; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 3мкм 100x4.6мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 4 мл/мин; температура: 40.0°C; BPR: 100бар; УФ: 215 нм

Препаративный способ:

Устройство: Seriatec: Prep SFC100; Колонка: Chiral Art Amylose-SA 5мкм 250x30мм; элюент А: CO₂; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об. % диэтиламин; изократный: 10%B; градиент: нет; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150бар; УФ: 215 нм

134



2,2-дифтор-2-{{2-фтор-3-[(1R)-1-{{2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.893 (3.44), 0.910 (3.53), 0.933 (3.41), 0.951 (3.43), 1.144 (3.47), 1.161 (3.59), 1.183 (3.60), 1.201 (3.51), 1.605 (5.17), 1.622 (5.18), 1.659 (7.63), 1.691 (7.64), 2.075 (0.44), 2.181 (0.54), 2.198 (0.76), 2.204 (0.64), 2.217 (0.61), 2.222 (0.78), 2.240 (0.50), 2.337 (0.47), 2.430 (16.00), 2.518 (5.69), 2.523 (4.04), 2.673 (1.08), 2.678 (0.47), 3.891 (0.62), 3.906 (0.68), 3.927 (1.23), 3.943 (1.31), 3.962 (0.60), 3.979 (0.60), 5.701 (1.24), 5.717 (3.03), 5.734 (1.22), 5.779 (0.84), 5.797 (1.29), 5.815 (0.82), 7.243 (0.90), 7.262 (2.06), 7.282 (1.24), 7.405 (0.77), 7.423 (1.24), 7.439 (0.60), 7.652 (0.64), 7.669 (1.17), 7.686 (0.63), 8.945 (1.92), 8.960 (1.86), 9.087 (4.45), 9.323 (1.38), 9.340 (1.32).

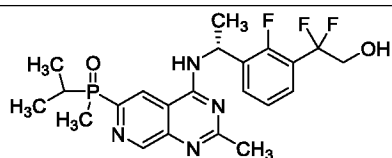
LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ [M+H] $^+$

Пример 133

55.6 мг (95 % чистота, 24 % выход)

R_t (аналитический способ) = 2.37 мин (de = >99 %)

135



2,2-дифтор-2-{{2-фтор-3-[(1R)-1-{{2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.905 (3.95), 0.922 (3.96), 0.945 (4.03), 0.963 (3.96), 1.038 (0.44), 1.058 (0.41), 1.075 (0.43), 1.144 (3.95), 1.162 (4.36), 1.184 (4.25), 1.202 (4.12), 1.603 (5.81), 1.621 (5.82), 1.650 (8.59), 1.683 (8.60), 2.197 (0.59), 2.215 (0.86), 2.221 (0.72), 2.233 (0.67), 2.238 (0.86), 2.257 (0.56), 2.336 (0.58), 2.435 (16.00), 2.518 (6.98), 2.523 (4.90), 2.679 (0.55), 3.893 (0.59), 3.905 (0.63), 3.929 (1.12), 3.943 (1.16), 3.964 (0.58), 3.978 (0.56), 5.701 (0.61), 5.717 (1.19), 5.733 (0.61), 5.776 (0.90), 5.794 (1.39), 5.812 (0.90), 7.254 (1.02), 7.273 (2.31), 7.292 (1.36), 7.409 (0.85), 7.426 (1.37), 7.443 (0.66), 7.665 (0.75), 7.681 (1.30), 7.698 (0.68), 8.935 (1.94), 8.950 (1.99), 9.089 (5.00), 9.333 (0.52).

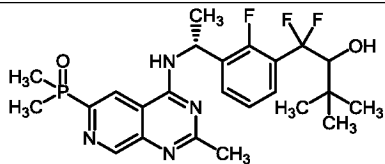
LC-MS (Способ 1): $R_t = 0.83$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 133

33.5 мг (95 % чистота, 14 % выход)

R_t (аналитический способ) = 2.95 мин (de = 97 %)

136



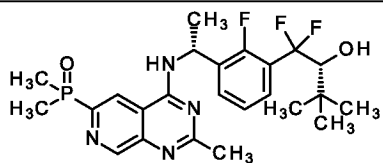
**(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол
(диастереомер 1)**

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.929 (16.00), 1.588 (3.55), 1.605 (3.54), 1.692 (7.77), 1.725 (7.69), 2.448 (11.77), 2.518 (0.87), 2.523 (0.63), 5.541 (1.39), 5.560 (1.37), 5.803 (0.56), 5.821 (0.85), 5.839 (0.54), 7.222 (0.68), 7.242 (1.49), 7.261 (0.87), 7.380 (0.51), 7.397 (0.82), 7.628 (0.45), 7.645 (0.81), 7.661 (0.40), 8.969 (1.30), 8.984 (1.30), 9.092 (3.30), 9.261 (0.96), 9.280 (0.92).

Промежуточное соединение 60

65.0 мг (95 % чистота, 62 % выход)

137



**(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол
(диастереомер 2)**

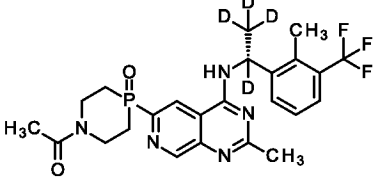
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.934 (16.00), 1.600 (3.60), 1.618 (3.59), 1.691 (7.97), 1.724 (7.93), 2.421 (12.38), 2.518 (1.69), 2.523 (1.28), 5.573 (1.86), 5.592 (1.82), 5.774 (0.57), 5.792 (0.88), 5.810 (0.56), 7.207 (0.70), 7.226 (1.52), 7.245 (0.90), 7.376 (0.50), 7.393 (0.83), 7.602 (0.45), 7.620 (0.80), 7.636 (0.41), 8.961 (1.36), 8.976 (1.36), 8.978 (1.34), 9.088 (3.30), 9.267 (0.98), 9.286 (0.94).

Промежуточное соединение 61

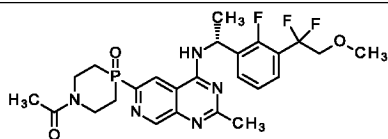
70.0 мг (95 % чистота, 67 % выход)

Примеры, показанные в **таблице 9**, были получены в соответствии с **общей методикой 3** с последующей прямой конверсией неочищенных промежуточных продуктов по **общей методике 7** из соответствующих N-Вос-защищенных производных.

Таблица примеров 9

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
| 138 |  <p>1-ацетил-4-(2-метил-4-{{(1S)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]}(2H₄)этил}амино} пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.929 (0.41), 0.946 (0.42), 1.541 (0.72), 2.055 (0.41), 2.116 (16.00), 2.254 (0.44), 2.275 (0.44), 2.332 (0.58), 2.382 (0.42), 2.422 (14.00), 2.518 (3.35), 2.523 (2.25), 2.622 (6.56), 2.673 (0.61), 3.320 (0.82), 3.848 (0.41), 3.860 (0.60), 3.873 (0.58), 3.886 (0.49), 3.918 (0.43), 7.348 (0.77), 7.368 (1.69), 7.388 (0.97), 7.543 (1.74), 7.561 (1.39), 7.785 (1.57), 7.805 (1.41), 9.006 (1.80), 9.023 (1.78), 9.094 (4.93), 9.096 (4.61), 9.371 (1.95).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 184</p> <p>60.6 мг (95 % чистота, 64 % выход)</p> |

139



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

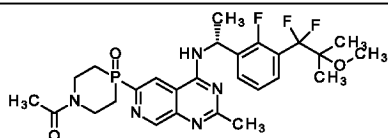
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.609 (0.48), 1.627 (0.48), 2.118 (1.77), 2.425 (1.27), 3.332 (2.08), 3.341 (16.00), 9.112 (0.46).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 186

68.4 мг (95 % чистота, 55 % выход)

140



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

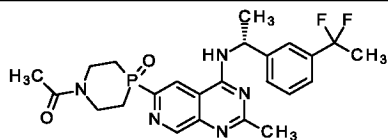
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.251 (6.79), 1.258 (7.05), 1.596 (4.28), 1.614 (4.27), 2.118 (16.00), 2.318 (0.67), 2.387 (0.40), 2.413 (12.45), 2.518 (7.52), 2.523 (5.16), 3.175 (13.87), 3.865 (0.66), 3.899 (0.46), 5.757 (0.52), 5.775 (0.78), 5.791 (0.51), 7.208 (0.66), 7.227 (1.60), 7.247 (1.08), 7.296 (0.73), 7.313 (1.02), 7.329 (0.47), 7.612 (0.57), 7.629 (0.99), 7.646 (0.51), 9.022 (1.56), 9.039 (1.55), 9.113 (4.13), 9.279 (1.02), 9.297 (0.99).

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 564 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 191

21.6 мг (95 % чистота, 14 % выход)

141



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

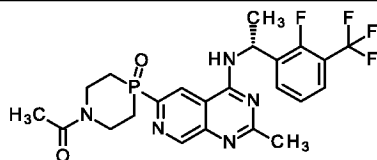
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.615 (4.89), 1.632 (4.93), 1.911 (4.08), 1.958 (7.61), 2.005 (3.52), 2.055 (0.40), 2.082 (0.72), 2.113 (16.00), 2.473 (14.64), 2.518 (0.70), 2.523 (0.50), 3.842 (0.50), 3.853 (0.64), 3.866 (0.49), 3.881 (0.45), 3.891 (0.46), 5.635 (0.69), 5.653 (1.03), 5.672 (0.68), 7.436 (3.94), 7.452 (1.80), 7.471 (0.48), 7.578 (1.10), 7.591 (0.71), 7.595 (1.02), 7.691 (2.04), 8.969 (1.59), 8.985 (1.58), 9.101 (4.33), 9.217 (1.09), 9.236 (1.05).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 190

54.2 мг (95 % чистота, 47 % выход)

142



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

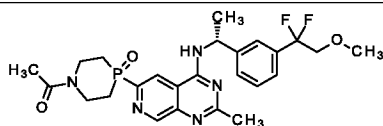
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.635 (4.58), 1.653 (4.55), 2.057 (0.42), 2.118 (16.00), 2.256 (0.44), 2.277 (0.43), 2.318 (0.44), 2.323 (0.78), 2.327 (1.01), 2.331 (0.72), 2.415 (11.01), 2.518 (3.31), 2.523 (2.16), 2.665 (0.69), 2.669 (0.96), 2.673 (0.67), 3.851 (0.43), 3.861 (0.59), 3.873 (0.61), 3.887 (0.52), 3.917 (0.42), 5.744 (0.54), 5.762 (0.81), 5.779 (0.52), 7.351 (0.73), 7.370 (1.55), 7.390 (0.86), 7.643 (0.64), 7.661 (1.11), 7.679 (0.55), 7.819 (0.60), 7.837 (1.07), 7.855 (0.54), 9.012 (1.62), 9.028 (1.60), 9.118 (3.89), 9.327 (1.12), 9.344 (1.09).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 189

53.0 мг (95 % чистота, 56 % выход)

143



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

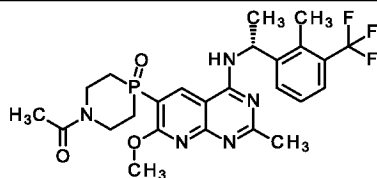
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.615 (5.17), 1.633 (5.15), 1.902 (0.42), 2.052 (0.45), 2.114 (16.00), 2.253 (0.44), 2.265 (0.45), 2.276 (0.44), 2.378 (0.44), 2.389 (0.43), 2.402 (0.42), 2.472 (15.05), 2.518 (2.87), 2.523 (1.93), 3.287 (15.25), 3.697 (0.42), 3.736 (0.43), 3.821 (0.40), 3.830 (0.44), 3.853 (2.59), 3.887 (4.23), 3.922 (1.87), 4.028 (0.41), 5.634 (0.76), 5.652 (1.14), 5.670 (0.75), 7.399 (0.89), 7.419 (1.89), 7.442 (1.38), 7.461 (2.00), 7.481 (0.82), 7.599 (1.46), 7.618 (1.16), 7.667 (2.29), 8.973 (1.71), 8.990 (1.71), 9.107 (4.63), 9.225 (1.23), 9.245 (1.19).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 518 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 192

73.9 мг (99 % чистота, 64 % выход)

144



1-ацетил-4-[7-метокси-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

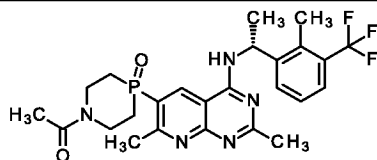
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.542 (4.32), 1.560 (4.36), 1.978 (0.44), 2.124 (16.00), 2.318 (0.73), 2.323 (1.38), 2.327 (1.94), 2.332 (1.56), 2.337 (0.97), 2.356 (7.41), 2.432 (0.44), 2.455 (0.47), 2.518 (6.12), 2.523 (4.35), 2.611 (5.59), 2.660 (0.47), 2.665 (1.11), 2.669 (1.57), 2.673 (1.06), 2.679 (0.46), 3.974 (15.38), 5.697 (0.41), 5.706 (0.57), 5.715 (0.56), 7.343 (0.63), 7.362 (1.36), 7.381 (0.80), 7.535 (1.41), 7.554 (1.15), 7.779 (1.23), 7.799 (1.11), 9.128 (0.87), 9.136 (0.91), 9.161 (1.06), 9.169 (1.04).

LC-MS (Способ 1): R_t = 0.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 199

52.0 мг (95 % чистота, 38 % выход)

145



1-ацетил-4-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

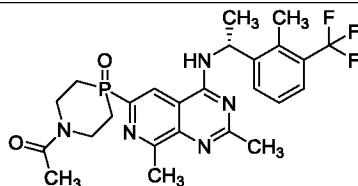
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.296 (1.94), 1.313 (1.97), 1.572 (2.56), 1.577 (2.70), 1.590 (2.66), 1.595 (2.60), 1.816 (5.50), 2.100 (16.00), 2.164 (0.43), 2.300 (0.41), 2.318 (0.87), 2.323 (1.51), 2.327 (2.07), 2.331 (1.67), 2.336 (1.14), 2.365 (9.16), 2.367 (9.34), 2.404 (2.00), 2.407 (1.95), 2.444 (0.43), 2.518 (5.63), 2.523 (4.06), 2.608 (5.56), 2.660 (0.44), 2.665 (1.01), 2.669 (1.41), 2.673 (0.98), 2.678 (0.43), 2.866 (10.77), 3.391 (0.56), 3.421 (0.53), 3.754 (0.41), 5.713 (0.42), 5.723 (0.61), 5.730 (0.60), 5.740 (0.42), 7.348 (0.62), 7.367 (1.41), 7.388 (0.90), 7.546 (1.49), 7.566 (1.24), 7.607 (0.41), 7.738 (0.72), 7.747 (0.73), 7.758 (0.66), 7.766 (0.64), 8.790 (0.87), 8.796 (0.87), 8.822 (0.88), 8.829 (0.84), 9.010 (0.68), 9.017 (0.73), 9.026 (0.73), 9.034 (0.65).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 518 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 200

35.9 мг (90 % чистота, 45 % выход)

146

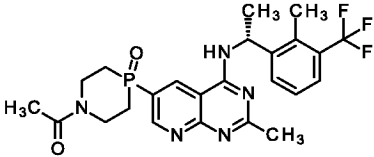


(R)-1-(4-(2,8-диметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (d, J=6.84 Гц, 3 H) 1.78 - 2.09 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 3.62 - 4.11 (m, 4 H) 5.58 - 5.80 (m, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) 7.71 - 7.83 (m, 1 H) 8.77 - 8.88 (m, 1 H) 9.18 - 9.31 (m, 1 H).

