

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490109 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.01

(51) Int. Cl. C07F 9/53 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.06

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ МАР4К1

(31) 202121030204

(32) 2021.07.06

(33) IN

(86) PCT/IB2022/056248

(87) WO 2023/281417 2023.01.12

(71) Заявитель:  
ГЛЕНМАРК СПЕШАЛТИ С.А. (CN)

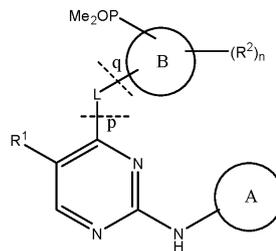
(72) Изобретатель:

Ер Правин, Дас Санджиб,  
Чайннапатту Муруган, Шаудхари  
Сачин, Сайни Ягмохан, Мандади  
Сраван, Годва Нагарадж, Дахале  
Днянешвар, Патил Сандип, Кадлаг  
Нанасахем, Мисра Чандрасекхар,  
Пангаре Приянка (IN)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров  
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,  
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы в качестве ингибиторов МАР4К1, способам их получения, содержащим указанные соединения фармацевтическим композициям, и применению соединений или композиций для лечения или предупреждения различных заболеваний, состояний и/или нарушений, опосредованных МАР4К1.



A1

202490109

202490109

A1

# **ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MAP4K1**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Родственные заявки**

По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент Индии № 202121030204, поданной 06 июля 2021 года, которая включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

### **Область техники**

Настоящая патентная заявка относится к пиримидинфосфосоединениям, которые применимы в качестве ингибиторов MAP4K1.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Протеинкиназы представляют собой крупное семейство белков, которые играют целый ряд ключевых ролей в регуляции широкого спектра клеточных процессов. Такие киназы включают в себя Akt, Ax1, Aurora A, Aurora B, DYRK2, ERHAa2, FGFR3, FLT-3, VEGFr3, IGFLr, IKK2, JNK3, VEGFr2, MEK1, MET, P70s6K, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt1, PDK1, Erk и RON. Ингибирование различных протеинкиназ, в особенности селективное ингибирование, стало важной стратегией при лечении многих заболеваний и нарушений.

MAP4K1 представляет собой сериновую/треониновую киназу семейства Ste20. Ферменты MAP4K (киназы MAP-киназы), как правило, участвуют на самом верхнем уровне по большей части линейного пути активации киназ. MAP4K фосфорилирует и активирует специфический субстрат, которым является MAP3K (киназа MAP-киназы). В свою очередь, MAP3K фосфорилирует и активирует MAP2K (киназу MAP-киназы). В свою очередь, MAP2K фосфорилирует и активирует MAPK (MAP-киназу). MAP-киназа является конечным эффектором пути и, в свою очередь, фосфорилирует субстрат для регуляции ключевых клеточных процессов, таких как пролиферация клеток, дифференцировка клеток, экспрессия генов, регуляция транскрипции и апоптоз. Субстратом MAPK, как правило, является ядерный белок, такой как ядерный фактор каппа-B (NF-κB). Активация MAPK посредством ее фосфорилирования MAP2K приводит к транслокации этого конечного фермента в каскад внутри ядра.

MAP4K1, также известная как HPK1, главным образом экспрессируется в Т-клетках и В-клетках иммунной системы, которые играют ключевую роль в регуляции иммунной системы. Избыточная стимуляция путей активации Т-клеток и В-клеток может приводить к аутоиммунным заболеваниям, тогда как недостаточная стимуляция указанных путей может приводить к дисфункции иммунной системы, восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям и повышенной восприимчивости к злокачественным опухолям. MAP4K1 активируется посредством своего взаимодействия с активированными Т-клеточными рецепторами (TCR) и В-клеточными рецепторами (BCR), поэтому активация MAP4K1 служит для передачи сигнала активации клеток с поверхности Т- или В-клеток к эффекторным белкам в ядре. Также имеются доказательства, что MAP4K1 может активироваться через рецептор TGF- $\beta$ , рецептор эритропоэтина и белок FAS (который вовлечен в сигнальную систему апоптоза). В конечном итоге, активация MAP4K1 приводит к активации нескольких идентифицированных ядерных эффекторных белков, включая белки, участвующие в сигнальных путях NF- $\kappa$ 1, AP-1, ERK2 и Fos.

MAP4K1 считается отрицательным регулятором сигналов активации Т-клеточных рецепторов (TCR) и представляет собой одну из эффекторных молекул, которая опосредует иммуносупрессию Т-клеточных реакций в ответ на воздействие простагландина E2 (PGE2). В исследованиях было показано, что активность MAPK1 снижает интенсивность каскада передачи сигналов Т-клеточными рецепторами, а потому направленное разрушение гена MAP4K1 приводит к усилению сигналов активации TCR.

Одним особенно важным путем, в котором, по-видимому, задействована MAP4K1, является путь передачи сигналов JNK. MAP4K1 регулирует MAP3K киназы MEKK1, TAK1 и MLK3. Указанные киназы, в свою очередь, регулируют MAP2K киназы MKK4 и MKK7. Указанные киназы, в свою очередь, регулируют MAPK киназу JNK. Затем, JNK регулирует важные факторы транскрипции и другие белки, включая p53, SMAD4, NFAT-2, NFAT-4, ELK1, ATF2, HSF1, c-Jun и JunD. JNK участвует в апоптозе, нейродегенерации, дифференцировке и пролиферации клеток, воспалительных состояниях и продукции цитокинов.

Путь передачи сигналов JNK активируется в ответ на стресс, вызванный воздействием окружающей среды, и путем связывания с некоторыми классами рецепторов клеточной поверхности, включая цитокиновые рецепторы, серпентиновые рецепторы и рецепторные тирозинкиназы. В клетках млекопитающих, путь JNK задействован в таких биологических процессах, как онкогенная трансформация и опосредование адаптивных ответов на стресс, вызванный воздействием окружающей среды. JNK также ассоциирована с модулированием иммунных ответов, включая созревание и

дифференцировку иммунных клеток, а также с индукцией запрограммированной гибели клеток, помеченных иммунной системой для разрушения. Помимо нескольких неврологических нарушений, сигнальная система JNK в частности участвует в ишемическом инсульте и болезни Паркинсона, а также в других заболеваниях, дополнительно упомянутых ниже.

Примечательно, что было показано, что MAPK p38alpha ингибирует пролиферацию клеток путем антагонистического воздействия на путь JNK-c-Jun. По-видимому, p38alpha активно подавляет пролиферацию как нормальных, так и злокачественных опухолевых клеток, что дает веские основания предполагать вовлечение JNK в гиперпролиферативные заболевания (см., например, Hui et al., *Nature Genetics*, Vol. 39, No. 6, June 2007). Передача сигналов JNK также вовлечена в такие заболевания, как эксайтотоксичность нейронов гиппокампа, ишемия печени, реперфузия, нейродегенеративные заболевания, тугоухость, глухота, врожденные дефекты нервной трубки, злокачественная опухоль, хронические воспалительные заболевания, ожирение, диабет, в частности, инсулинорезистентный диабет, и было сделано предположение, что для лечения различных заболеваний необходимы селективные ингибиторы JNK с высокой степенью специфичности и с отсутствием токсичности.

Поскольку MAP4K1 представляет собой регулятор, расположенный выше относительно JNK, эффективные ингибиторы MAP4K1 могли бы быть применимы при лечении тех же заболеваний, для которых предлагалось или рассматривалось применение ингибиторов JNK, в особенности когда такое заболевание или дисфункция проявлялось в гемопоэтических клетках, таких как Т-клетки и В-клетки.

Было показано, что направленное разрушение аллелей MAP4K1 (HPK1) приводило к появлению Т-клеток с повышенной продукцией Th1 цитокинов в ответ на связывание с TCR (Burakoff et al., *Immunologic Research*, 54(1): 262–265 (2012)). Было обнаружено, что HPK1<sup>-/-</sup> Т-клетки пролиферируют быстрее по сравнению с аналогом того же гаплотипа дикого типа и устойчивы к супрессии, опосредованной простагландином E2 (PGE2). Особенно удивительно, что мыши с адоптивным переносом HPK1<sup>-/-</sup> Т-клеток приобретали устойчивость к росту опухоли легкого. Кроме того, утрата HPK1 дендритными клетками (DC) наделяла их более заметной антигенпрезентирующей способностью, делая HPK1<sup>-/-</sup> DC способными обеспечивать более мощный противоопухолевый иммунный ответ при применении в качестве противораковой вакцины. Считалось возможным, что блокирование киназной активности MAP4K1 низкомолекулярным ингибитором может активировать лучшую противоопухолевую активность клеток обоих типов, приводя к синергическому усилению противоопухолевого потенциала. С учетом того, что MAP4K1 не

экспрессируется в каких-либо жизненно важных органах, маловероятно, что селективный ингибитор MAP4K1 сможет вызывать какие-либо серьезные побочные эффекты.

Следует особо отметить взаимосвязь между MAP4K1 и PGE2, поскольку PGE2 представляет собой основной эйкозаноидный продукт, высвобождаемый злокачественными опухолевыми клетками, включая клетки злокачественных опухолей легкого, толстой кишки и молочной железы. Известно, что продуцируемый опухолью PGE2 в значительной степени влияет на опосредованную опухолью иммуносупрессию.

В документе Zhang et al., *J. Autoimmunity*, 37:180-189 (2011) описана сниженная экспрессия HPK1 в CD4 T-клетках пациентов с волчанкой вследствие селективной утраты гистондеметидазы JMJD3, связывающейся с локусом HPK1. Это позволяет предположить, что HPK1 является одной из ключевых молекул, вовлеченных в поддержание периферической толерантности. Периферическая толерантность является одним из главных препятствий для развития эффективного противоопухолевого иммунитета.

Сообщалось о нескольких низкомолекулярных ингибиторах MAP4K1, но они не ингибировали MAP4K1 селективно или даже предпочтительно. Такие ингибиторы включают стауроспорин, босутиниб, сунитиниб, лестауртиниб, кризотиниб, форетиниб, довитиниб и KW-2449. Например, стауроспорин ингибирует широкий спектр разнообразных протеинкиназ из семейств как сериновых/треониновых киназ, так и тирозинкиназ. Босутиниб является, главным образом, ингибитором тирозинкиназы BCR-Abl с дополнительной активностью в отношении тирозинкиназ семейства Src. Сунитиниб является ингибитором широкого спектра тирозинкиназ. Лестауртиниб является, главным образом, ингибитором тирозинкиназ семейств FLT, JAK и TRK. Кризотиниб является, главным образом, ингибитором тирозинкиназ c-met и ALK. Форетиниб исследовался в качестве ингибитора тирозинкиназ c-Met и VEGFR. Довитиниб является, главным образом, ингибитором рецепторной тирозинкиназы FGFR. KW-2449 является экспериментальным, главным образом, ингибитором тирозинкиназы FLT3.

Сунитиниб ингибирует MAP4K1 в наномолярных концентрациях, но является ингибитором широкого спектра рецепторных тирозинкиназ. Обработка T-клеток сунитинибом приводит к усиленной продукции цитокинов, сходной с наблюдаемой для HPK1<sup>-/-</sup> T-клеток, что позволяет предположить, что селективный ингибитор MAP4K1 может индуцировать у T-клеток тот же фенотип с усиленным иммунным ответом.

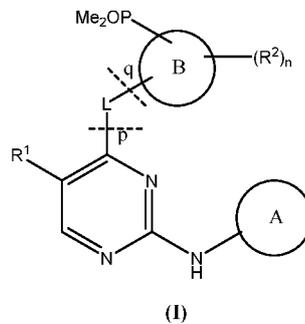
В настоящее время существует в значительной степени неудовлетворенная потребность в эффективном пути лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с нарушением сигнальной системы протеинкиназ. Аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания,

злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астма представляют собой заболевания и нарушения, на которые может влиять дисфункция сигнальной системы протеинкиназ. Срочно требуются улучшенные терапевтические соединения, композиции и способы для лечения указанных заболеваний и нарушений. Ингибирование MAP4K1 является особенно привлекательной мишенью для иммунотерапии злокачественных опухолей.

Основной проблемой, с которой в настоящее время сталкиваются в данной области, является отсутствие специфических ингибиторов MAP4K1. Настоящее раскрытие относится к новым высокоэффективным низкомолекулярным ингибиторам MAP4K1.

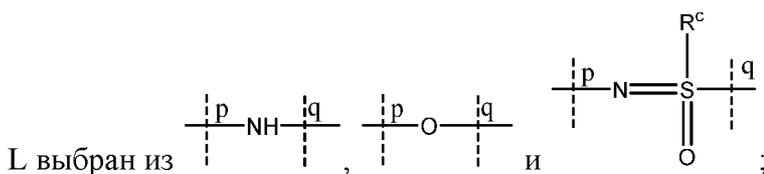
### Краткое изложение сущности изобретения

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



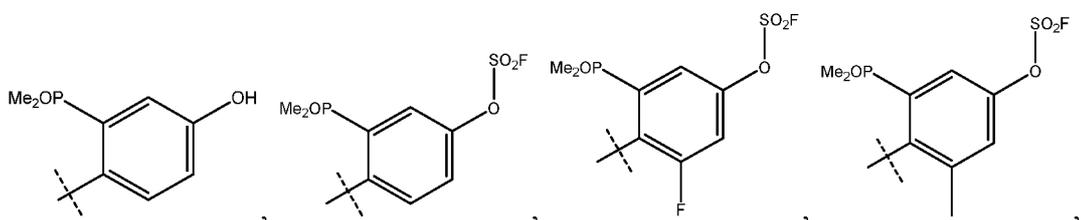
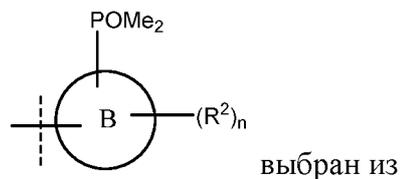
или его таутомеру, его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли, где

$R^1$  выбран из хлор- и  $-\text{CONH}_2$ ;



p и q представляют собой точку присоединения;

$R^c$  выбран из  $\text{C}_{1-8}$ алкила;





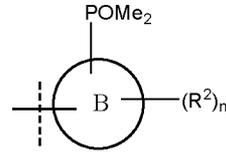


В соответствии с одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых  $R^1$  представляет собой хлор.