Промежуточное соединение 201

74.3 мг (95 % чистота, 62 % выход)

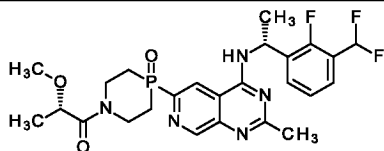
| | |
|-----|--|
| 147 |  <p>1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.574 (4.94), 1.591 (4.90), 2.000 (0.44), 2.117 (16.00), 2.318 (0.74), 2.323 (1.11), 2.327 (1.44), 2.331 (1.07), 2.337 (0.57), 2.403 (15.42), 2.518 (4.85), 2.523 (3.44), 2.620 (6.24), 2.660 (0.41), 2.665 (0.88), 2.669 (1.21), 2.673 (0.83), 3.471 (0.51), 3.500 (0.51), 3.751 (0.47), 3.782 (0.52), 5.714 (0.77), 5.731 (1.19), 5.749 (0.76), 7.349 (0.64), 7.369 (1.41), 7.388 (0.81), 7.547 (1.68), 7.566 (1.36), 7.771 (1.28), 7.790 (1.16), 9.226 (0.80), 9.232 (0.92), 9.239 (1.72), 9.244 (2.62), 9.250 (2.13), 9.255 (2.02), 9.260 (1.33), 9.291 (1.08).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]⁺</p> <p>Промежуточное соединение 203</p> <p>52.2 мг (95 % чистота, 69 % выход)</p> |
|-----|--|

Примеры, показанные в Таблице 10, получали согласно общей методике 8 из соответствующих производных амина.

Таблица примеров 10

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
| | |

149



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

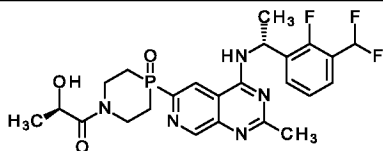
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.253 (10.99), 1.266 (10.60), 1.626 (7.20), 1.640 (7.17), 1.957 (0.65), 2.040 (0.56), 2.361 (1.54), 2.447 (16.00), 2.514 (3.86), 2.518 (3.22), 2.522 (2.38), 2.635 (1.27), 3.252 (9.56), 3.258 (8.52), 3.888 (0.91), 3.913 (0.85), 4.301 (0.80), 4.314 (2.84), 4.327 (2.71), 4.340 (0.77), 5.796 (1.04), 5.811 (1.55), 5.825 (1.00), 7.133 (1.62), 7.241 (3.34), 7.297 (1.37), 7.312 (2.87), 7.328 (1.62), 7.350 (1.44), 7.509 (1.01), 7.521 (1.77), 7.536 (0.92), 7.700 (0.91), 7.713 (1.62), 7.729 (0.86), 9.036 (1.48), 9.048 (1.50), 9.115 (2.34), 9.121 (2.21).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺

Пример 9

52.0 мг (95 % чистота, 44 % выход)

150



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

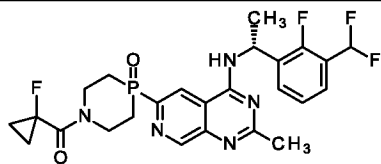
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.226 (5.79), 1.242 (5.81), 1.303 (0.46), 1.369 (0.44), 1.619 (5.36), 1.636 (5.37), 1.931 (0.42), 1.957 (0.41), 2.318 (0.52), 2.323 (0.89), 2.327 (1.19), 2.331 (0.91), 2.336 (0.53), 2.401 (0.54), 2.432 (16.00), 2.518 (4.76), 2.523 (3.14), 2.665 (0.75), 2.669 (1.05), 2.673 (0.74), 3.875 (0.44), 3.897 (0.57), 3.930 (0.44), 4.492 (0.56), 4.508 (0.83), 4.524 (0.54), 5.194 (0.75), 5.211 (0.79), 5.227 (0.68), 5.244 (0.58), 5.782 (0.88), 5.800 (1.34), 5.817 (0.86), 7.106 (1.39), 7.241 (2.92), 7.287 (1.03), 7.306 (2.24), 7.325 (1.27), 7.377 (1.22), 7.499 (0.80), 7.516 (1.36), 7.533 (0.67), 7.690 (0.75), 7.709 (1.35), 7.726 (0.68), 9.020 (1.62), 9.036 (1.63), 9.114 (4.32), 9.276 (0.47), 9.295 (0.57), 9.306 (0.68), 9.324 (0.55).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

Пример 9

47.0 мг (95 % чистота, 41 % выход)

151



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

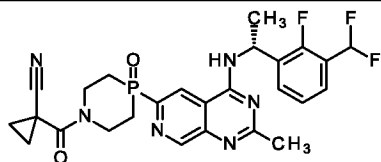
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.237 (2.53), 1.260 (2.47), 1.289 (1.22), 1.300 (1.82), 1.324 (0.72), 1.337 (0.96), 1.351 (1.66), 1.629 (7.89), 1.646 (7.90), 2.074 (1.67), 2.318 (0.94), 2.392 (0.95), 2.457 (16.00), 2.518 (11.56), 2.523 (7.58), 2.659 (0.82), 4.165 (0.93), 5.801 (1.15), 5.819 (1.76), 5.836 (1.11), 7.107 (2.01), 7.243 (4.22), 7.297 (1.42), 7.316 (3.11), 7.336 (1.78), 7.378 (1.76), 7.509 (1.10), 7.526 (2.04), 7.545 (1.15), 7.565 (0.45), 7.595 (0.54), 7.612 (0.43), 7.621 (0.54), 7.624 (0.52), 7.700 (1.01), 7.718 (1.85), 7.736 (0.91), 9.054 (2.20), 9.070 (2.21), 9.137 (6.40).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺

Пример 6

38.0 мг (90 % чистота, 31 % выход)

152



1-{4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

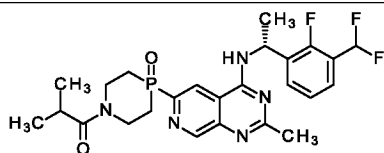
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.586 (2.87), 1.632 (8.32), 1.650 (11.20), 2.074 (2.14), 2.142 (0.52), 2.318 (0.65), 2.359 (0.41), 2.461 (16.00), 2.518 (8.22), 2.523 (5.56), 2.659 (0.61), 2.888 (0.45), 3.696 (0.48), 3.707 (0.80), 3.710 (0.65), 3.715 (0.45), 4.116 (0.52), 5.805 (1.11), 5.823 (1.71), 5.840 (1.10), 7.108 (1.92), 7.244 (3.96), 7.299 (1.35), 7.319 (2.95), 7.338 (1.69), 7.379 (1.70), 7.512 (1.04), 7.529 (1.86), 7.547 (1.07), 7.704 (0.97), 7.721 (1.75), 7.740 (0.90), 8.132 (0.51), 9.060 (2.13), 9.076 (2.14), 9.143 (6.29).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺

Пример 9

34.0 мг (90 % чистота, 27 % выход)

153



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

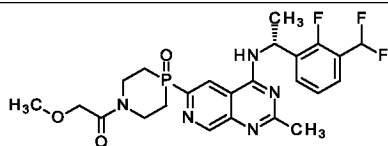
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.033 (5.86), 1.049 (9.78), 1.063 (5.90), 1.626 (7.85), 1.643 (7.88), 1.928 (0.59), 1.976 (0.49), 2.028 (0.60), 2.074 (0.53), 2.275 (0.57), 2.318 (1.09), 2.354 (0.61), 2.451 (16.00), 2.518 (11.60), 2.523 (7.61), 2.678 (0.85), 2.941 (0.66), 2.958 (1.68), 2.974 (2.29), 2.991 (1.65), 3.008 (0.64), 3.730 (0.55), 3.760 (0.56), 3.901 (0.52), 3.926 (0.59), 3.961 (0.65), 4.009 (0.90), 4.051 (0.72), 5.796 (1.05), 5.813 (1.60), 5.831 (1.03), 7.106 (1.96), 7.242 (4.14), 7.294 (1.39), 7.313 (3.03), 7.333 (1.73), 7.377 (1.73), 7.507 (1.06), 7.525 (1.81), 7.542 (0.95), 7.565 (0.41), 7.595 (0.47), 7.621 (0.49), 7.624 (0.45), 7.696 (0.96), 7.714 (1.75), 7.733 (0.87), 9.038 (2.27), 9.054 (2.25), 9.123 (6.54).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 521 [M+H]⁺

Пример 9

26.0 мг (90 % чистота, 22 % выход)

154



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(метоксиацетил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

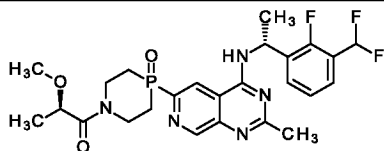
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.624 (2.71), 1.638 (2.67), 2.441 (6.19), 2.515 (1.08), 2.518 (1.07), 2.522 (0.84), 3.325 (16.00), 3.339 (3.58), 4.197 (2.60), 4.201 (2.62), 5.806 (0.51), 7.133 (0.61), 7.241 (1.24), 7.294 (0.48), 7.310 (1.04), 7.325 (0.57), 7.350 (0.54), 7.520 (0.57), 7.711 (0.56), 9.023 (0.80), 9.036 (0.79), 9.117 (2.10).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

Пример 9

35.0 мг (95 % чистота, 31 % выход)

155



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-метоксипропаноил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

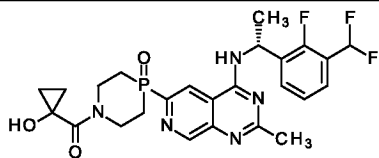
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.251 (13.31), 1.268 (13.27), 1.624 (6.91), 1.642 (6.91), 1.957 (0.66), 1.997 (0.63), 2.037 (0.55), 2.074 (0.41), 2.284 (0.43), 2.318 (0.87), 2.322 (1.50), 2.327 (1.97), 2.331 (1.49), 2.336 (0.85), 2.381 (0.45), 2.445 (13.85), 2.518 (6.96), 2.523 (4.62), 2.659 (0.55), 2.665 (1.18), 2.669 (1.69), 2.673 (1.23), 2.678 (0.55), 3.255 (16.00), 3.882 (0.97), 3.925 (1.10), 3.940 (0.96), 3.992 (0.56), 4.296 (0.89), 4.313 (3.45), 4.329 (3.38), 4.346 (0.85), 5.791 (0.93), 5.808 (1.43), 5.826 (0.92), 7.106 (1.92), 7.242 (3.96), 7.292 (1.29), 7.311 (2.83), 7.331 (1.62), 7.377 (1.67), 7.504 (1.04), 7.521 (1.72), 7.539 (0.84), 7.693 (0.94), 7.712 (1.72), 7.730 (0.85), 9.033 (2.33), 9.050 (2.31), 9.116 (3.04).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 537 [M+H]⁺

Пример 9

44.0 мг (95 % чистота, 37 % выход)

156



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

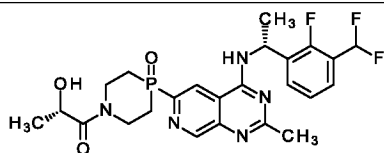
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.795 (0.96), 0.809 (2.86), 0.814 (2.99), 0.826 (1.33), 0.975 (3.60), 0.982 (3.08), 1.226 (0.66), 1.616 (5.77), 1.633 (5.72), 2.003 (0.51), 2.396 (0.60), 2.429 (16.00), 2.518 (4.04), 5.779 (0.95), 5.797 (1.46), 5.815 (0.93), 6.532 (5.95), 7.102 (1.30), 7.238 (2.69), 7.283 (1.04), 7.303 (2.26), 7.322 (1.30), 7.374 (1.17), 7.495 (0.85), 7.511 (1.42), 7.530 (0.70), 7.688 (0.78), 7.707 (1.42), 7.725 (0.72), 9.018 (2.04), 9.034 (2.02), 9.114 (5.09), 9.296 (1.59), 9.314 (1.53).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺

Пример 9

34.0 мг (95 % чистота, 29 % выход)

157



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

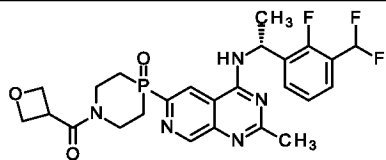
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.226 (6.07), 1.242 (6.02), 1.619 (5.29), 1.636 (5.26), 1.931 (0.43), 2.318 (0.75), 2.323 (1.36), 2.327 (1.89), 2.331 (1.41), 2.336 (0.76), 2.401 (0.59), 2.404 (0.59), 2.432 (16.00), 2.518 (7.12), 2.523 (4.77), 2.659 (0.55), 2.665 (1.21), 2.669 (1.72), 2.673 (1.21), 2.678 (0.54), 3.623 (0.43), 3.896 (0.58), 3.931 (0.45), 4.493 (0.55), 4.508 (0.79), 4.522 (0.53), 5.196 (0.54), 5.211 (0.63), 5.227 (0.57), 5.244 (0.45), 5.782 (0.86), 5.800 (1.32), 5.817 (0.85), 7.106 (1.42), 7.241 (2.98), 7.287 (1.04), 7.306 (2.25), 7.325 (1.29), 7.377 (1.25), 7.499 (0.79), 7.516 (1.36), 7.535 (0.66), 7.690 (0.75), 7.709 (1.33), 7.726 (0.66), 9.020 (1.60), 9.036 (1.59), 9.114 (4.11), 9.278 (0.47), 9.295 (0.57), 9.307 (0.69), 9.325 (0.56).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

Пример 9

35.0 мг (95 % чистота, 31 % выход)

158



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

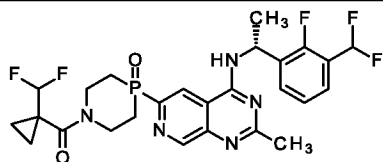
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.617 (6.38), 1.635 (6.38), 1.963 (0.73), 2.002 (0.83), 2.118 (0.54), 2.318 (2.06), 2.323 (3.26), 2.327 (4.33), 2.331 (3.32), 2.336 (1.87), 2.432 (16.00), 2.518 (14.87), 2.523 (9.79), 2.659 (1.08), 2.665 (2.47), 2.669 (3.50), 2.673 (2.50), 2.678 (1.13), 3.592 (0.85), 3.638 (0.88), 3.805 (0.50), 3.836 (0.50), 4.039 (0.49), 4.231 (0.80), 4.236 (0.89), 4.253 (1.63), 4.271 (0.95), 4.274 (1.04), 4.292 (0.45), 4.670 (0.92), 4.683 (3.32), 4.695 (4.78), 4.700 (3.24), 4.708 (1.63), 4.715 (5.30), 4.729 (2.24), 4.737 (2.40), 4.752 (1.08), 5.782 (0.76), 5.799 (1.14), 5.813 (0.73), 7.105 (1.64), 7.241 (3.51), 7.286 (1.22), 7.306 (2.66), 7.325 (1.55), 7.377 (1.45), 7.500 (0.92), 7.517 (1.55), 7.535 (0.77), 7.685 (0.83), 7.704 (1.52), 7.721 (0.76), 9.005 (2.21), 9.022 (2.24), 9.107 (5.91), 9.269 (1.48), 9.286 (1.48).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺

Пример 9

18.0 мг (95 % чистота, 15 % выход)

159



1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

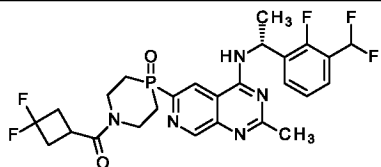
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.101 (8.69), 1.633 (11.90), 1.647 (11.75), 2.050 (1.58), 2.074 (12.49), 2.354 (2.99), 2.358 (4.72), 2.361 (5.85), 2.365 (4.43), 2.463 (16.00), 2.515 (13.36), 2.518 (13.47), 2.522 (10.65), 2.628 (1.48), 2.631 (3.14), 2.635 (4.51), 2.639 (3.26), 2.642 (1.47), 2.687 (0.61), 2.729 (0.49), 2.888 (0.65), 3.927 (1.05), 4.099 (1.47), 5.809 (1.48), 5.823 (2.25), 5.837 (1.50), 5.867 (2.51), 5.979 (4.89), 6.091 (2.20), 7.134 (3.13), 7.242 (6.31), 7.303 (2.14), 7.319 (4.49), 7.334 (2.54), 7.351 (2.71), 7.515 (1.58), 7.529 (2.74), 7.540 (2.01), 7.549 (2.00), 7.556 (1.63), 7.560 (0.99), 7.564 (1.84), 7.570 (1.71), 7.596 (1.65), 7.600 (2.35), 7.614 (2.06), 7.617 (1.91), 7.621 (2.12), 7.623 (2.12), 7.627 (1.91), 7.631 (1.28), 7.637 (1.45), 7.705 (1.55), 7.719 (2.83), 7.735 (1.41), 8.132 (1.89), 9.054 (2.46), 9.066 (2.45), 9.139 (7.71).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 569 [M+H]⁺

Пример 9

47.0 мг (90 % чистота, 36 % выход)

160



1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

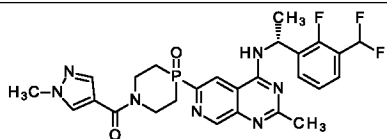
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.619 (7.28), 1.637 (7.28), 1.988 (0.65), 2.002 (0.68), 2.041 (0.74), 2.081 (0.43), 2.299 (0.61), 2.323 (2.16), 2.327 (2.74), 2.331 (2.25), 2.336 (1.51), 2.357 (0.86), 2.396 (0.45), 2.434 (16.00), 2.518 (8.79), 2.523 (5.89), 2.660 (0.68), 2.665 (1.52), 2.669 (2.10), 2.673 (1.51), 2.678 (0.67), 2.769 (0.72), 2.796 (1.70), 2.819 (2.10), 2.830 (1.91), 2.836 (2.29), 2.858 (2.09), 2.881 (0.81), 3.352 (1.05), 3.359 (0.92), 3.374 (1.12), 3.380 (1.11), 3.395 (0.69), 3.402 (0.66), 3.799 (0.89), 3.816 (1.69), 3.828 (1.39), 3.841 (1.36), 3.856 (1.64), 3.870 (1.05), 3.990 (0.54), 5.783 (0.80), 5.801 (1.19), 5.815 (0.79), 7.106 (1.74), 7.241 (3.70), 7.287 (1.28), 7.306 (2.79), 7.326 (1.61), 7.377 (1.52), 7.500 (0.95), 7.517 (1.62), 7.535 (0.80), 7.687 (0.86), 7.705 (1.58), 7.724 (0.79), 9.012 (2.47), 9.028 (2.46), 9.111 (6.36), 9.268 (1.74), 9.286 (1.68).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 569 [M+H]⁺

Пример 9

32.0 мг (95 % чистота, 26 % выход)

161



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

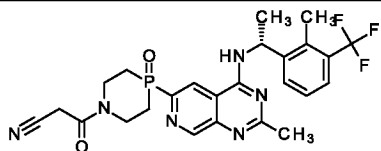
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.627 (4.20), 1.641 (4.10), 2.045 (0.64), 2.074 (0.70), 2.357 (1.22), 2.361 (1.64), 2.365 (1.39), 2.368 (0.83), 2.382 (0.68), 2.392 (0.65), 2.449 (8.07), 2.514 (3.96), 2.518 (3.85), 2.522 (3.06), 2.631 (0.93), 2.634 (1.29), 2.638 (0.93), 2.642 (0.43), 3.867 (16.00), 4.170 (0.58), 5.798 (0.60), 5.812 (0.91), 5.827 (0.57), 7.133 (0.95), 7.242 (1.99), 7.297 (0.74), 7.313 (1.57), 7.329 (0.88), 7.350 (0.84), 7.509 (0.54), 7.522 (0.90), 7.537 (0.46), 7.700 (0.50), 7.714 (0.92), 7.730 (0.50), 7.743 (4.22), 7.744 (4.12), 8.159 (4.00), 9.048 (1.08), 9.061 (1.05), 9.128 (3.23).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]⁺

Пример 9

56.0 мг (95 % чистота, 46 % выход)

162



3-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-ил}-3-оксопропаннитрил

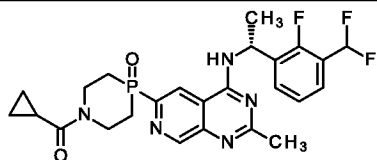
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.052 (0.43), 1.156 (1.28), 1.174 (2.77), 1.192 (1.30), 1.231 (0.62), 1.241 (1.34), 1.256 (1.75), 1.272 (0.90), 1.576 (6.27), 1.593 (6.27), 1.973 (0.53), 2.130 (0.64), 2.171 (0.40), 2.306 (0.62), 2.318 (0.99), 2.323 (1.63), 2.327 (2.17), 2.331 (1.76), 2.424 (16.00), 2.518 (7.34), 2.523 (5.11), 2.624 (8.68), 2.660 (0.62), 2.665 (1.29), 2.669 (1.76), 2.673 (1.27), 2.678 (0.58), 3.079 (0.60), 3.091 (0.62), 3.097 (0.62), 3.109 (0.61), 3.760 (0.90), 3.776 (1.55), 3.789 (1.24), 3.801 (1.21), 3.816 (1.69), 4.018 (0.50), 4.155 (0.68), 4.202 (4.67), 4.217 (4.92), 4.265 (0.77), 5.711 (0.70), 5.724 (1.01), 5.729 (1.02), 5.741 (0.69), 5.759 (1.53), 7.350 (0.95), 7.369 (2.08), 7.389 (1.21), 7.545 (2.32), 7.564 (1.87), 7.787 (2.06), 7.806 (1.87), 9.016 (2.18), 9.033 (2.16), 9.095 (6.08), 9.380 (0.98), 9.396 (0.97).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 532 [M+H]⁺

Пример 6

25.0 мг (90 % чистота, 25 % выход)

163



1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

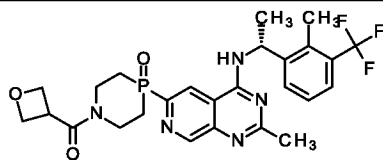
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.754 (1.18), 0.761 (3.20), 0.781 (5.35), 0.794 (3.17), 1.623 (6.70), 1.641 (6.71), 1.913 (0.46), 2.036 (0.47), 2.069 (0.65), 2.074 (0.71), 2.081 (1.04), 2.088 (1.02), 2.100 (1.47), 2.113 (0.78), 2.119 (0.74), 2.284 (0.49), 2.318 (0.67), 2.445 (16.00), 2.518 (6.48), 2.523 (4.44), 3.719 (0.42), 3.745 (0.42), 4.071 (0.70), 4.229 (0.42), 5.791 (0.95), 5.808 (1.46), 5.826 (0.94), 7.106 (1.64), 7.242 (3.43), 7.291 (1.16), 7.311 (2.49), 7.330 (1.45), 7.378 (1.43), 7.504 (0.91), 7.521 (1.50), 7.536 (0.86), 7.547 (0.44), 7.565 (0.41), 7.595 (0.48), 7.621 (0.48), 7.624 (0.46), 7.693 (0.80), 7.712 (1.45), 7.731 (0.72), 9.034 (2.10), 9.050 (2.08), 9.127 (5.66).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]⁺

Пример 9

55.0 мг (90 % чистота, 46 % выход)

164



4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

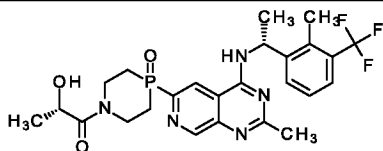
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.852 (0.50), 1.232 (1.55), 1.353 (0.50), 1.573 (5.95), 1.591 (5.89), 2.000 (0.96), 2.117 (0.52), 2.292 (0.99), 2.318 (1.83), 2.323 (3.04), 2.327 (4.02), 2.331 (3.00), 2.391 (0.42), 2.421 (16.00), 2.518 (11.39), 2.523 (7.56), 2.622 (8.69), 2.660 (1.12), 2.665 (2.39), 2.669 (3.23), 2.673 (2.30), 2.678 (1.02), 3.599 (0.95), 3.640 (1.11), 3.796 (0.50), 3.818 (0.51), 4.057 (0.50), 4.235 (0.83), 4.252 (1.51), 4.274 (0.92), 4.291 (0.40), 4.670 (0.86), 4.684 (2.98), 4.693 (4.75), 4.702 (2.68), 4.715 (4.11), 4.729 (1.85), 4.738 (2.31), 4.752 (1.08), 5.708 (0.73), 5.725 (1.02), 5.738 (0.68), 7.349 (0.91), 7.368 (2.00), 7.388 (1.16), 7.545 (2.32), 7.563 (1.85), 7.783 (2.01), 7.802 (1.81), 9.003 (1.84), 9.019 (1.85), 9.087 (5.62), 9.362 (1.12), 9.375 (1.13).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]⁺

Пример 6

27.0 мг (95 % чистота, 31 % выход)

165



1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

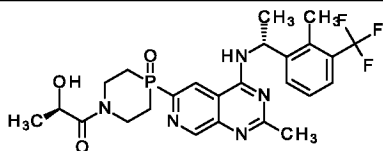
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.225 (6.98), 1.242 (7.04), 1.282 (0.46), 1.303 (0.72), 1.320 (0.54), 1.353 (0.93), 1.369 (0.78), 1.575 (5.61), 1.593 (5.62), 1.960 (0.46), 2.336 (1.16), 2.421 (16.00), 2.518 (11.20), 2.523 (7.48), 2.625 (8.10), 2.673 (2.32), 2.678 (1.05), 3.891 (0.52), 4.492 (0.57), 4.509 (0.83), 4.524 (0.55), 5.190 (0.90), 5.208 (0.91), 5.228 (0.74), 5.245 (0.67), 5.708 (0.90), 5.725 (1.39), 5.743 (0.90), 7.350 (0.89), 7.370 (1.87), 7.389 (1.08), 7.545 (2.15), 7.564 (1.72), 7.788 (1.86), 7.808 (1.65), 9.017 (1.48), 9.033 (1.48), 9.095 (4.51), 9.361 (0.50), 9.378 (0.57), 9.394 (0.72), 9.410 (0.60).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺

Пример 6

39.0 мг (95 % чистота, 46 % выход)

166



1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

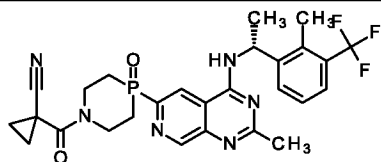
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.225 (6.94), 1.241 (6.84), 1.574 (5.34), 1.592 (5.37), 1.956 (0.43), 2.074 (0.55), 2.323 (0.99), 2.327 (1.32), 2.331 (1.00), 2.336 (0.54), 2.421 (16.00), 2.518 (4.47), 2.523 (2.66), 2.624 (7.58), 2.660 (0.41), 2.665 (0.84), 2.669 (1.16), 2.673 (0.84), 3.305 (0.52), 3.863 (0.42), 3.889 (0.53), 3.918 (0.41), 4.491 (0.56), 4.507 (0.80), 4.522 (0.53), 5.193 (0.61), 5.210 (0.66), 5.230 (0.57), 5.247 (0.47), 5.706 (0.86), 5.724 (1.30), 5.741 (0.84), 7.350 (0.82), 7.369 (1.77), 7.389 (1.02), 7.544 (2.01), 7.563 (1.62), 7.789 (1.75), 7.808 (1.57), 9.017 (1.54), 9.034 (1.55), 9.094 (4.38), 9.366 (0.48), 9.383 (0.56), 9.397 (0.68), 9.414 (0.56).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺

Пример 6

38.0 мг (95 % чистота, 45 % выход)

167



1-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

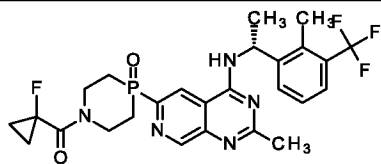
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.578 (6.84), 1.596 (6.13), 1.648 (2.52), 2.331 (1.07), 2.336 (0.55), 2.427 (16.00), 2.518 (5.21), 2.523 (3.39), 2.626 (6.94), 2.673 (1.01), 5.713 (0.84), 5.730 (1.28), 5.748 (0.82), 7.353 (0.80), 7.372 (1.69), 7.391 (0.99), 7.547 (1.87), 7.566 (1.51), 7.791 (1.64), 7.811 (1.48), 9.033 (1.89), 9.049 (1.85), 9.108 (4.92), 9.376 (1.39), 9.393 (1.34).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺

Пример 6

45.0 мг (95 % чистота, 52 % выход)

168



1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

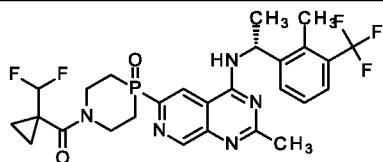
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.236 (1.74), 1.259 (1.65), 1.286 (0.84), 1.298 (1.23), 1.335 (0.62), 1.351 (1.13), 1.576 (5.35), 1.593 (5.36), 2.074 (0.92), 2.327 (1.88), 2.331 (1.45), 2.392 (0.80), 2.424 (16.00), 2.518 (8.02), 2.523 (4.80), 2.625 (7.36), 2.673 (1.29), 4.172 (0.66), 5.709 (0.86), 5.727 (1.32), 5.744 (0.84), 7.351 (0.80), 7.370 (1.76), 7.390 (1.01), 7.545 (1.93), 7.564 (1.55), 7.790 (1.71), 7.809 (1.55), 9.028 (1.93), 9.044 (1.93), 9.102 (4.90), 9.385 (1.31), 9.402 (1.28).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺

Пример 6

57.0 мг (95 % чистота, 66 % выход)

169



1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

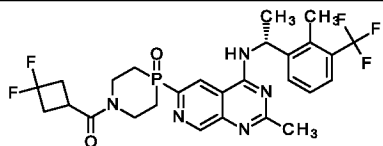
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.101 (4.81), 1.576 (5.75), 1.593 (5.73), 2.040 (0.88), 2.323 (2.02), 2.327 (2.49), 2.331 (2.11), 2.391 (0.55), 2.424 (16.00), 2.522 (4.97), 2.624 (8.21), 2.665 (1.21), 2.669 (1.59), 2.673 (1.20), 3.929 (0.60), 4.111 (0.82), 5.709 (0.95), 5.726 (1.43), 5.744 (0.94), 5.842 (1.12), 5.981 (2.20), 6.121 (0.98), 7.350 (0.90), 7.370 (1.91), 7.389 (1.14), 7.545 (2.13), 7.564 (1.72), 7.787 (1.92), 7.807 (1.72), 9.020 (2.10), 9.036 (2.07), 9.101 (5.20), 9.366 (1.58), 9.383 (1.51).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 582 [M+H]⁺