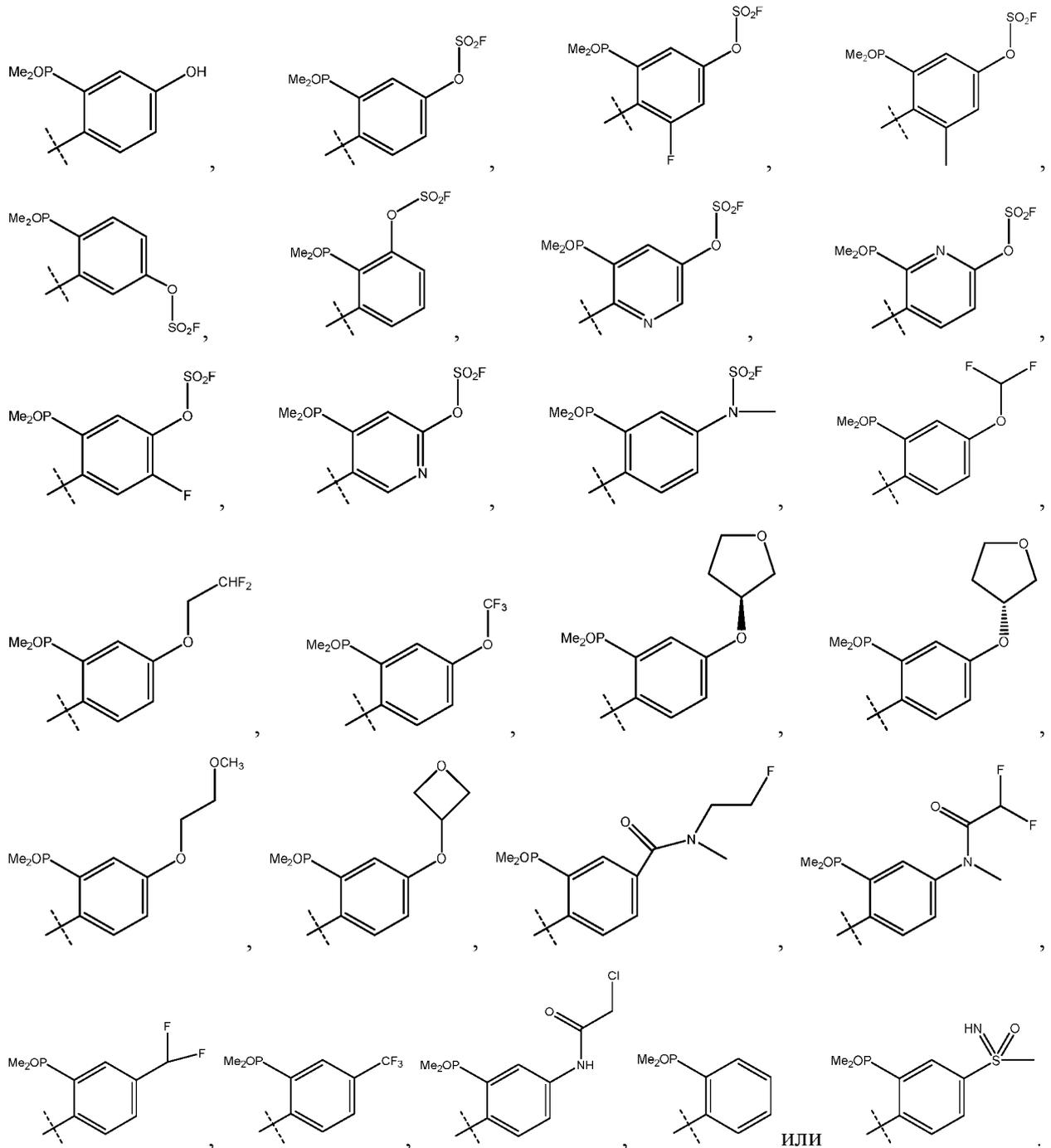
В соответствии с другим вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ .

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно

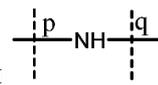
предусмотрены соединения формулы (I), в которых



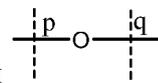
представляет собой



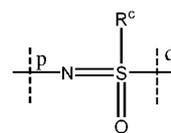
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых L представляет собой



В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых L представляет собой

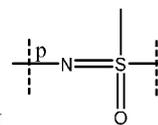


В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых L представляет собой



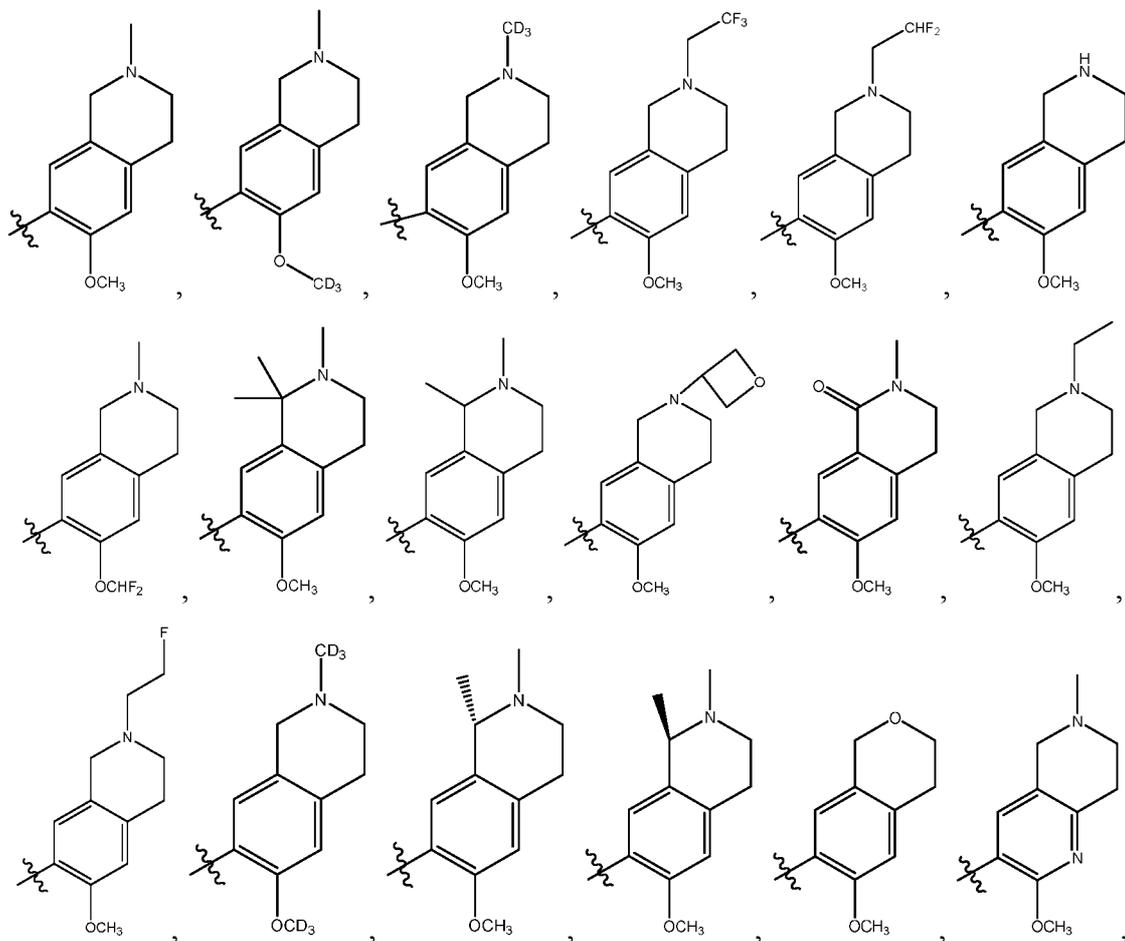
В соответствии с данным вариантом осуществления, R<sup>c</sup> представляет собой метил.

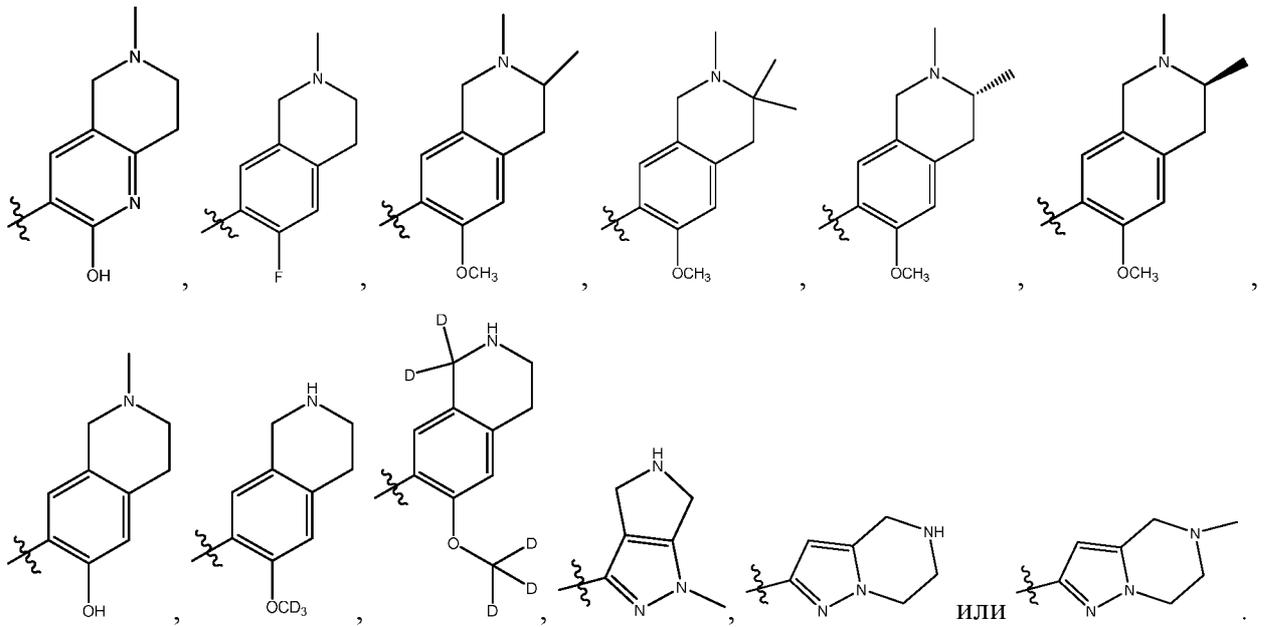
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно



предусмотрены соединения формулы (I), в которых L представляет собой

В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых кольцо A представляет собой





В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

$R^1$  представляет собой хлор;

L представляет собой  $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{---} \text{NH} \text{---} \\ | \quad | \end{array}$  ;

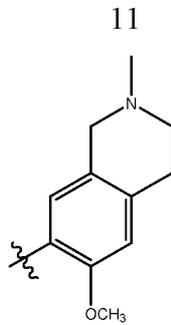


В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

$R^1$  представляет собой хлор;

L представляет собой  $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{---} \text{NH} \text{---} \\ | \quad | \end{array}$  ;



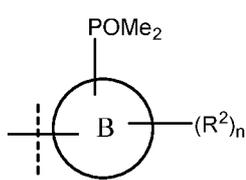


кольцо А представляет собой

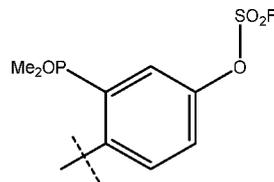
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

$R^1$  представляет собой хлор;

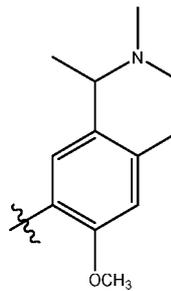
L представляет собой ;



представляет собой



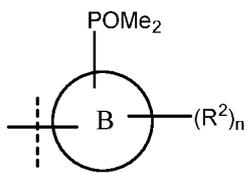
; и



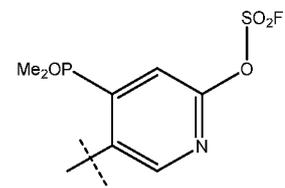
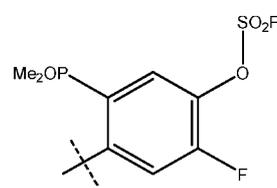
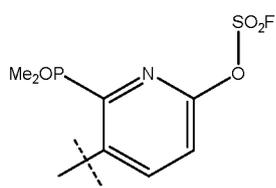
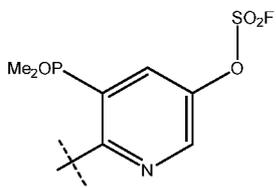
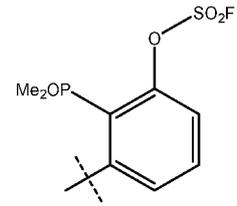
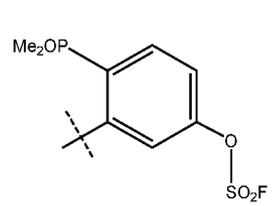
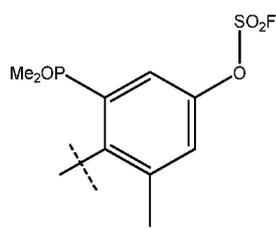
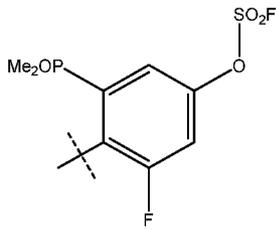
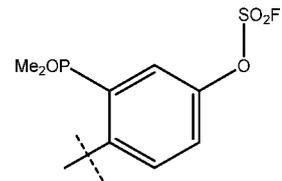
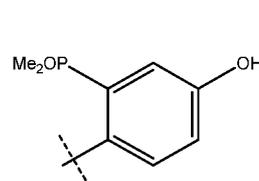
кольцо А представляет собой