Пример 6

39.0 мг (95 % чистота, 43 % выход)

170



1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

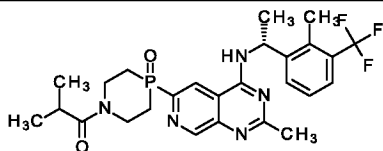
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.575 (6.73), 1.592 (6.62), 1.983 (0.66), 1.999 (0.64), 2.037 (0.72), 2.074 (1.21), 2.294 (0.61), 2.323 (1.54), 2.327 (1.89), 2.331 (1.58), 2.349 (0.85), 2.368 (0.60), 2.390 (0.59), 2.422 (16.00), 2.518 (4.27), 2.523 (2.66), 2.623 (9.30), 2.665 (0.88), 2.669 (1.20), 2.673 (0.87), 2.768 (0.73), 2.793 (1.62), 2.814 (1.96), 2.819 (2.04), 2.836 (2.19), 2.858 (1.98), 2.881 (0.82), 3.351 (1.09), 3.358 (0.92), 3.373 (1.11), 3.379 (1.08), 3.395 (0.67), 3.402 (0.63), 3.820 (1.68), 3.833 (1.33), 3.851 (1.35), 3.861 (1.42), 4.006 (0.54), 5.710 (0.75), 5.723 (1.06), 5.727 (1.09), 5.740 (0.72), 7.350 (1.03), 7.369 (2.25), 7.389 (1.30), 7.545 (2.41), 7.564 (1.97), 7.784 (2.21), 7.803 (1.97), 9.009 (2.17), 9.025 (2.15), 9.090 (6.36), 9.359 (1.28), 9.371 (1.23).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 582 [M+H]⁺

Пример 6

55.0 мг (95 % чистота, 60 % выход)

171



4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

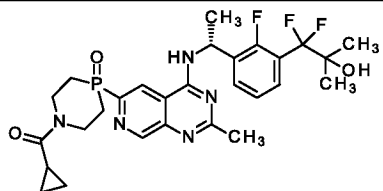
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.033 (3.78), 1.047 (6.22), 1.062 (3.74), 1.574 (5.24), 1.591 (5.31), 2.322 (0.53), 2.327 (0.69), 2.332 (0.58), 2.336 (0.40), 2.354 (0.40), 2.420 (16.00), 2.518 (1.51), 2.523 (1.01), 2.622 (6.71), 2.669 (0.50), 2.955 (1.08), 2.973 (1.43), 2.989 (1.04), 4.016 (0.56), 4.059 (0.43), 5.705 (0.70), 5.723 (1.07), 5.741 (0.69), 5.758 (5.72), 7.348 (0.79), 7.367 (1.69), 7.387 (0.97), 7.543 (1.82), 7.561 (1.46), 7.786 (1.61), 7.806 (1.45), 9.015 (1.85), 9.031 (1.81), 9.089 (4.93), 9.370 (1.18), 9.387 (1.13).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺

Пример 6

25.0 мг (95 % чистота, 30 % выход)

172



1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

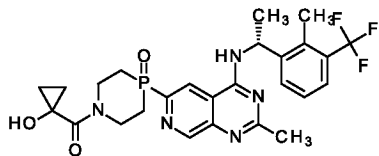
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.754 (0.86), 0.762 (2.22), 0.781 (3.76), 0.794 (2.27), 1.203 (6.04), 1.227 (6.25), 1.596 (4.30), 1.614 (4.27), 2.068 (0.45), 2.081 (0.72), 2.088 (0.72), 2.100 (0.99), 2.112 (0.53), 2.119 (0.51), 2.419 (13.10), 2.518 (4.88), 2.523 (3.28), 4.072 (0.56), 5.340 (6.30), 5.758 (16.00), 5.775 (0.69), 5.793 (1.04), 5.811 (0.65), 7.207 (0.69), 7.226 (1.63), 7.245 (1.05), 7.306 (0.73), 7.323 (1.06), 7.339 (0.49), 7.609 (0.58), 7.625 (1.04), 7.641 (0.53), 9.031 (1.64), 9.047 (1.62), 9.116 (4.28), 9.283 (1.24), 9.301 (1.18).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 576 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 228

40.6 мг (95 % чистота, 55 % выход)

173



1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

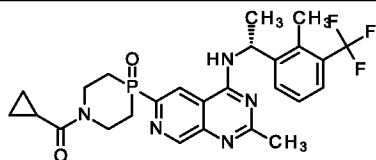
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.799 (0.78), 0.812 (2.21), 0.818 (2.32), 0.830 (1.06), 0.979 (2.99), 0.986 (2.43), 1.576 (4.90), 1.593 (4.91), 2.318 (0.68), 2.323 (1.31), 2.327 (1.79), 2.331 (1.35), 2.336 (0.72), 2.423 (16.00), 2.518 (5.21), 2.523 (3.52), 2.625 (6.24), 2.660 (0.52), 2.665 (1.16), 2.669 (1.60), 2.673 (1.12), 2.678 (0.50), 5.708 (0.78), 5.725 (1.19), 5.743 (0.77), 6.532 (7.20), 7.351 (0.71), 7.370 (1.57), 7.390 (0.91), 7.545 (1.71), 7.563 (1.37), 7.792 (1.50), 7.811 (1.35), 9.018 (1.72), 9.034 (1.69), 9.098 (4.63), 9.382 (1.29), 9.399 (1.24).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]⁺

Пример 6

35.0 мг (95 % чистота, 35 % выход)

174



1-(циклопропанкарбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

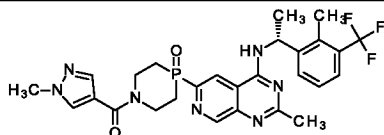
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.761 (2.91), 0.780 (4.77), 0.792 (2.97), 1.575 (5.54), 1.593 (5.51), 1.908 (0.47), 2.029 (0.48), 2.067 (0.62), 2.080 (0.91), 2.086 (0.91), 2.099 (1.23), 2.111 (0.72), 2.118 (0.66), 2.262 (0.52), 2.331 (0.92), 2.423 (16.00), 2.625 (7.76), 2.673 (0.80), 3.706 (0.42), 4.058 (0.69), 4.092 (0.63), 4.233 (0.44), 5.708 (0.85), 5.725 (1.28), 5.743 (0.83), 7.350 (0.87), 7.369 (1.84), 7.388 (1.08), 7.544 (2.01), 7.564 (1.64), 7.788 (1.81), 7.808 (1.66), 9.020 (2.07), 9.036 (2.05), 9.100 (4.96), 9.379 (1.46), 9.396 (1.39).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 532 [M+H]⁺

Пример 6

55.0 мг (95 % чистота, 56 % выход)

175



4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

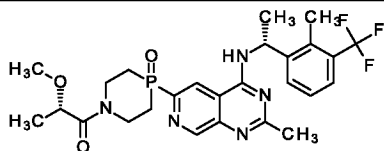
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.575 (4.07), 1.593 (4.10), 2.037 (0.65), 2.331 (0.86), 2.337 (0.54), 2.370 (0.70), 2.394 (0.68), 2.422 (13.30), 2.518 (3.48), 2.523 (2.32), 2.625 (5.33), 2.673 (0.74), 3.866 (16.00), 4.137 (0.41), 4.183 (0.58), 5.708 (0.65), 5.725 (1.01), 5.743 (0.64), 7.350 (0.61), 7.369 (1.31), 7.389 (0.76), 7.545 (1.45), 7.563 (1.15), 7.742 (4.56), 7.744 (4.61), 7.789 (1.28), 7.809 (1.15), 8.160 (3.97), 9.028 (1.48), 9.043 (1.43), 9.097 (3.95), 9.382 (1.08), 9.399 (1.03).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]⁺

Пример 6

58.0 мг (95 % чистота, 55 % выход)

176



1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4,лямбда⁵-азафосфинан-4-он

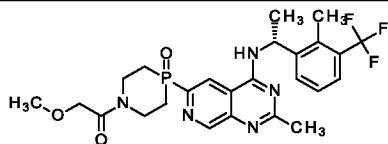
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.250 (7.71), 1.267 (7.67), 1.574 (4.82), 1.592 (4.75), 2.318 (0.49), 2.323 (0.89), 2.327 (1.18), 2.331 (0.88), 2.336 (0.48), 2.421 (16.00), 2.518 (4.09), 2.523 (2.88), 2.624 (6.38), 2.665 (0.78), 2.669 (1.07), 2.673 (0.75), 3.250 (6.35), 3.257 (5.68), 3.882 (0.50), 3.905 (0.55), 3.935 (0.59), 4.295 (0.53), 4.311 (1.95), 4.327 (1.92), 4.344 (0.50), 5.706 (0.72), 5.724 (1.12), 5.741 (0.72), 7.350 (0.73), 7.369 (1.55), 7.389 (0.89), 7.544 (1.72), 7.562 (1.38), 7.787 (1.40), 7.807 (1.26), 9.017 (1.21), 9.033 (1.19), 9.085 (1.80), 9.092 (1.62), 9.359 (0.46), 9.376 (0.55), 9.387 (0.61), 9.404 (0.50).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺

Пример 6

31.9 мг (95 % чистота, 51 % выход)

177



1-(метоксиацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

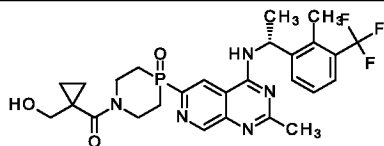
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.574 (3.04), 1.591 (3.06), 2.318 (0.43), 2.322 (0.67), 2.327 (0.85), 2.331 (0.67), 2.421 (8.96), 2.522 (4.84), 2.623 (4.17), 2.664 (0.55), 2.669 (0.74), 2.673 (0.57), 3.299 (0.42), 3.305 (0.62), 3.313 (1.62), 3.324 (16.00), 3.370 (1.32), 3.377 (0.68), 3.810 (0.41), 3.823 (0.41), 4.198 (3.69), 5.705 (0.42), 5.723 (0.63), 5.740 (0.43), 7.349 (0.47), 7.368 (1.01), 7.388 (0.60), 7.543 (1.10), 7.562 (0.90), 7.785 (0.99), 7.805 (0.90), 9.009 (1.04), 9.026 (1.04), 9.090 (2.81), 9.370 (0.72), 9.387 (0.72).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]⁺

Пример 6

29.6 мг (95 % чистота, 49 % выход)

178



1-[1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

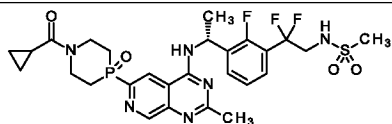
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.716 (2.83), 0.807 (2.14), 1.575 (4.95), 1.593 (4.95), 2.011 (0.57), 2.323 (1.25), 2.327 (1.55), 2.332 (1.23), 2.336 (0.84), 2.422 (16.00), 2.518 (3.60), 2.523 (2.63), 2.623 (6.36), 2.665 (0.71), 2.669 (1.00), 2.673 (0.68), 3.304 (0.40), 3.310 (0.58), 3.365 (0.41), 3.476 (1.99), 3.490 (1.99), 4.110 (0.42), 4.958 (1.16), 4.972 (2.72), 4.987 (1.13), 5.707 (0.78), 5.725 (1.19), 5.742 (0.77), 7.349 (0.75), 7.369 (1.59), 7.388 (0.92), 7.544 (1.73), 7.562 (1.39), 7.787 (1.54), 7.806 (1.38), 9.011 (1.73), 9.026 (1.69), 9.095 (4.86), 9.097 (4.50), 9.361 (1.32), 9.378 (1.26).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺

Пример 6

41.9 мг (95 % чистота, 66 % выход)

179



N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

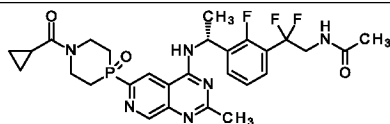
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.754 (0.61), 0.761 (1.59), 0.781 (2.68), 0.794 (1.59), 1.107 (16.00), 1.609 (3.16), 1.626 (3.18), 2.081 (0.51), 2.088 (0.50), 2.100 (0.72), 2.119 (0.42), 2.442 (10.30), 2.518 (4.01), 2.523 (2.63), 2.830 (11.35), 3.729 (0.49), 3.747 (0.56), 3.770 (0.75), 3.786 (0.70), 4.191 (1.48), 5.785 (0.49), 5.803 (0.75), 5.820 (0.48), 7.272 (0.62), 7.291 (1.36), 7.311 (0.79), 7.429 (0.48), 7.445 (0.78), 7.679 (0.42), 7.696 (0.75), 7.766 (0.49), 7.783 (1.06), 7.800 (0.47), 9.025 (1.17), 9.041 (1.14), 9.120 (3.17), 9.276 (0.91), 9.294 (0.86).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 232

41.4 мг (95 % чистота, 62 % выход)

180



N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

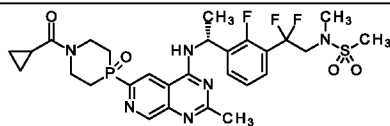
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.753 (0.47), 0.761 (1.26), 0.781 (2.08), 0.793 (1.24), 1.106 (16.00), 1.607 (2.46), 1.625 (2.47), 1.791 (9.04), 2.100 (0.55), 2.327 (0.46), 2.441 (7.35), 2.518 (1.41), 2.523 (1.04), 2.669 (0.40), 4.192 (1.69), 5.800 (0.58), 7.239 (0.46), 7.258 (1.01), 7.277 (0.60), 7.400 (0.61), 7.667 (0.58), 8.344 (0.76), 9.024 (0.92), 9.040 (0.91), 9.118 (2.38), 9.269 (0.70), 9.287 (0.67).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 233

42.8 мг (95 % чистота, 52 % выход)

181



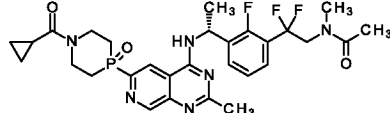
N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.761 (1.00), 0.781 (1.67), 0.794 (1.01), 1.106 (16.00), 1.602 (2.01), 1.620 (2.02), 2.100 (0.45), 2.431 (6.17), 2.518 (1.02), 2.523 (0.63), 2.857 (10.46), 4.191 (1.54), 5.784 (0.48), 7.287 (0.86), 7.307 (0.50), 7.454 (0.49), 7.686 (0.47), 9.030 (0.75), 9.047 (0.74), 9.119 (2.02), 9.276 (0.58), 9.294 (0.55).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 234

60.6 мг (95 % чистота, 67 % выход)

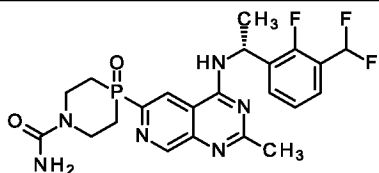
| | |
|-----|--|
| 182 |  <p>N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамид</p> <p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.763 (0.56), 0.778 (0.66), 0.793 (0.50), 1.107 (16.00), 1.607 (0.73), 1.616 (0.71), 1.621 (0.79), 1.630 (0.63), 1.917 (1.72), 1.926 (2.44), 2.429 (1.94), 2.434 (2.17), 2.515 (0.53), 2.518 (0.53), 2.522 (0.42), 2.841 (1.25), 3.022 (1.64), 4.189 (1.60), 9.033 (0.45), 9.046 (0.45), 9.119 (0.65), 9.122 (0.57).</p> <p>LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =</p> <p>Промежуточное соединение 235</p> <p>43.7 мг (95 % чистота, 63 % выход)</p> |
|-----|--|

Примеры, показанные в Таблице 11, получали согласно общей методике 9 из соответствующих производных амина и соответствующих изоцианатов.