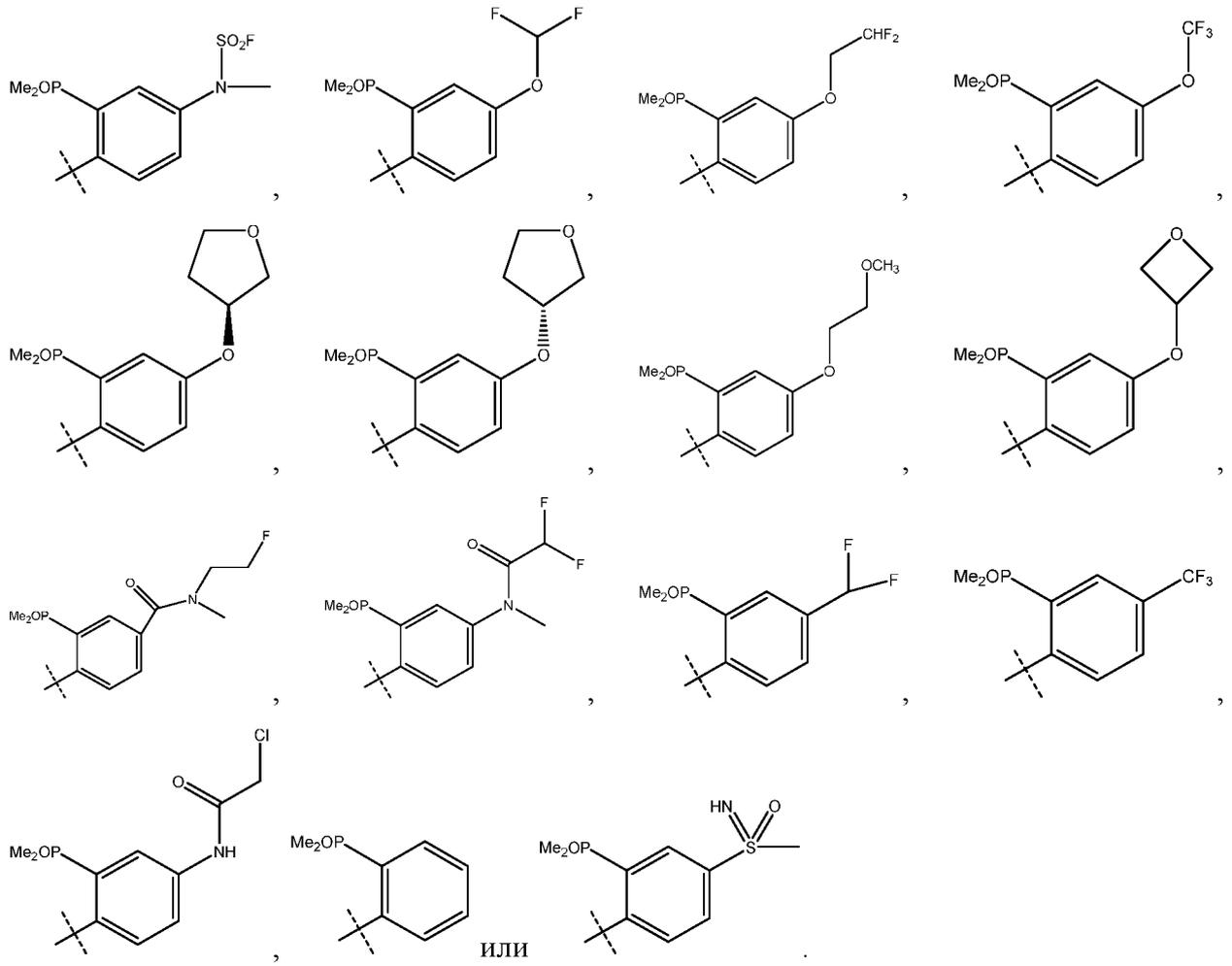
В соответствии с еще одним вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I), в которых

$R^1$  представляет собой хлор;



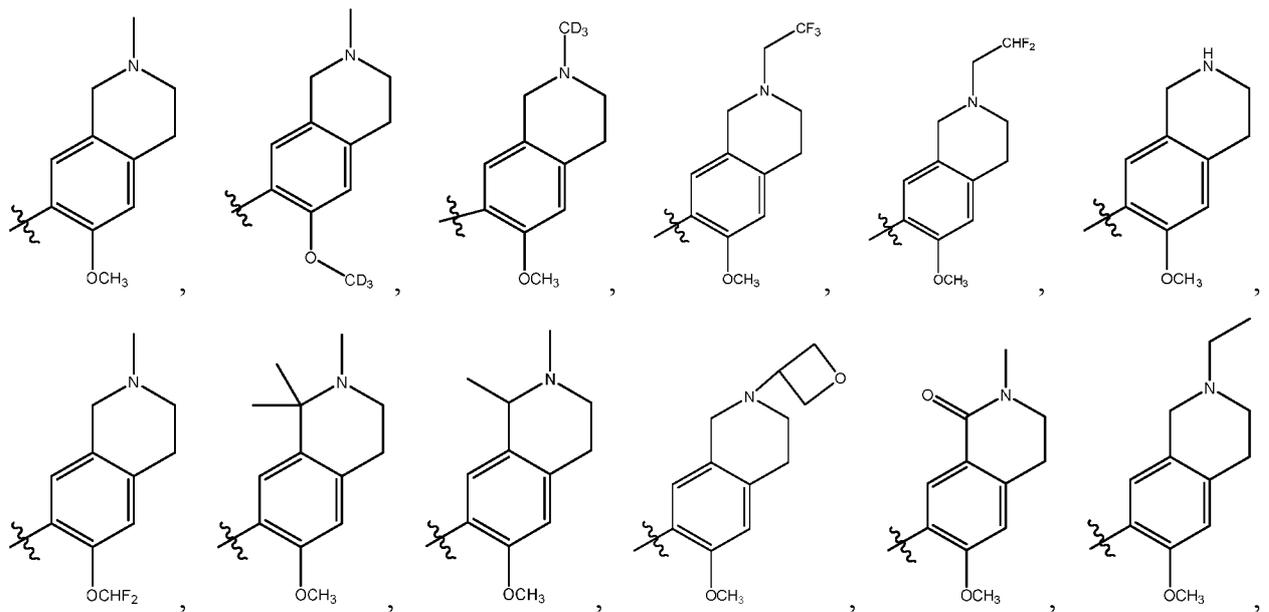
представляет собой

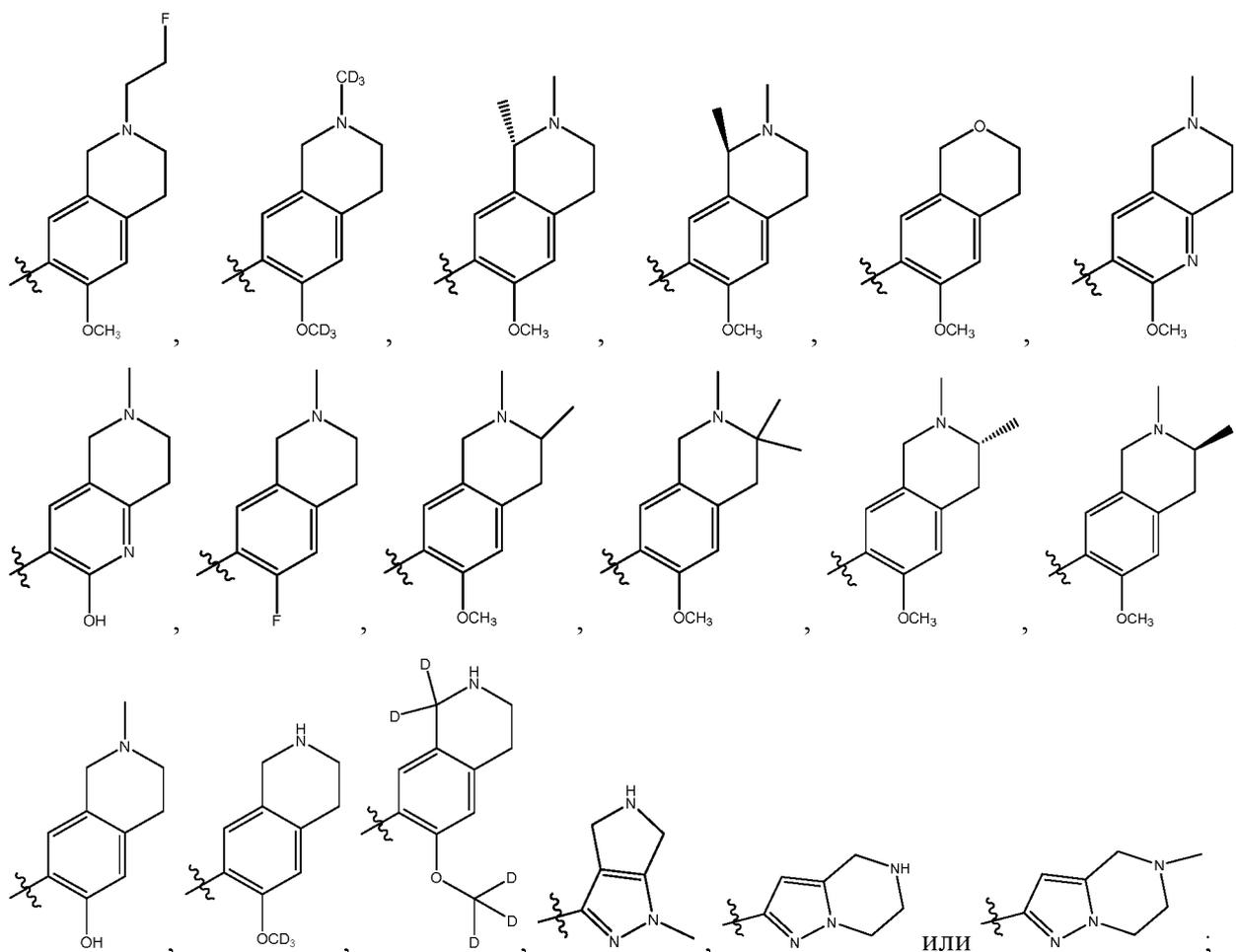




L представляет собой  $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{---} \text{p} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{q} \text{---} \\ | \quad | \end{array}$ , и

кольцо A представляет собой





В соответствии с некоторым вариантом осуществления, более конкретно предусмотрены соединения формулы (I) со значением  $IC_{50}$  менее 500 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ, применительно к ингибированию MAP4K1.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения, описанные в Примерах 1–61. Следует понимать, что формула (I) структурно охватывает все геометрические изомеры, стереоизомеры, энантимеры и диастереоизомеры, *N*-оксиды и фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть предусмотрены химической структурой вида соединений, описанных в настоящем документе.

Настоящая заявка также относится к фармацевтической композиции, которая включает в себя по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель) или

разбавлены носителем, или заключены внутри носителя, который может находиться в форме таблетки, капсулы, саше, бумажного или другого контейнера.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно изобретению, могут быть приготовлены с использованием традиционных разбавителей или вспомогательных веществ и методик, известных из уровня техники.

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

#### **Определения**

Термины «галоген» или «галоген-» означают фтор (фтор-), хлор (хлор-), бром (бром-) или йод (йод-).

Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу, содержащему в остове исключительно атомы углерода и водорода, не содержащему элементов ненасыщенности, содержащему от одного до восьми атомов углерода (т.е. C<sub>1-8</sub>алкил), и который присоединен к оставшейся части молекулы простой связью, включая без ограничения метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *n*-бутил, *n*-пентил и 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил). Термин «C<sub>1-6</sub>алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Термин «C<sub>1-4</sub>алкил» относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не приведено или не изложено обратное, то все алкильные группы, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «галогеналкил» относится по меньшей мере к одной галогеновой группе (выбранной из F, Cl, Br или I), связанной с определенной выше алкильной группой (т.е. галогенC<sub>1-8</sub>алкил). Примеры такого галогеналкильного фрагмента включают в себя без ограничения трифторметильную, дифторметильную и фторметильную группы. Термин «галогенC<sub>1-4</sub>алкил» относится по меньшей мере к одной галогеновой группе, связанной с алкильной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не приведено или не изложено обратное, то все галогеналкильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «дейтерированный C<sub>1-8</sub>алкил» относится к определенной выше C<sub>1-8</sub>алкильной группе, в которой от одного до трех атомов водорода на атомах углерода заменены одним или несколькими атомами дейтерия.

Термин «алкокси» означает алкильную группу, присоединенную посредством атома кислорода к оставшейся части молекулы (т.е. C<sub>1-8</sub>алкокси). Типовыми примерами таких групп являются -OCH<sub>3</sub> и -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Если не приведено или не изложено обратное, то

все алкоксигруппы, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами галогена (т.е. галоген $C_{1-8}$ алкокси). Примеры «галогеналкокси» включают в себя без ограничения фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, пентахлорэтокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси и 1-бромэтокси. Если не приведено или не изложено обратное, то все галогеналкоксигруппы, описанные или заявленные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «алкоксиалкил» или «алкилоксиалкил» относится к определенной выше алкокси- или алкилоксигруппе, непосредственно связанной с определенной выше алкильной группой (т.е.  $C_{1-8}$ алкокси $C_{1-8}$ алкил или  $C_{1-8}$ алкилокси $C_{1-8}$ алкил). Примеры таких алкоксиалкильных фрагментов включают в себя без ограничения  $-CH_2OCH_3$  (метоксиметил) и  $-CH_2OC_2H_5$  (этоксиметил). Если не приведено или не изложено обратное, то все алкоксиалкильные группы, описанные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или разветвленными.

Термин «дейтерированный  $C_{1-8}$ алкокси» относится к определенной выше  $C_{1-8}$ алкоксигруппе, в которой от одного до трех атомов водорода на атомах углерода заменены одним или несколькими атомами дейтерия.

Термин «гидрокси $C_{1-8}$ алкил» относится к определенной выше  $C_{1-8}$ алкильной группе, в которой от одного до трех атомов водорода при разных атомах углерода заменены гидроксильными группами (т.е. гидрокси $C_{1-4}$ алкил). Примеры гидрокси $C_{1-4}$ алкильных фрагментов включают в себя без ограничения  $-CH_2OH$  и  $-C_2H_4OH$ .

Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от 3 приблизительно до 12 атомов углерода (т.е.  $C_{3-12}$ циклоалкил). Примеры моноциклического циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают в себя без ограничения пергидронафтильную, адамантильную и норборнильную группы, циклические группы с мостиковой связью или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин « $C_{3-6}$ циклоалкил» относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры « $C_{3-6}$ циклоалкила» включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «циклоалкилалкил» относится к содержащему циклическое кольцо радикалу, содержащему от 3 приблизительно до 6 атомов углерода, непосредственно

присоединенному к алкильной группе (т.е.  $C_{3-6}$ -циклоалкил $C_{1-8}$ алкил). Циклоалкилалкильная группа может быть присоединена к основной структуре по любому атому углерода в алкильной группе, если это приводит к формированию стабильной структуры. Неограничивающие примеры таких групп включают в себя циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин «арил» относится к ароматическому радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода (т.е.  $C_{6-14}$ арил), включая моноциклические, бициклические и трициклические ароматические системы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Если конкретно не указано иное, то термин «гетероциклическое кольцо» или «гетероциклил», относится к замещенному или незамещенному неароматическому 3-15-членному циклическому радикалу (т.е. 3-15-членный гетероциклил), который содержит атомы углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Гетероциклический радикал может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец, которая может включать в себя конденсированные, связанные мостиковой связью или спироциклические системы, а атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизован; кроме того, если это не ограничено определением, то гетероциклическое кольцо или гетероциклил могут необязательно содержать одну или несколько олефиновых связей. Примеры таких гетероциклических радикалов включают в себя без ограничения азепинил, азетидинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, хроманил, диоксоланил, диоксафосфоланил, декагидроизохинолил, инданил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофурил или тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. Гетероциклический радикал может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к формированию стабильной структуры.

Термин «гетероциклилалкил» относится к гетероциклическому радикалу, непосредственно связанному с алкильной группой (т.е. 3-15-членный гетероциклил $C_{1-8}$ алкил). Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре

по любому атому углерода в алкильной группе, если это приводит к формированию стабильной структуры.

Если конкретно не указано иное, то термин «гетероарил», относится к 5-14-членному ароматическому гетероциклическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S (т.е. 5-14-членный гетероарил). Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Гетероарильный циклический радикал может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к формированию стабильной структуры. Примеры указанных гетероарильных циклических радикалов включают в себя без ограничения оксазол, изоксазол, имидазол, фурил, индолил, изоиндолил, пирролил, триазол, триазинил, тетразол, тиенил, оксадиазол, тиазол, изотиазол, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразол, бензофуранил, бензотиазол, бензоксазол, бензимидазол, бензотиенил, бензопиранил, карбазол, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазол, индолизинил, акридинил, феназинил и фталазинил.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает в себя соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры таких солей включают в себя без ограничения ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафзилат, нитрат, соль *N*-метилглюкаминаммония, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают в себя без ограничения соли алюминия, аммония, кальция, меди (I), железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка.

Термин «осуществление лечения» или «лечение» заболевания, нарушения или состояния включает в себя: (а) предупреждение или отсрочивание появления клинических симптомов заболевания, нарушения или состояния, развивающегося у субъекта, который может страдать заболеванием, нарушением или состоянием или может быть

предрасположен к нему, но который еще не испытывает клинические или субклинические симптомы заболевания, нарушения или состояния, или таковые не проявляются; (б) ингибирование заболевания, нарушения или состояния, т.е. блокировку или ограничение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (в) облегчение заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин «субъект» включает в себя млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, включая кошек и собак) и отличные от домашних животные (такие как дикие животные).

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту с целью лечения заболевания, нарушения или состояния является достаточным для осуществления указанного лечения. «Терапевтически эффективное количество» может варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы тела, состояния здоровья и восприимчивости подлежащего лечению субъекта.

Соединения формулы (I) могут содержать асимметрические или хиральные центры, а потому могут существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы (I), а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереоизомеры, основываясь на различиях их физико-химических свойств, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереоизомерную смесь путем осуществления взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереоизомеров и преобразования (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием колонки для хиральной ВЭЖХ. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S или R конфигурацию, согласно определению IUPAC от 1974 года.

Предполагается, что термины «соль» или «сольват», и т. п. в равной степени относятся к соли, сольвату и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров,

таутомеров, позиционных изомеров или рацематов соединений согласно настоящему изобретению.

### **Фармацевтические композиции**

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

### **Способы лечения**

Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, являются высокоэффективными ингибиторами MAP4K1 киназы, обеспечивая ингибирование в наномолярных концентрациях. Поэтому, ингибиторы MAP4K1 согласно настоящему изобретению применимы для лечения и профилактики заболеваний, связанных с дисфункцией сигнальной системы протеинкиназ. Соответственно, без ограничения какой-либо теорией считается, что ингибирование MAP4K1 может, например, обращать вспять или предупреждать клеточную дисфункцию, ассоциированную с нарушениями сигнального пути JNK, в частности в T- и B-клетках. Поэтому, введение ингибитора MAP4K1, описанного в настоящем документе, может обеспечивать возможные средства регуляции пути передачи сигналов MAPK, в особенности пути JNK, и, в более широком смысле, обеспечивать лечение целого ряда заболеваний и нарушений, включая аутоиммунные, нейродегенеративные, неврологические, воспалительные, гиперпролиферативные и сердечно-сосудистые заболевания и нарушения.

Кроме того, без ограничения какой-либо теорией считается, что селективное ингибирование MAP4K1, обеспечиваемое соединениями согласно настоящему изобретению, может обеспечивать новые средства лечения злокачественных опухолей. Традиционные стратегии, направленные на передачу сигналов, относятся к воздействию на пути, которые промотируют пролиферацию опухолевых клеток или метастазирование. Вместо этого, настоящее изобретение относится к средствам усиления активности и эффективности T-клеток организма, например, для преодоления стратегий иммуносупрессии, используемых многими злокачественными опухолями. Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) недавно одобрило несколько способов лечения на основе моноклональных антител, при которых тот же результат достигается путем воздействия на поверхностные

рецепторы Т-клеток, которые промотируют ингибирование активности TCR (например, антитела к CTLA-4 и PD-1, представленные на рынке как ипилимумаб и пембролизумаб, соответственно). Успех указанных способов лечения доказывает правильность концепции того, что злокачественная опухоль может подвергаться эффективному лечению путем воздействия на пути, ингибирующие сигнальную систему TCR. Направленное воздействие на указанные пути с использованием низкомолекулярного ингибитора MAP4K1 может обеспечить улучшенные результаты с использованием более удобных для пациента методик введения.

Поэтому, согласно третьему аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, которое может быть ослаблено посредством модулирования (например, ингибирования) MAP4K1-зависимых сигнальных путей, включая путь JNK, например, аутоиммунных, нейродегенеративных, неврологических, воспалительных, гиперпролиферативных и сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы I, описанного в настоящем документе, в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли.

Согласно конкретным вариантам осуществления, введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к усилению передачи сигналов Т-клеточными рецепторами (TCR), например, приводя к усиленному опосредованному Т-клетками иммунному ответу (например, к повышенной выработке цитокинов Т-клетками).

Согласно другим конкретным вариантам осуществления, введение соединений согласно настоящему изобретению приводит к повышению устойчивости Т-клеток к супрессии Т-клеток, опосредованной PGE2.

Согласно конкретным вариантам осуществления, подлежащее лечению заболевание или нарушение также может относиться к нарушенной MAP4K1-зависимой передаче сигналов. Нарушенная MAP4K1-зависимая передача сигналов может приводить к сниженной функции иммунных клеток, например Т- и В-клеток, что может предоставлять возможность или усиливать уклонение образующихся злокачественных опухолевых клеток от иммунного надзора. Поэтому, восстановление функции Т- и В-клеток посредством лечения ингибитором MAP4K1 может способствовать выведению из организма злокачественных опухолевых и предраковых клеток. Таким образом, согласно конкретному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественная опухоль.

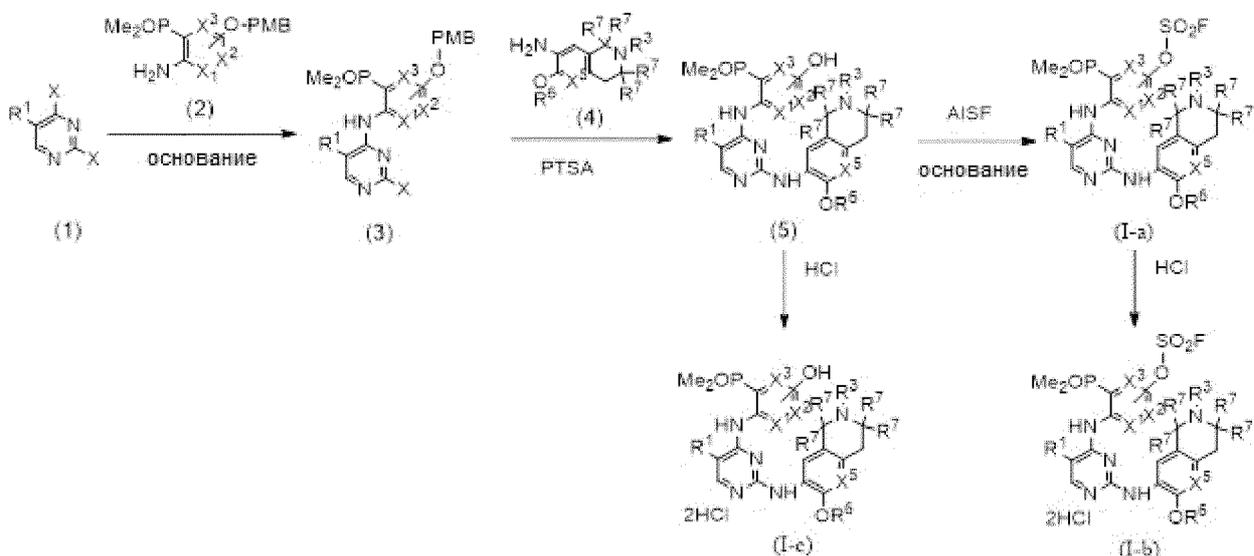
### Общие способы получения

Соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения общей формулы (I), промежуточные соединения и конкретные примеры, получают посредством способов синтеза, изображенными на Схемах 1-15. Кроме того, применительно к последующим схемам, на которых упомянуты конкретные кислоты, основания, реагенты, реагенты сочетания, растворители и т. д., следует понимать, что могут быть использованы другие подходящие кислоты, основания, реагенты, реагенты сочетания, растворители и т. д., которые включены в объем настоящего изобретения. Модификации реакционных условий, например, температуры, продолжительности реакции или их комбинации, рассматриваются как часть настоящего изобретения. Соединения, полученные с использованием общих последовательностей реакций, могут характеризоваться недостаточной чистотой. Указанные соединения могут быть очищены с использованием любого из способов очистки органических соединений, известных специалистам в данной области техники, например, путем кристаллизации или колоночной хроматографии на силикагеле или оксиде алюминия с использованием различных растворителей в подходящих соотношениях. Все возможные геометрические изомеры и стереоизомеры предусмотрены объемом настоящего изобретения.

### Общие схемы

Общий подход к получению соединений формул (I(a-c)) (где  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  представляют собой CH или N;  $X^5$  представляет собой CH или N;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ -алкил, галоген $C_{1-8}$ -алкил или 3-15-членный гетероцикл;  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ -алкил или галоген $C_{1-8}$ -алкил;  $R^7$  представляет собой водород, оксо, дейтерий или  $C_{1-8}$ -алкил, и значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 1.

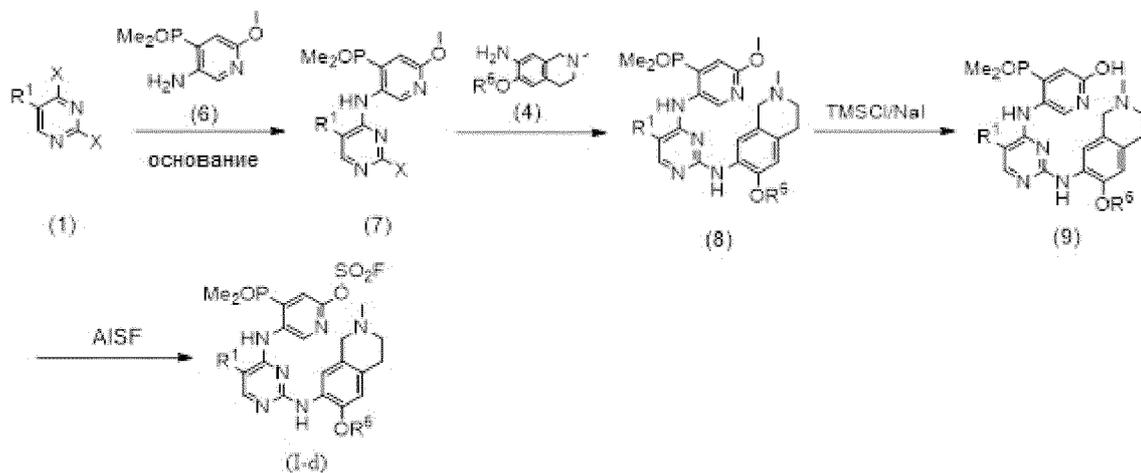
Схема синтеза 1



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (2) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (3). Указанная реакция может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт. В герметизированной пробирке при высокой температуре осуществляют взаимодействие соединения формулы (3) с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (5). В присутствии основания, такого как DBU, осуществляют взаимодействие соединения формулы (5) с AISF в качестве сульфотрирующего реагента с получением сульфотрированных производных формулы (I-a). Соединение формулы (I-a) обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, с получением соединения формулы (I-b). В качестве альтернативы, соединение формулы (5) обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, с получением соединения формулы (I-c).