Таблица примеров 11

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
|----------------|--|

183



4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксаимид

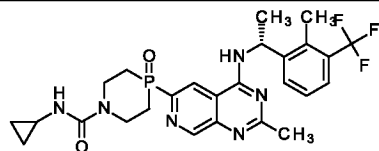
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.932 (0.90), 0.948 (0.85), 1.616 (5.09), 1.634 (5.11), 1.791 (0.47), 1.831 (0.87), 1.871 (0.46), 2.290 (0.79), 2.322 (2.72), 2.327 (3.49), 2.331 (2.68), 2.336 (1.40), 2.430 (14.52), 2.518 (16.00), 2.522 (9.74), 2.660 (1.01), 2.665 (2.19), 2.669 (3.10), 2.673 (2.28), 2.678 (1.08), 3.630 (0.80), 3.664 (0.86), 3.692 (0.42), 3.833 (0.54), 3.879 (0.75), 5.779 (0.80), 5.797 (1.26), 5.814 (0.78), 6.242 (3.60), 7.105 (1.19), 7.241 (2.46), 7.285 (0.91), 7.305 (1.99), 7.324 (1.16), 7.377 (1.04), 7.498 (0.70), 7.514 (1.16), 7.532 (0.58), 7.687 (0.64), 7.705 (1.18), 7.724 (0.61), 8.996 (1.71), 9.012 (1.68), 9.121 (4.35), 9.284 (1.28), 9.302 (1.26).

LC-MS (Способ 2): R_t = 0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 494 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 226

57.0 мг (95 % чистота, 53 % выход)

184



N-циклопропил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

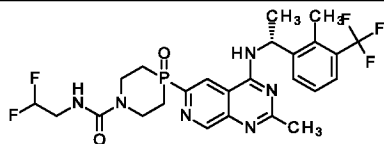
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.391 (0.72), 0.403 (2.11), 0.408 (2.20), 0.412 (2.31), 0.418 (2.58), 0.429 (0.96), 0.551 (0.94), 0.561 (2.13), 0.568 (2.63), 0.579 (2.78), 0.585 (1.85), 0.597 (0.74), 1.571 (5.00), 1.588 (5.02), 1.831 (0.82), 1.870 (0.45), 2.218 (0.40), 2.242 (0.83), 2.258 (0.70), 2.265 (0.77), 2.327 (0.95), 2.332 (0.67), 2.419 (16.00), 2.518 (3.62), 2.523 (2.72), 2.563 (1.05), 2.572 (1.03), 2.580 (0.79), 2.589 (0.49), 2.621 (6.41), 2.669 (0.98), 2.673 (0.68), 3.636 (0.76), 3.644 (0.72), 3.668 (0.79), 3.697 (0.42), 3.816 (0.52), 3.862 (0.75), 5.703 (0.80), 5.720 (1.23), 5.738 (0.78), 6.846 (1.80), 6.853 (1.77), 7.346 (0.73), 7.365 (1.61), 7.385 (0.93), 7.542 (1.74), 7.559 (1.41), 7.784 (1.55), 7.803 (1.40), 8.990 (1.77), 9.005 (1.76), 9.089 (4.72), 9.366 (1.37), 9.383 (1.32).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 547 [M+H]⁺

Пример 6

46.7 мг (95 % чистота, 69 % выход)

185



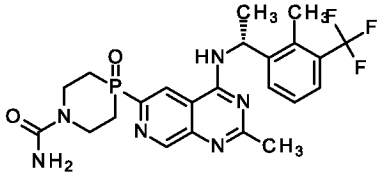
N-(2,2-дифторэтил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.573 (4.76), 1.590 (4.75), 1.883 (0.74), 1.921 (0.41), 2.273 (0.77), 2.296 (0.69), 2.318 (0.80), 2.322 (1.44), 2.327 (1.84), 2.332 (1.38), 2.336 (0.60), 2.420 (16.00), 2.518 (6.29), 2.523 (4.45), 2.622 (5.98), 2.660 (0.52), 2.664 (1.13), 2.669 (1.65), 2.673 (1.17), 2.678 (0.51), 3.420 (0.56), 3.433 (0.44), 3.447 (0.78), 3.461 (1.07), 3.471 (0.79), 3.486 (0.41), 3.498 (0.53), 3.715 (0.66), 3.724 (0.65), 3.749 (0.68), 3.776 (0.40), 3.855 (0.48), 3.898 (0.72), 5.706 (0.75), 5.723 (1.16), 5.740 (0.74), 5.866 (0.62), 5.997 (0.55), 6.006 (1.28), 6.017 (0.59), 6.148 (0.56), 7.204 (0.70), 7.218 (1.46), 7.232 (0.68), 7.348 (0.70), 7.367 (1.51), 7.386 (0.87), 7.543 (1.64), 7.561 (1.32), 7.785 (1.46), 7.804 (1.32), 9.000 (1.69), 9.015 (1.64), 9.091 (4.53), 9.093 (4.44), 9.366 (1.28), 9.384 (1.23).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 571 [M+H]⁺

Пример 6

44.9 мг (95 % чистота, 64 % выход)

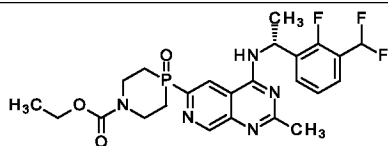
| | |
|-----|--|
| 186 |  <p>4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.572 (5.07), 1.590 (5.03), 1.829 (0.79), 1.866 (0.44), 2.258 (0.47), 2.282 (0.77), 2.304 (0.76), 2.318 (0.91), 2.323 (1.29), 2.327 (1.64), 2.331 (1.19), 2.336 (0.69), 2.418 (16.00), 2.518 (4.69), 2.523 (3.24), 2.622 (6.60), 2.660 (0.43), 2.665 (0.90), 2.669 (1.25), 2.673 (0.84), 3.297 (0.58), 3.627 (0.75), 3.659 (0.79), 3.842 (0.55), 3.877 (0.68), 3.889 (0.72), 3.927 (0.42), 5.703 (0.80), 5.720 (1.23), 5.738 (0.78), 6.242 (3.45), 7.347 (0.77), 7.367 (1.65), 7.386 (0.94), 7.542 (1.79), 7.561 (1.45), 7.786 (1.57), 7.805 (1.41), 8.993 (1.64), 9.008 (1.64), 9.098 (4.88), 9.372 (1.30), 9.389 (1.19).</p> <p>LC-MS (Способ 2): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 507 [M+H]⁺</p> <p>Пример 6</p> <p>39.5 мг (95 % чистота, 69 % выход)</p> |
|-----|--|

Примеры, показанные в Таблице 12, получали согласно общей методике 10 из соответствующих производных амина и соответствующих изоцианатов.

Таблица примеров 12

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
| | |

187



этил 4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

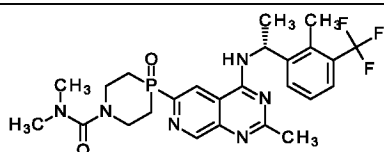
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.203 (5.63), 1.220 (12.70), 1.238 (6.01), 1.616 (5.37), 1.633 (5.40), 1.916 (0.40), 1.956 (0.84), 1.995 (0.48), 2.293 (0.82), 2.318 (0.99), 2.323 (1.23), 2.327 (1.36), 2.331 (1.03), 2.336 (0.69), 2.432 (16.00), 2.518 (3.02), 2.523 (2.03), 2.665 (0.53), 2.669 (0.76), 2.673 (0.52), 3.742 (0.62), 3.898 (0.57), 3.945 (0.80), 3.980 (0.42), 4.085 (0.63), 4.103 (1.64), 4.120 (1.58), 4.136 (0.58), 5.779 (0.79), 5.797 (1.20), 5.815 (0.77), 7.105 (1.29), 7.240 (2.67), 7.284 (0.97), 7.304 (2.10), 7.323 (1.21), 7.376 (1.14), 7.498 (0.72), 7.514 (1.23), 7.533 (0.72), 7.547 (0.45), 7.565 (0.50), 7.573 (0.44), 7.595 (0.65), 7.612 (0.54), 7.621 (0.63), 7.624 (0.63), 7.687 (0.66), 7.705 (1.21), 7.724 (0.60), 9.012 (1.87), 9.028 (1.84), 9.112 (4.63), 9.290 (1.33), 9.307 (1.28).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 226

73.0 мг (95 % чистота, 64 % выход)

188



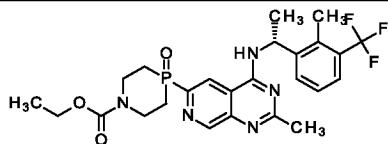
N,N-диметил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 535 [M+H]⁺

Пример 6

22.4 мг (95 % чистота, 34 % выход)

189



Этил 4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.202 (5.63), 1.220 (12.21), 1.237 (5.81), 1.571 (5.27), 1.589 (5.24), 1.918 (0.41), 1.952 (0.85), 1.990 (0.49), 2.263 (0.48), 2.286 (0.96), 2.298 (0.74), 2.309 (0.88), 2.323 (1.17), 2.327 (1.25), 2.331 (0.98), 2.420 (16.00), 2.518 (3.51), 2.523 (2.33), 2.622 (6.92), 2.665 (0.63), 2.669 (0.87), 2.673 (0.62), 3.159 (4.56), 3.171 (4.80), 3.737 (0.63), 3.908 (0.61), 3.922 (0.48), 3.943 (0.80), 3.956 (0.85), 3.992 (0.44), 4.086 (1.02), 4.099 (2.55), 4.112 (1.88), 4.118 (1.60), 4.136 (0.58), 5.703 (0.83), 5.720 (1.27), 5.738 (0.81), 7.346 (0.78), 7.366 (1.70), 7.386 (0.98), 7.542 (1.86), 7.561 (1.50), 7.784 (1.66), 7.804 (1.49), 9.007 (1.94), 9.024 (1.90), 9.092 (4.86), 9.373 (1.44), 9.390 (1.37).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.28 мин; MS (ESIpos): m/z = 536 [M+H]⁺

Пример 9

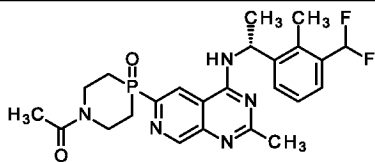
35.9 мг (95 % чистота, 54 % выход)

Примеры, показанные в Таблице 13, получали согласно общей методике 7 из соответствующих производных амина.

Таблица примеров 13

| Пр им ер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|----------------|--|
| | |

190



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-метилфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

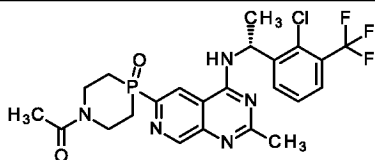
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.559 (5.62), 1.573 (5.64), 1.907 (0.43), 2.056 (0.46), 2.115 (15.60), 2.259 (0.47), 2.278 (0.44), 2.358 (0.57), 2.361 (0.77), 2.365 (0.64), 2.389 (0.45), 2.402 (0.44), 2.441 (16.00), 2.515 (1.73), 2.518 (1.77), 2.522 (1.43), 2.631 (0.44), 2.635 (0.63), 2.639 (0.43), 3.703 (0.43), 3.729 (0.44), 3.829 (0.41), 3.836 (0.41), 3.848 (0.43), 3.859 (0.57), 3.876 (0.58), 3.884 (0.52), 3.906 (0.47), 4.031 (0.41), 4.040 (0.43), 5.742 (0.59), 5.756 (0.87), 5.767 (0.57), 7.109 (1.01), 7.219 (2.16), 7.289 (0.88), 7.305 (2.03), 7.320 (1.28), 7.329 (0.89), 7.391 (1.91), 7.406 (1.37), 7.674 (1.60), 7.690 (1.44), 9.012 (1.89), 9.025 (1.84), 9.092 (4.70), 9.326 (0.99), 9.337 (0.96).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 227

91.0 мг (95 % чистота, 41 % выход)

191



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

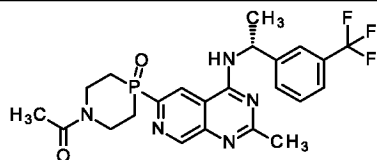
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.600 (4.69), 1.618 (4.68), 2.121 (16.00), 2.280 (0.40), 2.323 (0.47), 2.327 (0.64), 2.332 (0.44), 2.389 (10.08), 2.409 (0.40), 2.518 (2.12), 2.523 (1.55), 2.665 (0.40), 2.669 (0.57), 3.868 (0.47), 3.891 (0.44), 5.866 (0.46), 5.870 (0.48), 5.883 (0.70), 5.887 (0.70), 5.900 (0.47), 5.904 (0.45), 7.495 (0.75), 7.514 (1.62), 7.533 (0.92), 7.733 (1.35), 7.750 (1.10), 7.855 (1.23), 7.874 (1.12), 9.038 (1.58), 9.054 (1.55), 9.117 (4.10), 9.407 (1.18), 9.423 (1.12).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 237

63.8 мг (95 % чистота, 67 % выход)

192



1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

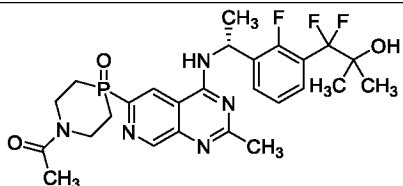
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.627 (4.94), 1.644 (4.99), 2.116 (16.00), 2.273 (0.40), 2.464 (14.00), 2.475 (0.97), 2.518 (3.73), 2.523 (2.64), 3.309 (0.58), 3.856 (0.52), 3.869 (0.53), 3.881 (0.46), 5.645 (0.68), 5.663 (1.04), 5.681 (0.67), 7.555 (0.49), 7.575 (1.53), 7.593 (1.88), 7.601 (1.99), 7.621 (0.55), 7.766 (1.28), 7.784 (1.01), 7.850 (2.04), 8.963 (1.57), 8.979 (1.55), 9.112 (4.23), 9.235 (0.99), 9.254 (0.95).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.06 мин; MS (ESI_{pos}): m/z = 492 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 238

56.8 мг (95 % чистота, 60 % выход)

193



(R)-1-(4-(4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксида-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

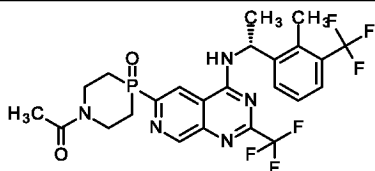
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (d, $J=9.89$ Гц, 6 H) 1.60 (d, $J=7.10$ Гц, 3 H) 1.79 - 2.10 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.60 - 4.14 (m, 4 H) 5.34 (s, 1 H) 5.67 - 5.89 (m, 1 H) 7.14 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 1 H) 8.99 - 9.07 (m, 1 H) 9.09 - 9.15 (m, 1 H) 9.22 - 9.35 (m, 1 H).