Общий подход к получению соединений формул (Id) (где значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 2.

Схема синтеза 2

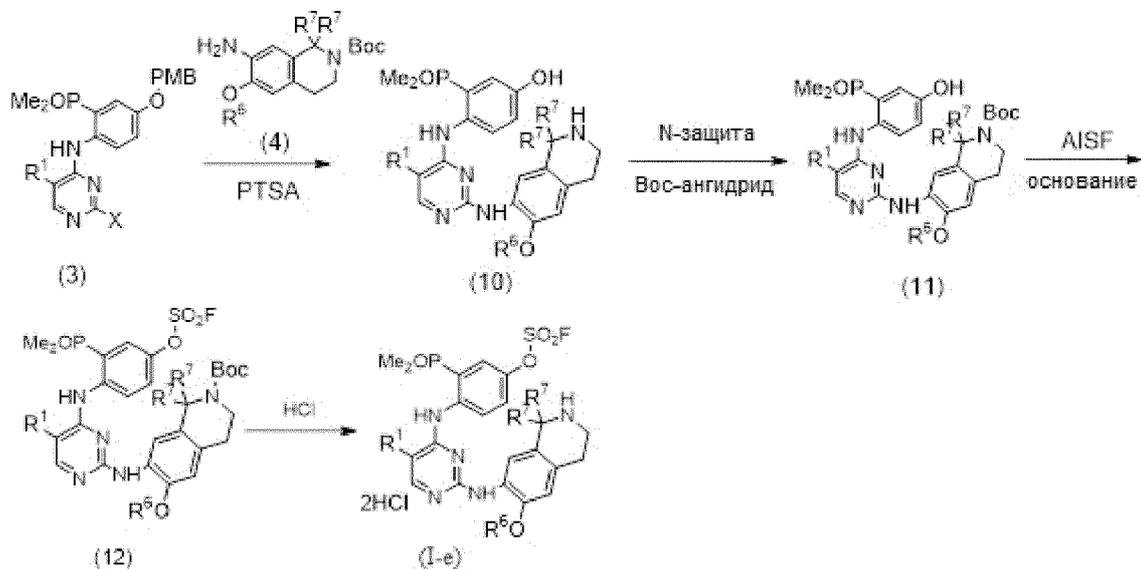


Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (6) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (7). Указанная реакция может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт. При высокой температуре осуществляют взаимодействие соединения формулы (7) с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) (где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ алкил или

галоген $C_{1-8}$ алкил) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (8). Селективным O-деметилированием соединения формулы (8) в присутствии хлортриметилсилана и йодида натрия и подходящего растворителя, такого как ацетонитрил, получают соединение формулы (9). В присутствии основания, такого как DBU, осуществляют взаимодействие соединения формулы (9) с AISF в качестве сульфотфрирующего реагента с получением соединения формулы (I-d).

Общий подход к получению соединений формул (I-e) (где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ алкил или галоген $C_{1-8}$ алкил;  $R^7$  представляет собой водород, оксо, дейтерий или  $C_{1-8}$ алкил, и значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 3.

Схема синтеза 3

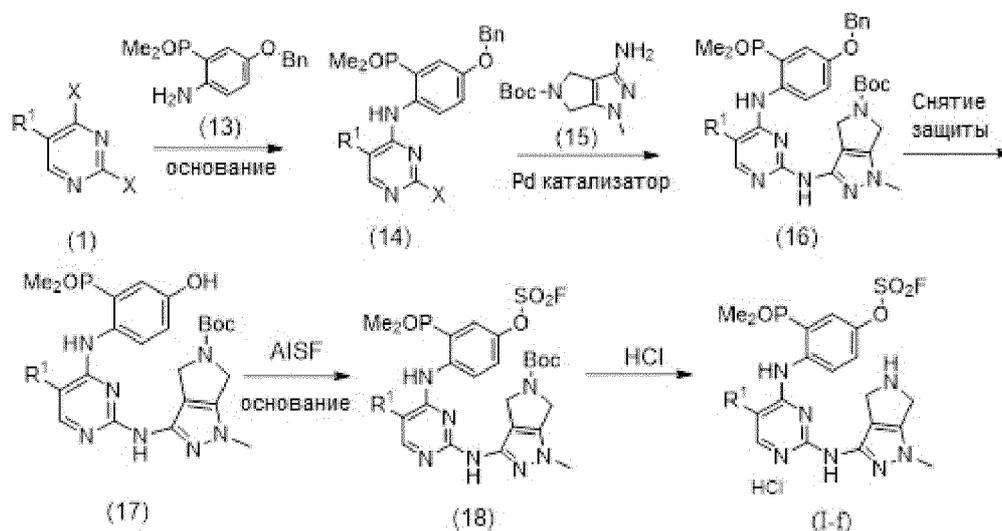


Реакцией замещения галогенпиримидина формулы (3) (где X представляет собой галоген) замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт, при высокой температуре получают соединение (11). Защиту аминогруппы соединения формулы (10) проводят путем обработки ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии подходящего основания и растворителя с получением соединения формулы (11). Указанная реакция может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидроксид натрия или гидроксид калия, и в присутствии подходящего растворителя, такого как метанол, этанол, изопропиловый спирт. В присутствии основания, такого как DBU, осуществляют взаимодействие соединения формулы (12) с AISF в качестве сульфотфрирующего реагента с получением сульфотфрированных производных формулы (12). Соединение формулы (12)

обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, с получением соединения формулы (I-e).

Общий подход к получению соединений формул (I-f) (где значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 4.

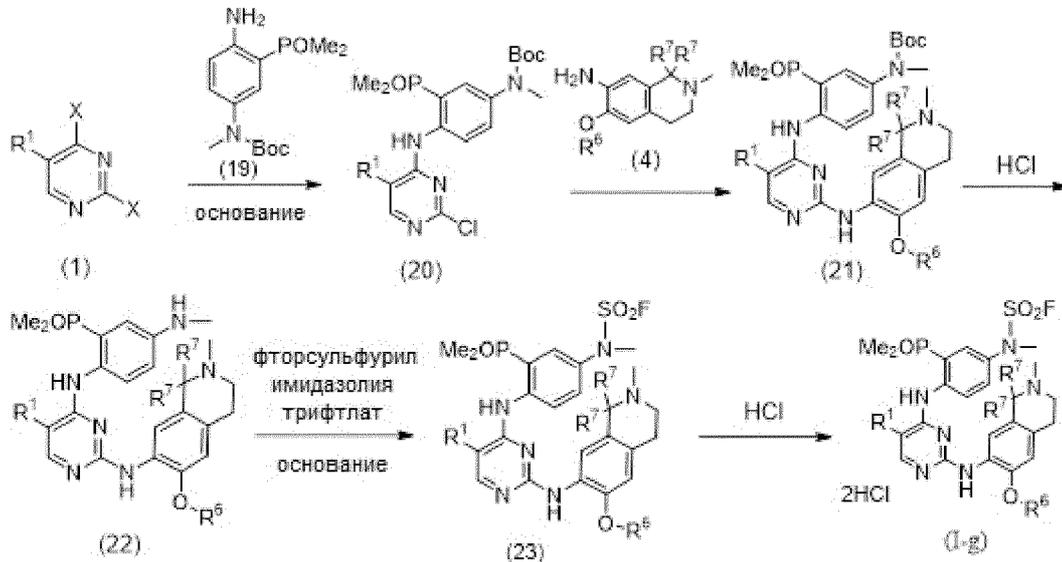
Схема синтеза 4



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (13) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (14). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт. После сочетания соединения формулы (14) с аминопирролопирозольным Вос-защищенным соединением формулы (15), замещенным соответствующим образом, в присутствии подходящих фосфиновых лигандов, основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (16). Подходящее основание, используемое в указанной реакции, может представлять собой ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д., и подходящие дифосфиновые лиганды, такие как Xantphos. Подходящий катализатор, используемый в указанной реакции, может представлять собой ацетат палладия. Реакция сочетания может проводиться в подходящем полярном растворителе или его смеси. Подходящий полярный растворитель может быть выбран из 1,4-диоксана, DMSO, воды и их комбинации. Дебензилирование соединения формулы (16) проводят с использованием 10% палладированного угля с получением соединения формулы (17). В присутствии основания, такого как DBU, осуществляют взаимодействие соединения формулы (17) с AISF в качестве сульфоторирующего реагента с получением Вос-защищенных сульфоторированных производных формулы (18), после снятия защиты с которых с использованием HCl в диоксане получают соединение формулы (I-f).

Общий подход к получению соединений формул (I-g) (где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ -алкил или галоген $C_{1-8}$ -алкил;  $R^7$  представляет собой водород, оксо, дейтерий или  $C_{1-8}$ -алкил, и значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 5.

Схема синтеза 5

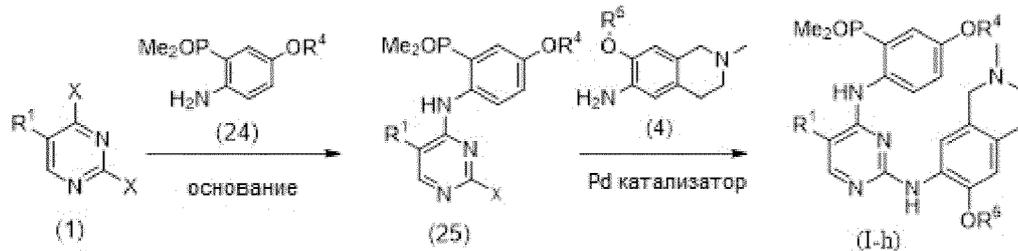


Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (19) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (20). Указанная реакция может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт. После сочетания соединения формулы (20) с изохинолин-замещенным соединением формулы (4), замещенным соответствующим образом, в присутствии подходящих фосфиновых лигандов, основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (21). Подходящее основание, используемое в указанной реакции, может представлять собой ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д., и подходящие дифосфиновые лиганды, такие как Xantphos. Подходящий катализатор, используемый в указанной реакции, может представлять собой трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), ацетат палладия. Реакция замещения может проводиться в подходящем полярном растворителе или его смеси. Подходящий полярный растворитель может быть выбран из 1,4-диоксана, DMSO, воды и их комбинации. Соединение формулы (21) обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, с получением соединения формулы (22) со снятой защитой. В присутствии основания, такого как триэтиламин, и растворителя, такого как дихлорметан, осуществляют взаимодействие соединения формулы (22) с 1-(фторсульфонил)-2,3-диметил-1H-

имидазол-3-ия трифторметансульфонатом с получением соединения формулы (23). Соединение формулы (23) обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, с получением соединения формулы (I-g).

Общий подход к получению соединений формул (I-h) (где  $R^4$  представляет собой водород, галоген $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-8}$ алкил $C_{1-8}$ алкокси или 3-15-членный гетероциклил;  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ алкил или галоген $C_{1-8}$ алкил, и значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 6.

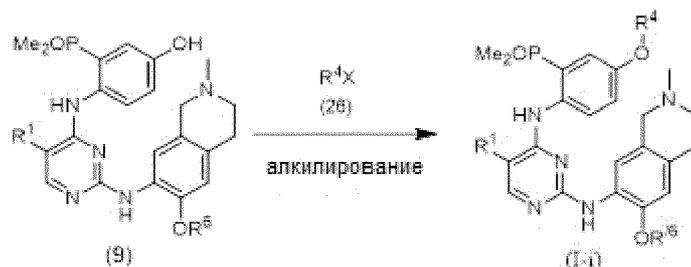
Схема синтеза 6



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (24) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (25). Сочетание может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как изопропиловый спирт. После сочетания соединения формулы (25) с подходящим изохинолинаминовым соединением формулы (4) в присутствии подходящих фосфиновых лигандов, основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (I-h). Подходящее основание, используемое в указанной реакции, может представлять собой ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д., и подходящие дифосфиновые лиганды, такие как Xantphos. Подходящий катализатор, используемый в указанной реакции, может представлять собой триацетат палладия. Реакция сочетания может проводиться в подходящем полярном растворителе или его смеси. Подходящий полярный растворитель может быть выбран из 1,4-диоксана, DMSO, воды и их комбинации.

Общий подход к получению соединений формул (I-i) (где  $R^4$  представляет собой водород, галоген $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-8}$ алкил $C_{1-8}$ алкокси или 3-15-членный гетероциклил;  $R^6$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил, дейтерированный  $C_{1-8}$ алкил или галоген $C_{1-8}$ алкил, и значение  $R^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 7.

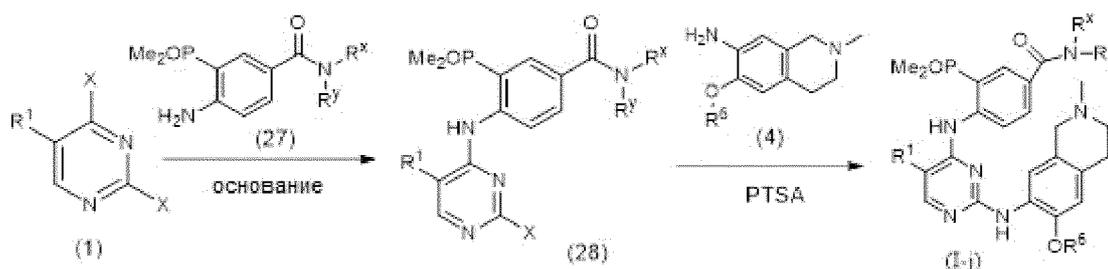
## Схема синтеза 7



О-алкилированием соединения формулы (9) подходящим алкилирующим реагентом формулы (26) в присутствии основания, такого как *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрид натрия, карбонат цезия, в растворителе, таком как DMF, получают соединение формулы (I-i).