LC-MS (Способ 2): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 550.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 228

36.7 мг (95 % чистота, 51 % выход)

194



1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

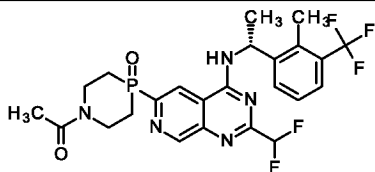
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.618 (4.76), 1.636 (4.71), 1.953 (0.40), 1.962 (0.40), 2.124 (16.00), 2.273 (0.49), 2.287 (0.65), 2.297 (0.44), 2.406 (0.51), 2.429 (0.48), 2.518 (0.51), 2.594 (6.44), 3.892 (0.62), 3.906 (0.51), 3.918 (0.41), 3.934 (0.44), 5.662 (0.56), 5.679 (0.82), 5.694 (0.55), 7.340 (0.74), 7.359 (1.60), 7.379 (0.92), 7.536 (1.72), 7.555 (1.39), 7.764 (1.56), 7.783 (1.40), 9.176 (1.72), 9.193 (1.70), 9.333 (4.61), 10.065 (0.92), 10.078 (0.89).

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 229

260 мг (100 % чистота, 63 % выход)

195



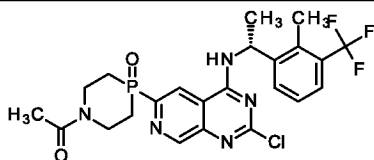
1-ацетил-4-[2-(дифторметил)-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 230

110 мг (100 % чистота, 58 % выход)

196



1-ацетил-4-[2-хлор-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

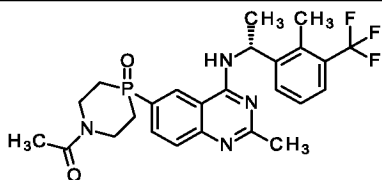
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.592 (5.09), 1.609 (5.10), 1.920 (0.42), 2.074 (0.67), 2.118 (16.00), 2.242 (0.46), 2.266 (0.42), 2.331 (0.84), 2.337 (0.47), 2.373 (0.46), 2.397 (0.44), 2.518 (4.05), 2.523 (2.80), 2.600 (6.71), 2.673 (0.75), 3.702 (0.40), 3.735 (0.41), 3.853 (0.41), 3.865 (0.50), 3.889 (0.60), 3.900 (0.48), 3.929 (0.44), 4.062 (0.41), 5.634 (0.63), 5.651 (0.94), 5.667 (0.62), 7.379 (0.77), 7.399 (1.69), 7.419 (0.98), 7.578 (1.82), 7.596 (1.46), 7.776 (1.63), 7.795 (1.46), 9.083 (1.85), 9.100 (1.86), 9.134 (5.00), 9.934 (0.98), 9.949 (0.94).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 231

31.0 мг (98 % чистота, 21 % выход)

197



1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

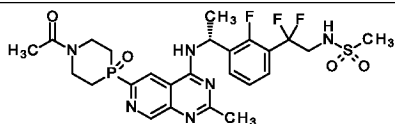
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.576 (5.53), 1.594 (5.58), 1.953 (0.60), 1.996 (0.52), 2.040 (0.53), 2.115 (15.75), 2.258 (0.46), 2.273 (0.51), 2.283 (0.42), 2.337 (0.68), 2.358 (16.00), 2.386 (0.55), 2.399 (0.57), 2.411 (0.49), 2.518 (7.58), 2.523 (5.24), 2.630 (6.98), 2.673 (1.24), 2.678 (0.56), 3.299 (0.57), 3.307 (0.76), 3.311 (1.00), 3.379 (1.62), 3.386 (1.06), 3.393 (0.68), 3.398 (0.50), 3.461 (0.62), 3.487 (0.58), 3.742 (0.52), 3.773 (0.60), 5.719 (0.85), 5.736 (1.31), 5.754 (0.84), 7.337 (0.71), 7.357 (1.55), 7.376 (0.90), 7.531 (1.86), 7.549 (1.50), 7.659 (1.49), 7.666 (1.51), 7.681 (1.67), 7.687 (1.60), 7.787 (1.46), 7.806 (1.32), 8.044 (0.84), 8.047 (0.85), 8.069 (1.61), 8.090 (0.74), 8.094 (0.75), 8.829 (1.31), 8.860 (1.32), 8.957 (0.78), 8.965 (0.91), 8.974 (0.87), 8.983 (0.78).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.13 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 503 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 239

34.8 мг (95 % чистота, 76 % выход)

198



N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

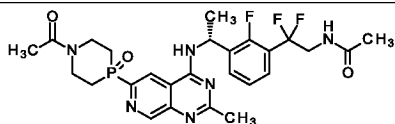
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.106 (16.00), 1.608 (3.19), 1.626 (3.24), 2.118 (12.03), 2.441 (8.61), 2.518 (3.37), 2.523 (2.01), 2.830 (10.92), 3.742 (0.59), 3.771 (0.73), 3.785 (0.60), 3.826 (0.42), 3.850 (0.41), 3.865 (0.55), 4.192 (1.55), 5.803 (0.58), 7.272 (0.65), 7.291 (1.41), 7.310 (0.83), 7.428 (0.49), 7.445 (0.80), 7.677 (0.43), 7.695 (0.78), 7.783 (0.79), 9.015 (1.23), 9.032 (1.21), 9.116 (3.24), 9.267 (0.93), 9.286 (0.89).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 232

36.8 мг (95 % чистота, 57 % выход)

199



N-(2-{3-[(1R)-1-{{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

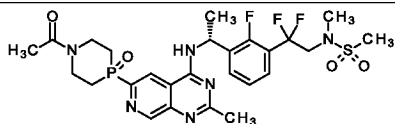
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.106 (16.00), 1.607 (3.49), 1.624 (3.50), 1.790 (13.84), 2.117 (13.05), 2.322 (0.56), 2.327 (0.76), 2.331 (0.54), 2.440 (9.20), 2.518 (3.19), 2.523 (2.07), 2.665 (0.48), 2.669 (0.70), 2.673 (0.50), 3.837 (0.48), 3.848 (0.60), 3.864 (0.72), 3.877 (0.72), 3.885 (0.65), 3.894 (0.62), 3.920 (0.60), 3.934 (0.41), 4.192 (1.47), 5.782 (0.41), 5.799 (0.61), 5.814 (0.41), 7.239 (0.68), 7.258 (1.49), 7.277 (0.89), 7.383 (0.53), 7.400 (0.86), 7.417 (0.40), 7.648 (0.45), 7.666 (0.81), 7.683 (0.42), 8.328 (0.52), 8.344 (1.08), 8.360 (0.50), 9.015 (1.33), 9.030 (1.32), 9.114 (3.56), 9.260 (0.96), 9.278 (0.93).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 205

53.9 мг (95 % чистота, 68 % выход)

200



N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

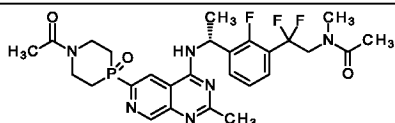
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.604 (1.73), 1.618 (1.75), 2.118 (6.31), 2.431 (4.17), 2.515 (0.59), 2.518 (0.58), 2.522 (0.46), 2.856 (8.31), 3.872 (0.40), 4.190 (1.42), 7.288 (0.73), 7.303 (0.41), 9.023 (0.61), 9.036 (0.61), 9.117 (1.55), 9.268 (0.48), 9.282 (0.45).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 234

59.0 мг (95 % чистота, 68 % выход)

201



N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамида

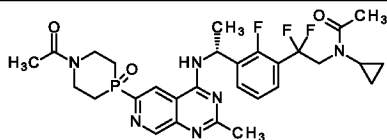
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.607 (1.14), 1.616 (1.08), 1.621 (1.23), 1.630 (0.96), 1.916 (2.72), 1.926 (3.90), 2.118 (6.15), 2.428 (2.50), 2.434 (2.79), 2.515 (1.12), 2.518 (1.09), 2.522 (0.86), 2.840 (1.96), 3.021 (2.50), 4.191 (0.57), 7.249 (0.45), 9.024 (0.71), 9.037 (0.70), 9.116 (1.00), 9.119 (0.87).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение

41.2 мг (95 % чистота, 62 % выход)

202



N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-циклопропилацетамид

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.735 (3.46), 0.748 (3.38), 0.798 (0.46), 0.834 (0.46), 0.851 (0.80), 1.035 (0.86), 1.052 (1.68), 1.070 (0.85), 1.232 (6.50), 1.616 (5.24), 1.634 (5.31), 1.883 (3.02), 1.956 (0.58), 2.022 (11.62), 2.075 (0.53), 2.116 (16.00), 2.292 (0.50), 2.323 (2.67), 2.327 (3.49), 2.331 (2.74), 2.357 (0.45), 2.415 (14.98), 2.522 (11.64), 2.665 (2.21), 2.669 (3.02), 2.673 (2.24), 3.452 (0.46), 3.492 (0.63), 3.518 (0.61), 3.756 (0.59), 3.787 (0.65), 3.925 (0.47), 3.969 (0.47), 4.004 (0.76), 4.040 (0.81), 4.185 (0.55), 4.221 (1.08), 4.257 (1.03), 5.784 (0.85), 5.801 (1.31), 5.819 (0.83), 7.240 (0.72), 7.258 (1.57), 7.279 (0.96), 7.409 (0.71), 7.426 (1.18), 7.444 (0.63), 7.636 (0.61), 7.655 (1.05), 7.672 (0.59), 9.119 (1.18), 9.137 (1.18), 9.255 (1.33), 9.260 (2.13), 9.266 (1.78), 9.271 (2.37), 9.307 (1.23).

LC-MS (): R_t = мин; MS (): m/z =

Промежуточное соединение 156

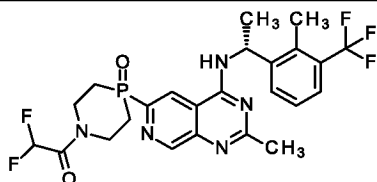
6.20 мг (95 % чистота, 94 % выход)

Примеры, показанные в Таблице 14, получали из соответствующих производных амина согласно общей методике 11.

Таблица примеров 14

| При мер | Структура; Название по ИЮПАК; Аналитические данные; Исходные вещества; Выход |
|---------|--|
|---------|--|

203



1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

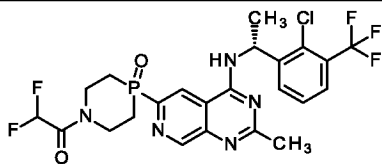
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.231 (0.87), 1.576 (5.67), 1.593 (5.73), 2.043 (0.49), 2.085 (0.52), 2.120 (0.52), 2.318 (1.14), 2.323 (2.35), 2.327 (3.17), 2.331 (2.49), 2.336 (1.40), 2.357 (0.51), 2.424 (16.00), 2.518 (9.40), 2.523 (6.29), 2.624 (7.56), 2.660 (0.93), 2.665 (2.02), 2.669 (2.85), 2.673 (1.98), 2.678 (0.87), 3.807 (0.47), 3.841 (0.47), 3.908 (0.43), 3.942 (0.55), 3.968 (0.69), 4.009 (0.48), 4.122 (0.46), 5.710 (0.67), 5.728 (1.00), 5.742 (0.68), 6.720 (1.31), 6.851 (2.86), 6.982 (1.11), 7.350 (0.88), 7.370 (1.90), 7.389 (1.08), 7.546 (2.08), 7.564 (1.64), 7.787 (1.82), 7.807 (1.63), 9.027 (2.03), 9.044 (1.99), 9.099 (5.47), 9.385 (1.20), 9.402 (1.15).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 231

19.0 мг (95 % чистота, 23 % выход)

204



4-[4-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(дифторацетил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

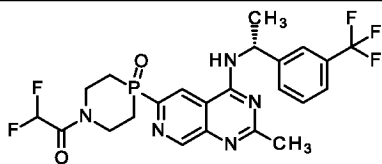
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.601 (7.23), 1.619 (7.32), 2.051 (0.59), 2.089 (0.62), 2.129 (0.62), 2.323 (1.29), 2.327 (1.72), 2.332 (1.37), 2.336 (1.02), 2.349 (0.62), 2.361 (0.63), 2.391 (16.00), 2.454 (0.94), 2.459 (0.91), 2.518 (6.68), 2.523 (4.38), 2.665 (0.98), 2.669 (1.37), 2.673 (0.97), 3.297 (0.45), 3.812 (0.58), 3.848 (0.63), 3.876 (0.41), 3.914 (0.55), 3.924 (0.53), 3.948 (0.67), 3.962 (0.58), 3.975 (0.83), 4.020 (0.61), 4.128 (0.56), 5.872 (0.84), 5.886 (1.24), 5.903 (0.84), 6.724 (1.52), 6.855 (3.20), 6.986 (1.28), 7.496 (1.22), 7.515 (2.63), 7.535 (1.50), 7.735 (2.31), 7.751 (1.86), 7.855 (2.07), 7.874 (1.88), 9.053 (2.53), 9.070 (2.50), 9.120 (6.44), 9.418 (1.90), 9.435 (1.84).

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 237

51.7 мг (95 % чистота, 51 % выход)

205



1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

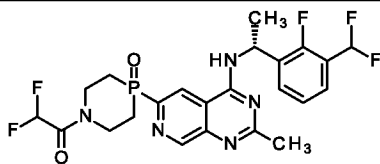
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.627 (5.59), 1.645 (5.62), 2.041 (0.43), 2.080 (0.46), 2.118 (0.45), 2.318 (0.59), 2.323 (0.89), 2.327 (1.31), 2.332 (1.01), 2.336 (0.63), 2.352 (0.42), 2.444 (0.58), 2.465 (16.00), 2.518 (4.14), 2.523 (2.82), 2.665 (0.67), 2.669 (0.93), 2.673 (0.66), 3.806 (0.42), 3.840 (0.44), 3.938 (0.50), 3.950 (0.48), 3.964 (0.62), 4.006 (0.46), 4.117 (0.40), 5.647 (0.74), 5.665 (1.13), 5.683 (0.74), 6.717 (1.15), 6.849 (2.37), 6.980 (0.98), 7.556 (0.56), 7.575 (1.73), 7.594 (2.14), 7.602 (2.31), 7.622 (0.66), 7.766 (1.49), 7.784 (1.20), 7.851 (2.46), 8.978 (1.70), 8.995 (1.68), 9.114 (4.83), 9.248 (1.14), 9.266 (1.12).

LC-MS (Способ 1): R_t = 1.04 мин; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 238

56.2 мг (95 % чистота, 55 % выход)

206



1-(дифторацетил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

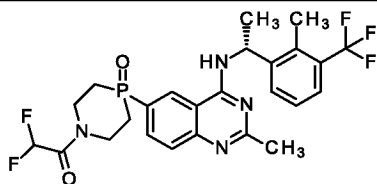
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.233 (0.66), 1.620 (6.16), 1.637 (6.13), 2.044 (0.49), 2.085 (0.53), 2.123 (0.48), 2.337 (1.36), 2.436 (16.00), 2.518 (10.02), 2.523 (6.74), 2.674 (2.08), 2.679 (0.91), 3.812 (0.48), 3.848 (0.49), 3.910 (0.46), 3.945 (0.68), 4.004 (0.51), 4.104 (0.44), 5.784 (0.79), 5.801 (1.18), 5.819 (0.80), 6.720 (1.40), 6.851 (3.00), 6.982 (1.20), 7.106 (1.52), 7.242 (3.30), 7.288 (1.14), 7.307 (2.49), 7.326 (1.40), 7.377 (1.34), 7.501 (0.82), 7.517 (1.38), 7.535 (0.68), 7.689 (0.76), 7.706 (1.38), 7.726 (0.69), 9.029 (2.18), 9.046 (2.14), 9.119 (5.76), 9.294 (1.51), 9.311 (1.45).

LC-MS (Способ 2): R_t = 1.09 мин; MS (ESI^{neg}): m/z = 526 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 226

15.0 мг (95 % чистота, 81 % выход)

207



1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4лямбда⁵-азафосфинан-4-он

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.576 (6.11), 1.594 (6.08), 2.060 (0.70), 2.066 (0.67), 2.074 (1.12), 2.095 (0.74), 2.337 (0.72), 2.361 (16.00), 2.389 (0.62), 2.401 (0.65), 2.415 (0.64), 2.430 (0.70), 2.443 (0.73), 2.518 (5.95), 2.523 (4.12), 2.630 (7.76), 2.678 (0.47), 3.579 (0.65), 3.608 (0.65), 3.650 (0.58), 3.812 (0.51), 3.843 (0.59), 4.014 (0.41), 5.720 (0.90), 5.737 (1.37), 5.755 (0.88), 6.686 (0.85), 6.817 (1.73), 6.949 (0.80), 7.336 (0.84), 7.356 (2.17), 7.364 (1.02), 7.376 (1.04), 7.531 (2.10), 7.550 (1.68), 7.666 (1.53), 7.673 (1.67), 7.688 (1.71), 7.695 (1.62), 7.790 (1.53), 7.811 (1.28), 8.057 (0.82), 8.079 (1.43), 8.101 (0.72), 8.139 (2.01), 8.851 (1.37), 8.883 (1.37), 8.986 (1.16), 9.003 (1.13).

LC-MS (Способ 1): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

Пример 6

68.5 мг (95 % чистота, 70 % выход)

Экспериментальная часть – биологические исследования

Примеры тестировали в отдельных биологических анализах один или более раз. При тестировании более одного раза данные сообщаются как средние значения, и как медианные значения, где

- среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, поделенное на количество повторений тестирования, и
- медианное значение представляет собой среднее число группы значений при ранжировании в порядке возрастания или убывания. Если число значений в наборе

данных нечетное, медианным является среднее значение. Если число значений в наборе данных четное, медианное значение является средним арифметическим для двух средних значений.

Примеры были синтезированы один или более раз. При синтезе более одного раза данные биологических анализов представляют в виде средних значений или медианных значений, вычисленных с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или более синтетических партий.

Биохимический анализ: hK-RasG12C анализ взаимодействия с hSOS1

Этот анализ позволяет количественно оценить равновесное взаимодействие SOS1 человека (SOS1) с человечески K-Ras^{G12C} (K-RasG12C). Обнаружение взаимодействия достигается путем измерения гомогенного резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (HTRF) от антиGST-европия (донор FRET), связанного с GST-K-RasG12C, к анти-6His-XL665, связанному с His-меченным hSOS1 (FRET-акцептор).

Буфер для анализа содержит 5 mM HEPES, pH 7,4 (Applichem), 150 mM NaCl (Sigma), 10 mM EDTA (Promega), 1 mM DTT (Thermofisher), 0,05% BSA фракции V, pH 7,0, (ICN Biomedicals), 0,0025%. (об/об) Игепал (Sigma) и 100 mM KF (FLUKA).

Экспрессия и очистка меченного на N-конце GST человеческого K-RasG12C (называемого GST-hK-RasG12C) и меченного на N-конце His-меченного человеческого SOS1 (называемого His10-hSOS1) описаны в WO 2019/201848, стр. 220, строка 12. – 34 и стр. 222, строка 13 – 25 (экспрессия) и стр. 222, строка 26 - стр. 223, строка 17 (очистка). Концентрации используемых партий белка оптимизировали таким образом, чтобы находиться в пределах линейного диапазона сигнала HTRF. Рабочий раствор Ras готовили в буфере для анализа, обычно содержащем 10 нМ GST-hK-RasG12C и 2 нМ антиGST-Eu(K) (Cisbio, Франция). Рабочий раствор SOS1 готовят в буфере для анализа, обычно содержащем 20 нМ His-hSOS1 и 10 нМ анти-6His-XL665 (Cisbio, Франция). Контрольный раствор ингибитора готовят в буфере для анализа, содержащем 10 нМ анти-6His-XL665 без SOS1.

Пятьдесят нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в DMSO переносили на черный планшет для микротитрования (384 или 1536, Greiner Bio-One, Германия). Для этого используется либо жидкостный манипулятор Hummingbird (Digilab, Массачусетс, США), либо акустическая система Echo (Labcyte, Калифорния, США).

Все стадии анализа выполняли при 20°C. Во все лунки тест-планшета с помощью дозатора Multidrop (Thermo Labsystems) добавляли по 2,5 мкл рабочего раствора Ras. После 2-минутной предварительной инкубации во все лунки добавляют по 2,5 мкл рабочего раствора SOS1, за исключением тех лунок, расположенных сбоку от тестового планшета, которые впоследствии заполняли 2,5 мкл контрольного раствора ингибитора. После 60-минутной инкубации флуоресценцию измеряли с помощью Pherastar (BMG, Германия) с использованием модуля HTRF (возбуждение 337 нм, эмиссия 1: 620 нм, эмиссия 2: 665 нм).

Радиомерметрические данные (эмиссия 2, поделенная на эмиссия 1) нормализовывали с использованием контролей (DMSO = 0% ингибирование, лунки для контроля ингибирования с контрольным раствором ингибитора = 100% ингибирование). Соединения тестировали в двух экземплярах при концентрациях до 11 (для 20 мкМ, 5,7 мкМ, 1,6 мкМ, 0,47 мкМ, 0,13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3,1 нМ, 0,89 нМ), 0,25 нМ и 0,073 нМ). Значения IC₅₀ рассчитывали путем подбора 4-х параметров с использованием коммерческого пакета программного обеспечения (Genedata Screener, Швейцария).

| Пример | K-RasG12C – SOS анализ взаимодействия IC ₅₀ – [моль/л] (среднее) | Пример | K-RasG12C – SOS анализ взаимодействия IC ₅₀ – [моль/л] (среднее) |
|--------|--|--------|--|
| 1 | 2.06E-8 | 106 | 1,61 E-8 |
| 2 | 5.08E-8 | 107 | 2,05 E-8 |
| 3 | 1.91E-8 | 108 | 1,53 E-7 |
| 4 | 1.28E-8 | 109 | 3,33 E-8 |
| 5 | 2.61E-7 | 110 | 5,68 E-8 |
| 6 | n.d. | 111 | 2,15 E-8 |
| 7 | 6.24E-9 | 112 | 1,12 E-8 |
| 8 | 9.40E-8 | 113 | 7,85 E-9 |
| 9 | 2.23E-8 | 114 | 6,65 E-8 |

| | | | |
|----|------------|-----|----------|
| 10 | 7.80E-9 | 115 | 8,03 E-8 |
| 11 | 5.29E-8 | 116 | 5,76 E-8 |
| 12 | 5.94E-8 | 117 | 5,69 E-8 |
| 13 | 1.63E-8 | 118 | 5,65 E-8 |
| 14 | 9.78E-9 | 119 | 4,29 E-8 |
| 15 | 4.71E-8 | 120 | 3,67 E-8 |
| 16 | 1.06E-8 | 121 | 8,71 E-8 |
| 17 | 1.06E-8 | 122 | 6,26 E-8 |
| 18 | 2.77E-8 | 123 | 5,90 E-8 |
| 19 | 1.43E-8 | 124 | 1,67 E-8 |
| 20 | 7.21E-9 | 125 | 4,43 E-8 |
| 21 | 1.21E-7 | 126 | 9,24 E-9 |
| 22 | 1.87E-8 | 127 | 2,34 E-8 |
| 23 | 1,24 E-8 | 128 | 2,09 E-8 |
| 24 | ! 2,00 E-5 | 129 | 1,32 E-7 |
| 25 | 4,85 E-6 | 130 | 1,61 E-8 |
| 26 | 9,18 E-9 | 131 | 1,15 E-8 |
| 30 | 1,36 E-6 | 132 | 1,17 E-8 |
| 31 | 6,37 E-9 | 134 | 2,52 E-8 |
| 32 | 1,22 E-8 | 135 | 1,70 E-8 |
| 33 | 7,06 E-9 | 136 | 3,89 E-8 |

| | | | |
|----|----------|-----|----------|
| 34 | 7,28 E-8 | 137 | 4,04 E-9 |
| 35 | 2,15 E-8 | 138 | 6,01 E-9 |
| 36 | 1,67 E-8 | 139 | 5,40 E-9 |
| 37 | 9,69 E-9 | 140 | 1,14 E-8 |
| 38 | 1,07 E-8 | 141 | 1,28 E-8 |
| 39 | 1,11 E-8 | 142 | 6,30 E-9 |
| 40 | 1,83 E-8 | 143 | 1,26 E-8 |
| 41 | 1,74 E-7 | 144 | 1,97 E-9 |
| 42 | 4,87 E-9 | 145 | 4,35 E-9 |
| 43 | 3,75 E-7 | 146 | 8,10 E-8 |
| 44 | 1,59 E-8 | 147 | 4,51 E-9 |
| 45 | 1,70 E-8 | 149 | 1,80 E-8 |
| 46 | 6,10 E-9 | 150 | 4,76 E-9 |
| 47 | 1,38 E-8 | 151 | 1,22 E-8 |
| 48 | 2,93 E-8 | 152 | 1,27 E-8 |
| 49 | 8,75 E-8 | 153 | 7,40 E-9 |
| 50 | 1,56 E-7 | 154 | 6,15 E-9 |
| 51 | 8,63 E-8 | 155 | 1,11 E-8 |
| 52 | 3,55 E-8 | 156 | 1,14 E-8 |
| 53 | 6,54 E-8 | 157 | 5,04 E-9 |
| 54 | 2,25 E-8 | 158 | 7,89 E-9 |

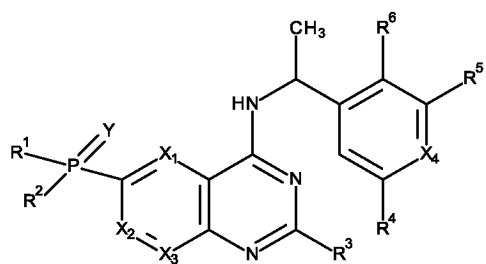
| | | | |
|----|----------|-----|----------|
| 55 | 2,62 E-8 | 159 | 1,27 E-8 |
| 56 | 7,41 E-8 | 160 | 7,87 E-9 |
| 57 | 1,93 E-8 | 161 | 1,34 E-8 |
| 58 | 6,33 E-9 | 162 | 2,72 E-7 |
| 59 | 7,06 E-9 | 163 | 4,77 E-9 |
| 60 | 1,35 E-8 | 164 | 7,01 E-9 |
| 61 | 9,82 E-9 | 165 | 4,37 E-9 |
| 62 | 1,35 E-8 | 166 | 4,83 E-9 |
| 63 | 1,01 E-8 | 167 | 1,27 E-8 |
| 64 | 1,78 E-8 | 168 | 1,20 E-8 |
| 65 | 1,05 E-8 | 169 | 9,55 E-9 |
| 66 | 2,51 E-8 | 170 | 1,13 E-8 |
| 67 | 6,69 E-8 | 171 | 6,76 E-9 |
| 68 | 2,82 E-8 | 172 | 4,78 E-9 |
| 69 | 1,95 E-8 | 173 | 5,62 E-9 |
| 70 | 2,76 E-8 | 174 | 3,89 E-9 |
| 71 | 3,54 E-8 | 175 | 9,07 E-9 |
| 72 | 2,43 E-8 | 176 | 6,82 E-9 |
| 73 | 1,13 E-8 | 177 | 5,01 E-9 |
| 74 | 2,46 E-8 | 178 | 7,94 E-9 |
| 75 | 1,53 E-8 | 179 | 3,68 E-9 |

| | | | |
|----|----------|-----|----------|
| 76 | 2,13 E-8 | 180 | 4,60 E-9 |
| 77 | 1,78 E-8 | 181 | 2,95 E-9 |
| 78 | 2,18 E-8 | 182 | 3,95 E-9 |
| 79 | 1,23 E-8 | 183 | 8,38 E-9 |
| 80 | 5,88 E-9 | 184 | 5,62 E-9 |
| 81 | 1,02 E-8 | 185 | 3,86 E-9 |
| 82 | 2,45 E-8 | 186 | 4,71 E-9 |
| 83 | 3,10 E-8 | 187 | 1,20 E-8 |
| 84 | 2,41 E-8 | 188 | 6,34 E-9 |
| 85 | 1,20 E-8 | 189 | 2,06 E-8 |
| 86 | 3,66 E-8 | 190 | 5,90 E-9 |
| 87 | 2,86 E-9 | 191 | 8,09 E-9 |
| 89 | 6,06 E-9 | 192 | 1,17 E-8 |
| 90 | 2,66 E-8 | 193 | 4,10 E-9 |
| 91 | 2,86 E-7 | 194 | 1,21 E-8 |
| 92 | 7,72 E-8 | 195 | 6,56 E-9 |
| 93 | 3,70 E-8 | 196 | 2,38 E-9 |
| 94 | 4,65 E-8 | 197 | 7,40 E-9 |
| 95 | 2,39 E-8 | 198 | 4,61 E-9 |
| 96 | 5,02 E-8 | 199 | 4,61 E-9 |
| 97 | 1,36 E-8 | 200 | 3,95 E-9 |

| | | | |
|-----|----------|-----|----------|
| 98 | 1,39 E-7 | 201 | 5,81 E-9 |
| 99 | 3,21 E-8 | 202 | 3,89 E-9 |
| 100 | 4,89 E-9 | 203 | 5,65 E-9 |
| 101 | 1,75 E-8 | 204 | 5,96 E-9 |
| 102 | 8,02 E-8 | 205 | 9,64 E-9 |
| 103 | 1,42 E-8 | 206 | 3,77 E-9 |
| 104 | 1,88 E-8 | 207 | 6,84 E-9 |
| 105 | 1,17 E-7 | | |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы (I)



(I),

в которой

X₁ представляет собой CH или N;X₂ представляет собой CR^a или NX₃ представляет собой CR^a или NX₄ представляет собой CH или N

Y представляет собой O или S;

R¹, R² независимо друг от друга выбраны из C₁₋₄ алкила, OR^b или NR^cR^d, или

R¹, R² вместе с атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют 4-7-ми членный гетероциклоалкил, в котором один или несколько атомов углерода могут быть замещены заместителем -O-, -NR^e-, -S-, -S(O)-, S(O)₂- или -S(O)NR^f-; и в котором каждый оставшийся атом углерода может необязательно быть замещен одним или двумя CH₃ или одним -CH₂-CH₃,

R³ выбран из -H, -OH, -OMe, -CN, -NR^pR^q или C₁₋₂-алкила, необязательно замещенного OH, OMe, CN или галогеном,