Общий подход к получению соединений формул (I-j) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1</sub>-алкил или галогенC<sub>1</sub>-алкил; R<sup>x</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил; R<sup>y</sup> представляет собой галогенC<sub>1</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 8.

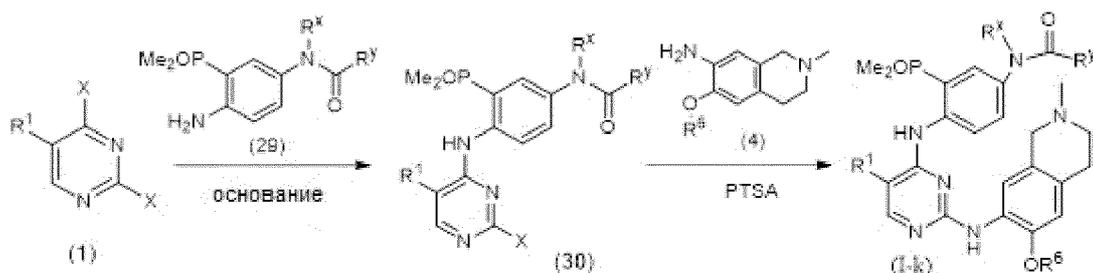
## Схема синтеза 8



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (27) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (28). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как диметилформамид, изопропиловый спирт. В герметизированной пробирке при высокой температуре соединение формулы (28) сочетают с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) (где R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub> или -CHF<sub>2</sub>) в присутствии *пара*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, получают соединение формулы (I-j).

Общий подход к получению соединений формул (I-k) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1</sub>-алкил или галогенC<sub>1</sub>-алкил; R<sup>x</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил; R<sup>y</sup> представляет собой галогенC<sub>1</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 9.

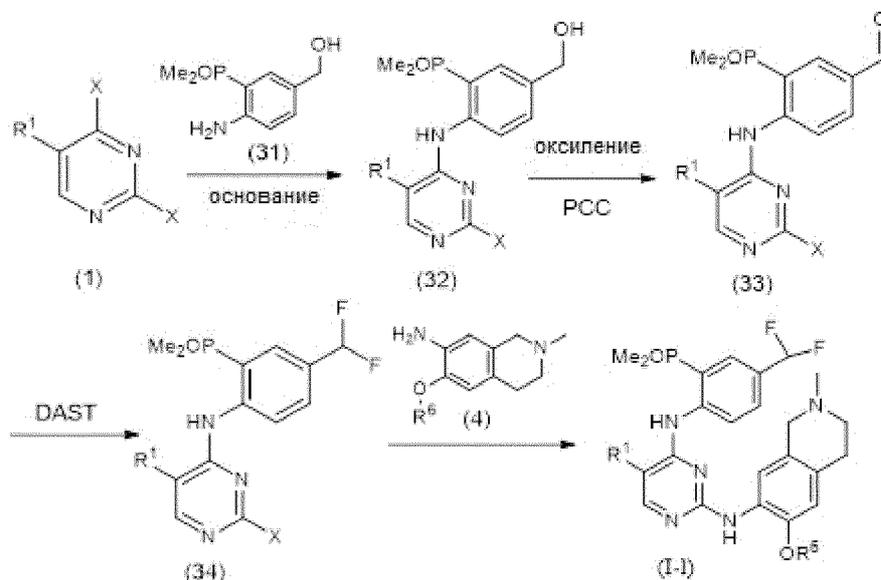
## Схема синтеза 9



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (29) в присутствии подходящего основания и катализатора получают соединение формулы (30). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как диметилформамид, изопропиловый спирт. В герметизированной пробирке при высокой температуре соединение формулы (30) сочетают с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (I-k).

Общий подход к получению соединений формул (I-1) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1</sub>-алкил или галогенC<sub>1</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 10.

## Схема синтеза 10

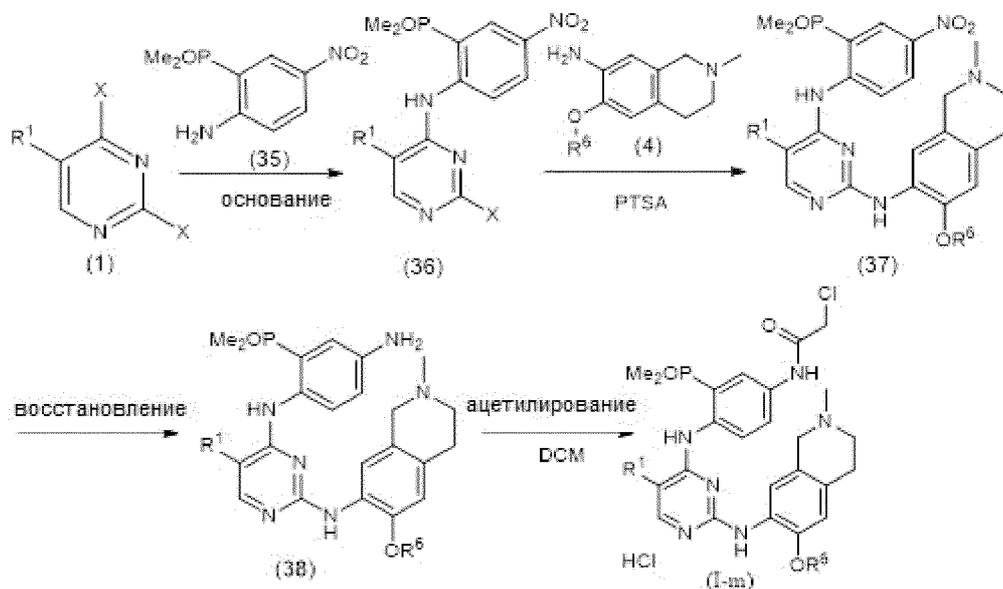


Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (31) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (32). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как

диметилформамид, изопропиловый спирт. Окислением соединения формулы (32) с использованием PCC в качестве окислителя и растворителя, такого как дихлорметан, этилендихлорид, получают альдегидное соединение формулы (33). Фторированием соединения формулы (33) с использованием DAST в качестве фторирующего агента в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, получают соединение формулы (34). После сочетания соединения формулы (34) с изохинолин-замещенным соединением формулы (4), замещенным соответствующим образом, в присутствии подходящих фосфиновых лигандов, основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (I-1). Подходящее основание, используемое в указанной реакции, может представлять собой ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д., и подходящие дифосфиновые лиганды, такие как Xantphos. Подходящий катализатор, используемый в указанной реакции, может представлять собой трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), ацетат палладия.

Общий подход к получению соединений формул (I-m) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1</sub>-алкил или галогенC<sub>1</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 11.

Схема синтеза 11

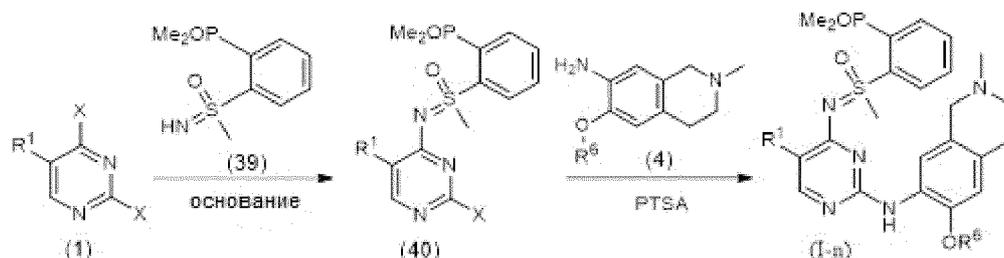


Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) аминофенилфосфиноксидом формулы (35) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (36). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия, гидрид натрия, диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как диметилформамид, изопропиловый спирт. В герметизированной пробирке при высокой температуре соединение формулы (36) сочетают с изохинолиновым соединением

формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (37), в котором затем восстанавливают нитрогруппу, а затем N-ацилируют с получением соединения формулы (I-m).

Общий подход к получению соединений формул (I-n) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1-8</sub>-алкил или галогенC<sub>1-8</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 12

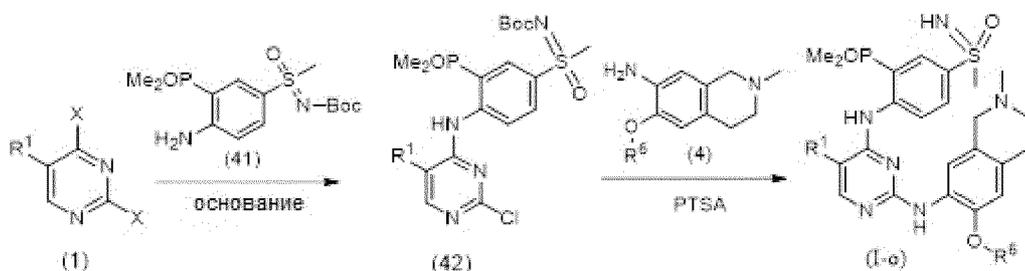
Схема синтеза 12



Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) сульфоксиминовым соединением формулы (39) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (40). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), карбонат цезия, карбонат натрия, с использованием подходящего растворителя, такого как диметилформамид, THF. В герметизированной пробирке при высокой температуре соединение формулы (40) сочетают с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (I-n).

Общий подход к получению соединений формул (I-o) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1-8</sub>-алкил или галогенC<sub>1-8</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 13.

Схема синтеза 13

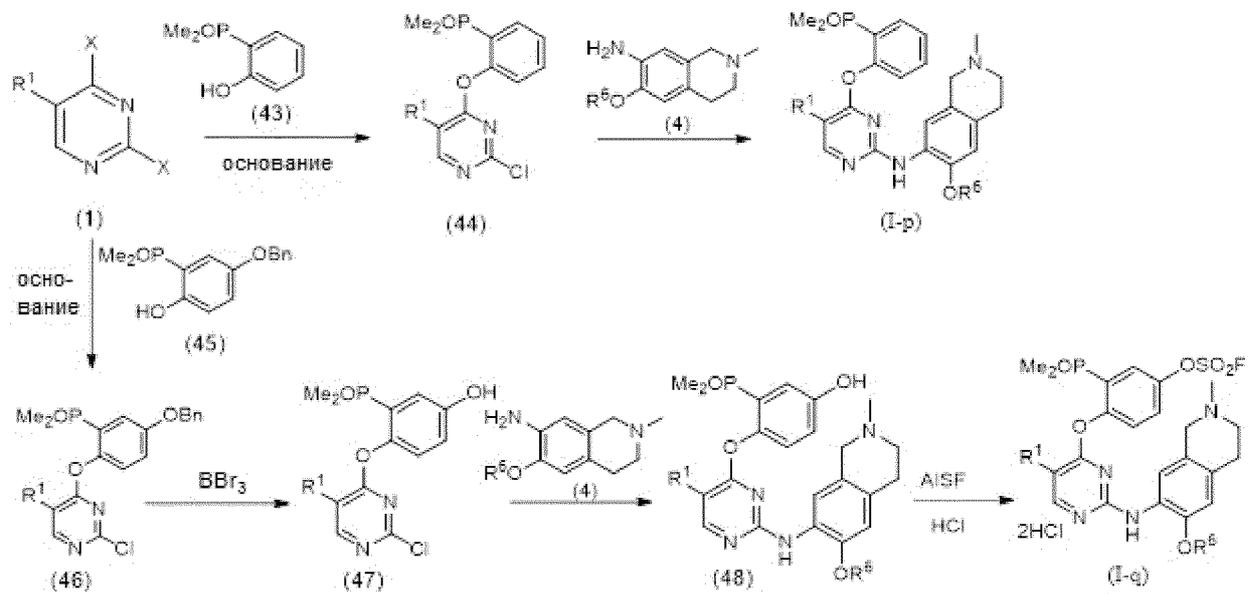


Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) соединением формулы (41) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (42). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), карбонат цезия, карбонат

натрия, диизопропилэтиламин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как диметилформамид, тетрагидрофуран. В герметизированной пробирке при высокой температуре соединение формулы (42) сочетают с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (I-o).

Общий подход к получению соединений формул (I-p) (где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-алкил, дейтерированный C<sub>1</sub>-алкил или галогенC<sub>1</sub>-алкил, и значение R<sup>1</sup> определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 14.

Схема синтеза 14



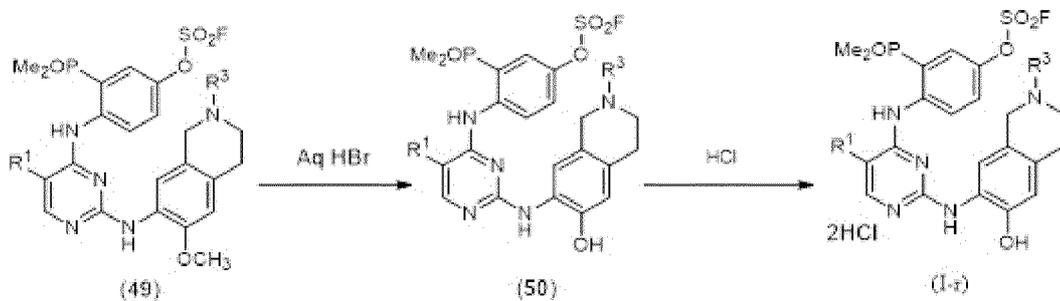
Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) (где X представляет собой галоген) соединением формулы (43) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (44). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), карбонат цезия, карбонат натрия, и подходящего растворителя, такого как диметилформамид, тетрагидрофуран. При высокой температуре соединение формулы (44) сочетают с замещенным изохинолиновым соединением формулы (4) в присутствии *para*-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора и растворителя, такого как изопропиловый спирт, с получением соединения формулы (I-p).

Реакцией замещения дигалогенпиримидина формулы (1) соединением формулы (45) в присутствии подходящего основания получают соединение формулы (46). Реакция сочетания может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия (60%), карбонат цезия, карбонат натрия, и с использованием растворителя, такого как диметилформамид, тетрагидрофуран. Дебензилированием соединения формулы (46) с

использованием  $\text{VBr}_3$  получают фенольное соединение формулы (47). После сочетания соединения формулы (47) с изохинолин-замещенным соединением формулы (4), замещенным соответствующим образом, в присутствии подходящих фосфиновых лигандов, основания, катализатора и растворителя получают соединение формулы (48). Подходящее основание, используемое в указанной реакции, может представлять собой ацетат калия, *трет*-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, карбонат цезия, и т. д., и подходящие дифосфиновые лиганды, такие как Xantphos. Подходящий катализатор, используемый в указанной реакции, может представлять собой трис(добензилиденацетон)дипалладий (0), ацетат палладия. Осуществляют взаимодействие соединения формулы (48) с AISF в качестве сульфотрирующего реагента в присутствии основания, такого как DBU, с получением фторсульфатного соединения, после обработки которого неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, получают соединение формулы (I-q).

Общий подход к получению соединений формул (I-r) (где  $\text{R}^3$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-8}$ -алкил, дейтерированный  $\text{C}_{1-8}$ -алкил, галоген $\text{C}_{1-8}$ -алкил или 3-15-членный гетероцикл, и значение  $\text{R}^1$  определено в общем описании) отображен на схеме синтеза 15.

Схема синтеза 15

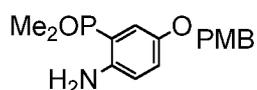


Реакцией деметилирования соединения формулы (49) в присутствии бромистоводородной кислоты при высокой температуре получают соединение формулы (50). Соединение формулы (50) обрабатывают неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, с получением соединения формулы (I-r).

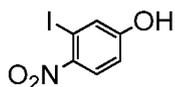
### Промежуточные соединения

Промежуточное соединение A1

(2-Амино-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)диметилфосфиноксид

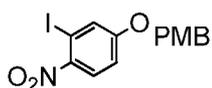


## Стадия 1: 3-Йод-4-нитрофенол



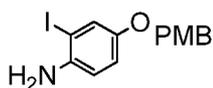
К перемешанному раствору 3-йодфенола (40,0 г, 180 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (200 мл), раствор дымящей  $\text{HNO}_3$  (8,4 мл, 100 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) добавляли при  $-10^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили введением в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали на колонке с силикагелем, полученное твердое вещество перемешивали в DCM в течение 1 ч и фильтровали. Полученное твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением 14 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,94 (d,  $J=9,2$  Гц 1H), 7,46 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=8,8$  Гц 1H), 11,07, (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) = 265,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 2-Йод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-нитробензол



К перемешанной суспензии 3-йод-4-нитрофенола (Промежуточное соединение со стадии 1) (15 г, 56,60 ммоль) и карбоната калия (8,60 г, 62,26 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) при к. т. добавляли 4-метоксибензилхлорид (9,75 г, 62,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 12 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,76 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,95 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,20 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 383 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 3: 2-Йод-4-((4-метоксибензил)окси)анилин



К перемешанной суспензии 2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)-1-нитробензола (12 г, 31,1 ммоль) и железного порошка (5,5 г, 95,5 ммоль) в изопропиловом спирте (200 мл) при к. т. добавляли хлорид аммония (16,7 г, 31,16 ммоль) и воду (20 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой Celite, и трижды экстрагировали фильтрат этилацетатом. Органический объем сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 10 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,75 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,69 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,81 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 355,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4: (2-Амино-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)диметилфосфиноксид

К дегазированному раствору 2-йод-4-((4-метоксибензил)окси)анилина (Промежуточное соединение со стадии 3) (10 г, 28,16 ммоль) и диметилфосфиноксида (3,3 г, 42,25 ммоль) в DMF (60 мл) при к. т. добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (9 г, 42,25 ммоль), Xantphos (0,814 г, 1,40 ммоль) и  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$  (1,9 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали солевым раствором. Органический объем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 10 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,66 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 3,75 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,52 -6,62 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 4H), 7,33 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Аналитические данные для Промежуточных продуктов, полученные в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 1.

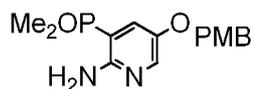
Таблица 1: Структура, химическое название и аналитические данные для Промежуточных соединений А2 – А6.

Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
Промежуточное соединение А2		(2-Амино-5-(бензилокси)фенил)диметилфосфиноксид: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,66 (d, $J=13,2$ Гц, 6H), 4,98 (s, 2H), 5,77 (br s, 2H), 6,62 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,94 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,29 – 7,35 (m, 5H).
Промежуточное соединение А3		(2-Амино-3-фтор-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)-диметилфосфиноксид: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,70 (d, $J=13,6$ Гц, 6H), 3,75 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 5,69 (brs, 2H), 6,73 (dd, $J=1,6$ Гц, 14,4 Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,00 (dd, $J=2,8$ Гц, 12,8 Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,8$ Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 324,10 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$
Промежуточное соединение А4		(2-Амино-5-((4-метоксибензил)окси)-3-метилфенил)-диметилфосфиноксид: $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,74 (d, $J=12,8$ Гц, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 5,15 (br s, 2H), 6,85 – 6,95 (m, 3H), 7,30 – 7,35 (m, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ) 320,10 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

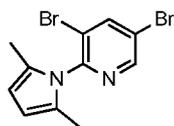
Промежуточное соединение №	Структура	Название и аналитические данные
Промежуточное соединение А5		(2-Амино-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-диметилфосфиноксид: $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 1,60 (d, $J=7$ Гц, 6H), 3,76 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,17 (br s, 2H), 6,20 – 6,30 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,03 – 7,15 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,8$ Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 306,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Промежуточное соединение А6		(2-Амино-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)-диметилфосфиноксид: $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 1,53 (d, $J=13,8$ Гц, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 5,77 (brs, 2H), 6,18-6,25 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,06 – 7,10 (m, 1H), 7,35 (d, $J=8,6$ Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 306,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Промежуточное соединение А7

(2-Амино-5-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)диметилфосфиноксид

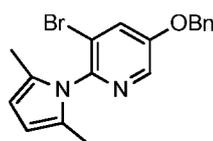


Стадия 1: 3,5-Дибром-2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)пиридин



Перемешанный раствор 2-амино-3,5-дибромпиридина (3 г, 11,90 ммоль) в толуоле (50 мл), ацетонилацетона (1,62 г, 14,28 ммоль), моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (45 мг, 0,238 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч в аппарате Дина-Старка. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,6 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,90 (s, 6H), 5,81 (s, 2H), 8,76 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,80 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 328,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

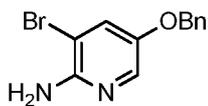
Стадия 2: 5-(Бензилокси)-3-бром-2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)пиридин



К перемешанному раствору бензилового спирта (1,87 г, 17,37 ммоль) в DMF (25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 60% гидрид натрия (695 мг, 17,37 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и добавляли 3,5-дибром-2-(2,5-

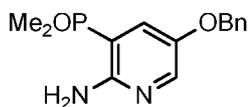
диметил-1Н-пиррол-1-ил)пиридин (4,41 г, 13,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и нагревали до 80-90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония, разбавляли водой и трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,6 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,88 (s, 6H), 5,28 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,37-7,52 (m, 5H), 8,08 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,41 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 357,1 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 3: 5-(Бензилокси)-3-бромпиридин-2-амин



К перемешанной суспензии 5-(бензилокси)-3-бром-2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)пиридина (2,6 г, 7,28 ммоль) и гидроксилamina гидрохлорида (10,12 г, 145 ммоль) в изопропиловом спирте (50 мл) добавляли триэтиламин (1,83 г, 18,2 ммоль) и воду (25 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением водного раствора бикарбоната натрия и трижды экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,05 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5,04 (s, 2H), 5,76 (brs, 2H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,60 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 279,1 (M+H)<sup>+</sup>

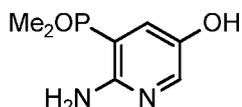
Стадия 4: (2-Амино-5-(бензилокси)пиридин-3-ил)диметилфосфиноксид



К дегазированному раствору 5-(бензилокси)-3-бромпиридин-2-амин (1,05 г, 3,76 ммоль) и диметилфосфиноксида (440 мг, 5,64 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,4 г, 11,28 ммоль), Xantphos (108 мг, 0,188 ммоль) и  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$  (126 мг, 0,188 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, фильтровали через слой Celite и промывали хлороформом. Объединенный фильтрат промывали солевым раствором. Органический слой фильтровали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 580 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,

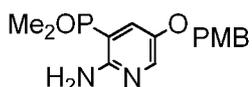
DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,67 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 5,05 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,33-7,47 (m, 6H), 7,91 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 277,1 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 5: (2-Амино-5-гидроксипиридин-3-ил)диметилфосфиноксид



К перемешанной суспензии (2-амино-5-(бензилокси)пиридин-3-ил)диметилфосфиноксида (1,5 г, 8,06 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%, 1,5 г), и подвергали гидрированию при давлении водорода 50 фунт./кв. дюйм в смесительном аппарате Парра в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали метанолом. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 760 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 6,11 (s, 2H), 7,11 (s,  $J=14$  Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 187,2 (M+H)<sup>+</sup>

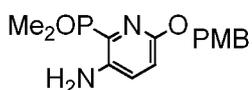
Стадия 6: (2-Амино-5-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)диметилфосфиноксид



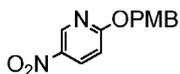
К перемешанному раствору (2-амино-5-гидроксипиридин-3-ил)диметилфосфиноксида (760 мг, 4,08 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид калия (571 мг, 5,1 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 4-метоксибензилхлорид (735 мг, 4,69 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония, разбавляли водой и трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 800 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,67 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 3,75 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,42 (brs, 2H), 6,93 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,88 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 307,2 (M+H)<sup>+</sup>

Промежуточное соединение A8

(3-Амино-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксид

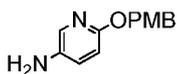


## Стадия 1: 2-((4-Метоксибензил)окси)-5-нитропиридин



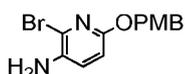
К перемешанной суспензии 60% NaH (680 мг, 28,4 ммоль) в THF при 0°C добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (3,0 г, 18,93 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. К этой смеси добавляли 4-метоксибензиловый спирт (3,29 г, 28,4 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный тем самым остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 3,22 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,76 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,50 (dd, J=2,8 Гц, J=9,2 Гц, 1H), 9,12 (d, J=2,4 Гц, 1H)

## Стадия 2: 6-((4-Метоксибензил)окси)пиридин-3-амин



К перемешанной суспензии 2-((4-метоксибензил)окси)-5-нитропиридина (3,0 г, 11,53 ммоль) и железного порошка (3,22 г, 57,64 ммоль) в изопропиловом спирте (120 мл) добавляли хлорид аммония (6,16 г, 115,3 ммоль) и воду (30 мл), и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Полученный фильтрат экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,02 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,75 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (dd, J=2,8 Гц, J=8,8 Гц 1H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, J=2,8 Гц, 1H); ESI-MS (*m/z*) 231,1 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадия 3: 2-Бром-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-амин



К перемешанному раствору 6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-амина (1,5 г, 6,51 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) при 0°C порциями добавляли NBS (1,16 г, 6,51 ммоль), и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,4 г целевого продукта.

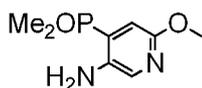
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,75 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,67 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J=2,0$  Гц,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,18 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 310,9 ( $\text{M}+2\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4: (3-Амино-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксид

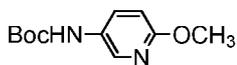
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 2-бром-6-((4-метоксибензил)окси)пиридин-3-амина (100 мг, 0,323 ммоль) с диметилфосфиноксидом (38 мг, 0,485 ммоль),  $\text{CuI}$  (7 мг, 0,032 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (206 мг, 0,97 ммоль), Xantphos (9,3 г, 0,016 ммоль) и  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$  (11 мг, 0,016 ммоль) в DMF (5 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения А1, с получением 44 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,62 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,74 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,10 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,33 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 307,10 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Промежуточное соединение А9

(5-Амино-2-метоксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксид

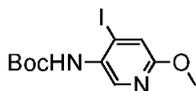


Стадия 1: *tert*-Бутил-(6-метоксипиридин-3-ил)карбамат



К перемешанному раствору 6-метоксипиридин-3-амина (3 г, 24,17 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Вос-ангидрид (7,37 г, 33,84 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4,5 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,53 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,73 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 225,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

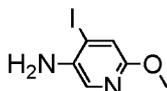
Стадия 2: *tert*-Бутил-(4-йод-6-метоксипиридин-3-ил)карбамат



К перемешанному раствору *tert*-бутил-(6-метоксипиридин-3-ил)карбамата (4,0 г, 17,85 ммоль) в THF (110 мл) при к. т. добавляли тетраметилэтилендиамин (8,93 мл, 55,35 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C, в течение 15 мин по каплям добавляли *n*-BuLi (38 мл, 60,69 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. Смесь медленно нагревали до -20°C и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C

и добавляли раствор йода (4,53 г, 17,85 ммоль) в THF (40 мл). Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54 (s, 9H), 3,91(s, 3H), 6,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 351,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: 4-Йод-6-метоксипиридин-3-амин



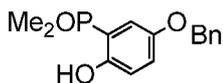
К перемешанному раствору *трет*-бутил-(4-йод-6-метоксипиридин-3-ил)карбамата (2,0 г, 5,71 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (10 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем выпаривали растворитель в условиях вакуума, подщелачивали добавлением раствора  $\text{NaHCO}_3$ , и экстрагировали продукт этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением 1,35 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,71(s, 3H), 4,84 (bs, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 250,1 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 4: (5-Амино-2-метоксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксид

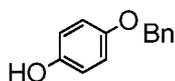
Указанное в заголовке промежуточное соединение получали путем осуществления взаимодействия 4-йод-6-метоксипиридин-3-амина (1,3 г, 5,2 ммоль) с диметилфосфиноксидом (609 мг, 7,8 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,6 г, 7,8 ммоль) и Xantphos (150 мг, 0,26 ммоль) в DMF (20 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения A1, с получением 608 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,71 (d, J=14 Гц, 6H), 3,74 (s, 3H), 5,64 (bs, 2H), 6,73 (d, J=14 Гц, 1H), 7,67 (d, J=6 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 201,1 (M+H)<sup>+</sup>

Промежуточное соединение A10

(5-(Бензилокси)-2-гидроксифенил)диметилфосфиноксид



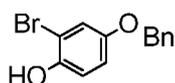
Стадия 1: 4-(Бензилокси)фенол



К перемешанному раствору гидрохинона (5 г, 45 ммоль) в ацетоне (45 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,45 г, 25 ммоль), а затем бензилоксибромид (2,97 мл, 25 ммоль), и

нагревали полученную реакционную смесь с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,6 г продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,98 (s, 2H), 6,68 - 6,65 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 5H), 8,93 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 201,2 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: 4-(Бензилокси)-2-бромфенол



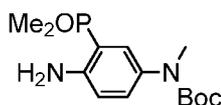
К перемешанному раствору 4-(бензилокси)фенола (2,35 г, 11 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (50 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (947 мг, 11 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением раствора тиосульфата натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,15 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,98 (s, 2H); 6,86 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09 (d, J=2,8 Гц, 1H); 7,41-7,32 (m, 5H); ESI-MS (m/z) 281 (M+H) $^+$ .