R⁴ выбран из -F, -Cl, -Br, -OH, -NH₂, -N(CH₃)H, -CH₃ или -CF₂H;

R⁵ представляет собой -A-B-E, в которой

A представляет собой -CR^jR^k- или отсутствует, и

B представляет собой -CR^lR^m- или отсутствует, и

E представляет собой -H, -F, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)-OCH₃, -CN, -SO₂-CH₃, -NH-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-SO₂-CH₃, -NH-C(O)-CH₃, -N(CH₃)-C(O)-CH₃, -S(=NH)(=O)-CH₃, -S(=N-CH₃)(=O)-CH₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(CH₃), -C(O)-N(CH₃)₂, или

R⁵ представляет собой -SO₂-NRⁿR^o,

R⁶ выбран из -H, галоген или -CH₃;

R^a выбран из -H, галогена, -OH, -OCH₃, -CN, циклопропила, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, или C₁₋₂ алкила, необязательно замещенного один или несколько раз галогеном, -OH или -OCH₃, -CH₃, -CF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂ или -CN

R^b выбран из -H (при условии, что если R¹ и R² оба представляют собой OR^b, только один R^b может представлять собой H), -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂ или циклопропила,

R^c выбран из -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂ или циклопропила,

R^d выбран из -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂ или циклопропила,

R^e выбран из H, C1-C3-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими F, циклопропила, -C(O)-R^g, -SO₂-CH₃ или 5-ти членного гетероарила, необязательно замещенного -CH₃, галогеном, -CF₃ или -CF₂H

R^f выбран из H, -CH₃, или -CH₂-CH₃,

R^g выбран из C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного -OH, -OCH₃, -CH₃, галогеном, или выбран из 5-ти членного гетероарила, необязательно замещенного -CH₃, CH₂CH₃, CF₂H, CF₃ или галогеном, или

выбран из NR^hRⁱ,

R^h выбран из H или -CH₃, и

Rⁱ выбран из C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного галогеном, или из циклопропила,

R^j и R^k независимо друг от друга выбраны из H, F или -CH₃, или образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил;

R^l и R^m независимо друг от друга выбраны из H, дейтерия или -CH₃, -CH₂-CH₃, циклопропила;

или образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил, или

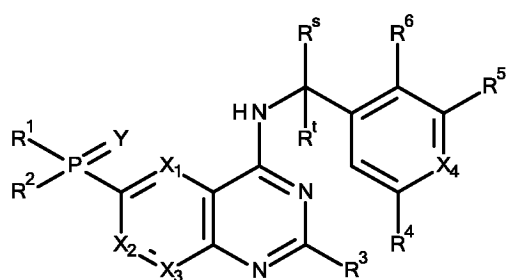
R^n и R^o независимо выбраны из H или C_{1-4} алкила, необязательно замещенного -OH, -OCH₃, или

R^n и R^o образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-7-ми членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий другие гетероатомы, выбранные из N или O, в котором атомы углерода этого гетероциклоалкила могут быть необязательно замещены H или C_{1-4} алкилом, и где этот C_{1-4} алкил может быть снова замещен галогеном, =O, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NH-CH₃ или -N(CH₃)₂, и, в котором атомы азота этого гетероциклоалкила могут быть необязательно замещены -C(O)-циклопропилом или -C(O)- C_{1-4} -алкилом, оба необязательно замещены один или несколько раз заместителем F;

R^p и R^q независимо выбраны из H, -CH₃ или -CH₂-CH₃;

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

2. Соединения по п. 1 общей формулы (Ia)



(Ia),

в которой

X_1 представляет собой CH;

X_2 представляет собой CR^a или N

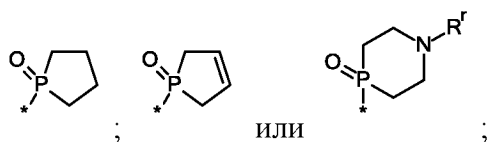
X_3 представляет собой CR^a или N

X_4 представляет собой CH или N

Y представляет собой O;

R^1 , R^2 независимо друг от друга выбраны из -CH₃, -CH₂-CH₃ или -CH(CH₃)₂, или

R^1 , R^2 вместе с атомом фосфора, к которому они присоединены, образуют



R^3 выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{Cl}$;

R^4 выбран из $-\text{H}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_3$;

R^5 выбран из

$-\text{Br}$,

$-\text{CF}_2-\text{H}$, $-\text{CF}_2-\text{F}$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CF}_2-\text{CD}_2-\text{OH}$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$,
 $-\text{CF}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{OH}$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $\text{CF}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{OH}$,
 $-\text{CF}_2-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)-\text{OH}$, $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{OH}$,

$-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

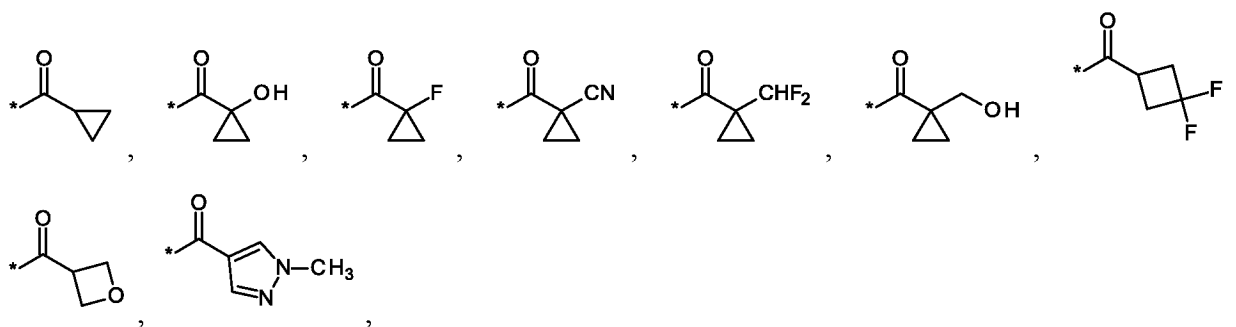
$-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,
 $-\text{CF}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -циклопропила,

$-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)$;

R^6 выбран из $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$;

R^a выбран из $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или циклопропила,

R^r выбран из $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_3$,



$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$,

$-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -циклопропила,

$-\text{C}(=\text{S})-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$,



R^s выбран из $-\text{CH}_3$ или $-\text{CD}_3$;

R^t выбран из $-\text{H}$ или D ;

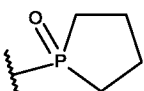
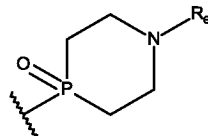
или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором только один из X_1 , X_2 , X_3 или X_4 представляет собой N, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

4. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y представляет собой O, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

5. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^1 и R^2 выбраны из C_{1-4} алкила, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

6. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^1 и R^2 вместе с атомом фосфора, к которому они

присоединены, образуют  или , или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

7. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^3 выбран из C_{1-2} -алкила, необязательно замещенного 1 - 3 F, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

8. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^6 выбран из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{H}$ или $-\text{CH}_3$, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

9. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^a выбран из $-\text{H}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CF}_2\text{H}$, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

10. Соединение по п. 1, в котором R^j и R^k образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропил или выбраны из оба -F, оба -CH₃, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

11. Соединение по п. 1 или 2, где оба R^1 и R^2 представляют собой -CH₃, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

12. Соединение по п. 1 или 2, в котором R^5 представляет собой -CF₃ и R^6 представляет собой -F, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

13. Соединение по п. 1 или 2, в котором X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CH, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

14. Соединение по п. 1, в котором R^n и R^o образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, морфолин или N-ацетилпиперазин, оба необязательно замещенные 1 или 2 -CH₃, -CF₃ или -CF₂H, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

15. Соединение по п. 1 или 2, в котором любой заместитель по пп. 3-14 может быть объединен с любым другим заместителем или заместителями по одному или нескольким пп. 3-14, или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

16. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

1-бензил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-бензил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

6-(диметилфосфорил)-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-{3-[(1R)-1-({6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилгексан-2-ол (смесь диастереомеров)

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 1)

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]этил}пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (энантиомер 2)

4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-ол

1-ацетил-4-[8-гидрокси-2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбальдегид

1-этантол-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

2-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

1-ацетил-4-[8-(гидроксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-циклопропил-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-(дифторметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[8-(метоксиметил)-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(2RS)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-8-этил-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (смесь диастереомеров)

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(метансульфонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}(дифтор)уксусная кислота

2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-N-циклопропил-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-N-этил-2,2-дифторацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N,N-диметилацетамид

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор-N-метилацетамид

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифформетил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-метил-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифформетил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(пропан-2-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-бензил-4-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

6-(диметилфосфорил)-N-({(1R)-1-[2-фтор-3-(трифформетил)фенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-[(1R)-1-(3-бром-2-фторфенил)этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифформетил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2,5-диметил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1-лямбда⁵-фосфол-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифтор(²H₂)этан-1-ол

1-(4-{[(1R)-1-{3-[1,1-дифтор-2-гидрокси(²H₂)этил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

2-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 1)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 1)

1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}-2-метилпропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 3)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 4)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (смесь диастереомеров)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-(2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 3)

(2R*)-1,1-дифтор-1-{2-фтор-3-[(1R)-1-(2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}пропан-2-ол (диастереомер 4)

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидро-1H-1лямбда⁵-фосфол-1-он

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторбутан-2-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

трет-бутил 4-[2,8-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

6-(диэтилфосфорил)-N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфолан-1-он

N-{(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1лямбда⁵-фосфолан-1-он

6-(диэтилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-{(1R)-1-[3-амино-5-(трифторметил)фенил]этил}-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

6-(диметилфосфорил)-7-метокси-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил}амино]этил}-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

1-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

1-бензил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

6-(диметилфосфорил)-2-метил-N-{(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил} хиназолин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он

N-{(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3-метилбутан-2-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-он

1-(4-{[(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он (диастереомер 1)

1-(4-{[(1R)-1-{3-[(2R*)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]-2-фторфенил}этил]амино}-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1-лямбда⁵-фосфолан-1-он (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (смесь диастереомеров)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 1)

N-[(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил]-6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (диастереомер 2)

N-[(1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

N-[(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил]-6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

1-{3-[(1R)-1-{6-(диэтилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол

2-{3-[(1R)-1-{6-(диметилфосфорил)-2,8-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метил-7-(трифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

1-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилхиназолин-6-ил]-1-лямбда⁵-фосфофан-1-он

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-(диметилфосфорил)-2-метилхиназолин-4-амин

N-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)-6-[ди(пропан-2-ил)фосфорил]-2,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (смесь диастереомеров)

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 1)

2-{3-[(1R)-1-({6-[этил(метил)фосфорил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтан-1-ол (диастереомер 2)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (смесь диастереомеров)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 1)

2,2-дифтор-2-{2-фтор-3-[(1R)-1-({2-метил-6-[метил(пропан-2-ил)фосфорил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]фенил}этан-1-ол (диастереомер 2)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 1)

(2R*)-1-{3-[(1R)-1-{[6-(диметилфосфорил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-1,1-дифтор-3,3-диметилбутан-2-ол (диастереомер 2)

1-ацетил-4-(2-метил-4-[(1S)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]²H₄этил]амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифторэтил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[7-метокси-2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2,7-диметил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(R)-1-(4-(2,8-диметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)фенил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(метоксиацетил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2R)-2-метоксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

3-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-ил}-3-оксопропаннитрил

1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(оксетан-3-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2S)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2R)-2-гидроксипропаноил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-{4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбонил}циклопропан-1-карбонитрил

1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(дифторметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(2-метилпропаноил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(циклопропанкарбонил)-4-[4-({(1R)-1-[3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(циклопропанкарбонил)-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[(2S)-2-метоксипропаноил]-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(метоксиацетил)-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-[1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонил]-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-({6-[1-(циклопропанкарбонил)-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил]-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}амино)этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамид

4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

N-циклопропил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

N-(2,2-дифторэтил)-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

этил 4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

N,N-диметил-4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксамид

этил 4-[2-метил-4-({(1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-1-карбоксилат

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[3-(дифторметил)-2-метилфенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[4-({(1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил}амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

(R)-1-(4-(4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-2-фторфенил)этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-4-оксидо-1,4-азафосфинан-1-ил)этан-1-он

1-ацетил-4-[4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-(дифторметил)-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-хлор-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-ацетил-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)метансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)ацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилметансульфонамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-метилацетамид

N-(2-{3-[(1R)-1-{[6-(1-ацетил-4-оксо-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-ил)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино}этил]-2-фторфенил}-2,2-дифторэтил)-N-циклопропилацетамид

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

4-[4-((1R)-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1-(дифторацетил)-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[4-((1R)-1-[3-(дифторметил)-2-фторфенил]этил)амино)-2-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

1-(дифторацетил)-4-[2-метил-4-((1R)-1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]этил)амино]хиназолин-6-ил]-1,4-лямбда⁵-азафосфинан-4-он

или их стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

17. Соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1-16 для применения для лечения или профилактики заболевания.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1-16 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

19. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- один или несколько первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I) по любому из пп. 1-16, и
- один или несколько дополнительных активных ингредиентов, в частности: 131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалimumаб, адо-грасузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, альфарадин, альтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб, равтанзин, ангиотензин II, антитромбин III, апалутамид, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикабтаген цилолеуцел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилезомаб, белино стат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригагиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин,

цемиплимаб, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир, цинакальцет, цисплатин, кладрибин, клодроновую кислоту, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, кризантаспаза, ризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепозитин альфа, дабрафениб, даролутамид, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, дезлорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидия хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, дурвалумаб, экулизумаб, эдреколомаб, эллиптиния ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, энасидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эзомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопозид, эверолимус, экземестан, фазозол, фентанил, филграстим, флюоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота, меглюмин, гадовверсетамида, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гевитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глюкокарпидаза, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, I-125 затравки, лансопрозол, ибандроновую кислоту, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имихимод, импросульфат, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебутат, инотузумаб озогамин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопрозол, лапатиниб, иазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелин, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрия, лисурид, лобоплатин, ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мидостаурин, мифамуртид, милтефодин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митоган, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, мваси, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палонсетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитакрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол,

ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, генную терапию р53, паклитаксел, палбок иклиб, палифермин, палладий-103 затравку, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобинонат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метоксиПЭГ-эпоэтин бета), пембролизумаб, пегфилграстим, пегинтерферон альфа-2b, пембролизумаб, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, полиэстрадиолфосфат, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, порфимер натрия, пралатрексад, преднимустин, преднизолон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбуриказа, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самариум (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулеуцел-Т, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермин, тецелеукин, технеций (99mTc), нофетумомаб мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиреотропин альфа, тиогуанин, тисагенлеклейцел, тислелизумаб, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозетин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стимуламер, золедроновую кислоту, зорубицин.

20. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-16 для лечения или профилактики заболевания.

21. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-16 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

22. Применение по п. 17, 20 или 21, где заболевание представляет собой гиперпролиферативное нарушение, такое как, например, специфическое нарушение.

23. Способ контроля ... у людей и животных путем введения антигиперпролиферативного эффективного количества по меньшей мере одного соединения, как определено в любом из пп. 1-16, или лекарственного средства, как определено в любом из пп. 17-21.