Стадия 3: (5-(Бензилокси)-2-гидроксифенил)диметилфосфиноксид

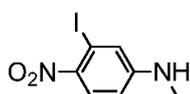
В герметизированной пробирке к дегазированному раствору 4-(бензилокси)-2-бромфенола (900 мг, 3,225 ммоль) и диметилфосфиноксида в DMF (14 мл) добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,02 г, 4,83 ммоль) и Xantphos (186 мг, 0,322 ммоль). Смесь снова дегазировали в течение 15 мин, и добавляли  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$  (49 мг, 0,322 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 201 мг продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,68 (d, J=14 Гц, 6H); 5,03 (s, 2H), 6,78- 6,82 (m, 1H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 7,20 -7,24 (m, 1H), 7,32 -75 (m, 5H), 10,30 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 277 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение A11

*трет*-Бутил[4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамат

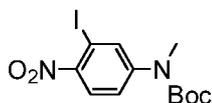


Стадия 1: 3-Йод-N-метил-4-нитроанилин



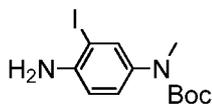
К перемешанному раствору 4-фтор-2-йод-1-нитробензола (4,5 г, 10,86 ммоль) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли метиламина гидрохлорид (1,5 г, 21,9 ммоль) и карбонат калия (3 г, 21,9 ммоль), и нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали хлороформом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,7 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 2,75 (d,  $J=4,8$  Гц, 3H), 6,62 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,24 (brs, 1H), 7,96 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 279,12 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Стадия 2: *трет*-Бутил(3-йод-4-нитрофенил)(метил)карбамат



К перемешанному раствору 3-йод-N-метил-4-нитроанилина (1,7 г, 6,115 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C добавляли 60% гидрид натрия (293 мг, 7,33 ммоль), и перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. По каплям добавляли Вос-ангидрид, и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водн. хлорида аммония, разбавляли водой и трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,4 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 3,24 (s, 3H), 7,54 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Стадия 3: *трет*-Бутил(4-амино-3-йодфенил)(метил)карбамат



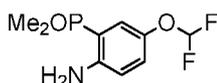
К перемешанной суспензии *трет*-бутил(3-йод-4-нитрофенил)(метил)карбамата (1,4 г, 5,64 ммоль) и железного порошка (1,9 г, 33,84 ммоль) в изопропиловом спирте (25 мл) добавляли хлорид аммония (1,5 г, 28,2 ммоль) и воду (8 мл), и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой Celite, и трижды экстрагировали полученный фильтрат этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 950 мг целевого продукта. ESI-MS ( $m/z$ ) 348,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 4: *трет*-Бутил[4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамат

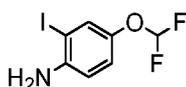
К дегазированному раствору *трет*-бутил(4-амино-3-йодфенил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение 4) (950 мг, 2,73 ммоль) и диметилфосфиноксида (320 мг, 4,10 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли  $K_3PO_4$  (870 мг, 4,10 ммоль), Xantphos (0,78 г, 0,136 ммоль) и  $[Pd(OAc)_2]_3$  (180 мг, 0,273 ммоль), и перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат промывали солевым раствором. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 690 мг целевого продукта.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,36 (s, 9H), 1,65 (d, J=13,2 Гц, 6H), 3,08 (s, 3H), 6,14 (brs, 2H), 6,59-6,62 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 299,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Промежуточное соединение A12

## (2-Амино-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксид



## Стадия 1: 4-(Дифторметокси)-2-йоданилин



К перемешанному раствору 4-дифторметоксианилина (1,0 г, 6,28 ммоль) в уксусной кислоте (21 мл) при 65°C по каплям добавляли однохлористый йод (1,07 г, 6,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, нейтрализовывали добавлением водного раствора  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали собранные неочищенные продукты методом колоночной хроматографии (25-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением 800 мг целевого продукта.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  5,22 (brs, 2H), 6,76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J=2,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,00 (t, J=74,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,0 Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 286,1(M+H)<sup>+</sup>.

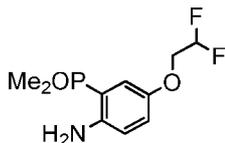
## Стадия 2: (2-Амино-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксид

К перемешанному раствору 4-дифторметокси-2-йоданилина (200 мг, 0,70 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли диметилфосфиноксид (82 мг, 1,05 ммоль) и фосфат калия (223 мг, 1,05 ммоль), а затем Xantphos (4 мг, 0,0070 ммоль) и тример ацетата палладия (47 мг, 0,070 ммоль) в атмосфере азота при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение

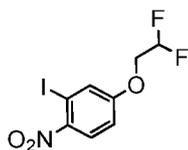
12 ч. Реакционную смесь охлаждали при к. т., фильтровали через слой Celite, промывали этилацетатом, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением 130 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 6,16 (br s, 2H), 6,68 (dd,  $J=4,4$  &  $8,8$  Гц, 1H), 6,99 (t,  $J=74,8$  Гц, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 236 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение A13

(2-Амино-5-(2,2-дифторэтокси)фенил)диметилфосфиноксид

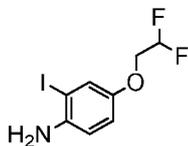


Стадия 1: 4-(2,2-Дифторэтокси)-2-йод-1-нитробензол



К перемешанному раствору 3-йод-4-нитрофенола (0,3 г, 1,13 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (0,470 г, 3,96 ммоль), а затем 2-йод-1,1-дифторэтан (0,434 г, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали собранные неочищенные продукты методом колоночной хроматографии с получением 300 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4,47- 4,52 (m, 2H), 6,42 (tt,  $J=6,8$  Гц, 54 Гц, 1H), 7,22 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 328 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(2,2-Дифторэтокси)-2-йоданилин



К перемешанному 4-(2,2-дифторэтокси)-2-йод-1-нитробензолу (Промежуточное соединение со стадии 1) (0,3 г, 0,91 ммоль) в IPA (5 мл) при к. т. добавляли железо (0,161 г, 2,74 ммоль) и водный раствор хлорида аммония (0,492 г, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь фильтровали через Celite, фильтрат сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 250 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,30-

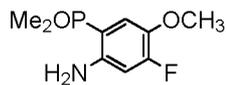
3,41 (m, 2H), 5,38 (tt, J=3,6 Гц, 53,6 Гц, 1H), 6,00- 6,15 (m, 2H), 6,52 (t, J=2,4 Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 299 (M)<sup>+</sup>.

Стадия 3: (2-Амино-5-(2,2-дифторэтокси)фенил)диметилфосфиноксид

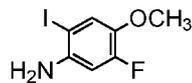
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 4-(2,2-дифторэтокси)-2-йоданилина (250 мг, 0,83 ммоль) с диметилфосфиноксидом (98 мг, 1,25 ммоль), ортофосфатом калия (266 мг, 1,25 ммоль), Xantphos (5 мг, 0,008 ммоль) и тримером ацетата палладия (56 мг, 0,083 ммоль) в DMF (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения А1, с получением 250 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,69 (d, J=13,2 Гц, 6H), 4,13- 4,24 (m, 2H), 5,85 (br s, 2H), 6,32 (tt, J=3,6 Гц, 54,8 Гц, 1H), 6,60- 6,67 (m, 1H), 6,83 - 6,95 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) = 249,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение А14

(2-Амино-4-фтор-5-метоксифенил)диметилфосфиноксид



Стадия 1: 5-фтор-2-йод-4-метоксианилин



К перемешанному раствору 3-фтор-4-метоксианилина (100 мг, 0,709 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли пиридиния йодхлорид (241,46 мг, 0,709 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и дополнительно промывали водой и соевым раствором. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 32 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,71 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,65 (d, J=13,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=9,2 Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 268 (M+H)<sup>+</sup>.

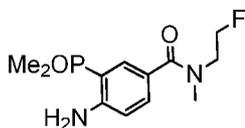
Стадия 2: (2-амино-4-фтор-5-метоксифенил)диметилфосфиноксид

В герметизированной пробирке 5-фтор-2-йод-4-метоксианилин (28 мг, 0,105 ммоль) и диметилфосфин (12,3 мг, 0,157 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), и продували смесь азотом в течение 30 мин. К смеси добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (44,5 мг, 0,209 ммоль), Xantphos (3 мг, 0,0052 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,35 мг, 0,0105 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный

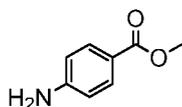
тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 11 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,67 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 3,73 (s, 3H), 6,01 (s, 2H), 6,51 (dd,  $J=4,4$  Гц, 14 Гц, 1H), 6,95 (dd,  $J=9,6$  Гц, 14 Гц, 1H), ESI-MS ( $m/z$ ) 218 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение A15

4-Амино-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамид

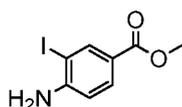


Стадия 1: Метил-4-аминобензоат



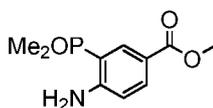
К перемешанному раствору 4-аминобензойной кислоты (250 мг, 1,655 ммоль) в метаноле (4 мл) при к. т. добавляли конц. серную кислоту. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и подщелачивали реакционную массу добавлением водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную массу фильтровали, полученный остаток промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 178 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,73 (s, 3H), 5,97(bs, 2H), 7,56 (dd,  $J=1,6$ , 6,8 Гц 2H), 7,63 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 152 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: Метил-4-амино-3-йодбензоат



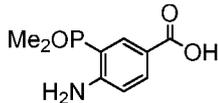
К перемешанному раствору метил-4-аминобензоата (100 мг, 0,662 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (148 мг, 0,662 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 5 мин. Смесь фильтровали, полученное твердое вещество промывали водой и сушили с получением 150 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,75 (s, 3H), 6,08 (bs, 2H), 6,77(d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,67 (dd,  $J=2,08$ . 4 Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 278,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: Метил-4-амино-3-(диметилфосфорил)бензоат



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия метил-4-амино-3-йодбензоата (800 мг, 2,87 ммоль) с диметилфосфиноксидом (338 мг, 4,31 ммоль), фосфатом калия (913 мг, 4,31 ммоль), Xanthros (17 мг, 0,278 ммоль) и тримером ацетата палладия (194 мг, 0,287 ммоль) в DMF (10 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения A1, с получением 605 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,72 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 3,76 (s, 3H), 6,67 - 6,71 (m, 1H), 6,98 (br s, 2H), 7,71-7,81 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 228,1(M+H) $^+$ .

Стадия 4: 4-Амино-3-(диметилфосфорил)бензойная кислота



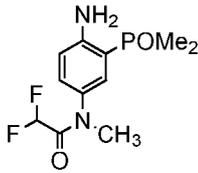
К перемешанному раствору метил-4-амино-3-(диметилфосфорил)бензоата (900 мг, 3,96 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид калия (333 мг, 5,94 ммоль) и воду (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Реакционную массу подкисляли добавлением 1н HCl. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали водой а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 450 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,71 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 6,66 - 6,69 (m, 2H), 6,90 (br s, 2H), 7,70 -7,79 (m, 2H), 12,32 (br s, 1H), ESI-MS ( $m/z$ ) 214,1(M+H) $^+$ .

Стадия 5: 4-Амино-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамид

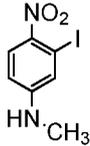
К перемешанному раствору 4-амино-3-(диметилфосфорил)бензойной кислоты (350 мг, 1,64 ммоль) и 2-фтор-N-метилэтанамин гидрохлорида (186 мг, 1,64 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) добавляли EDCI·HCl (470 мг, 2,46 ммоль), НОВТ (222 мг, 1,643 ммоль), а затем N-метилморфолин (0,548 мл, 4,929 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 415 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,69 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,55 -3,68 (m, 2H), 4,55 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,67 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,56 (br s, 2H), 6,66 -6,67 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 273,1(M+H) $^+$ .

## Промежуточное соединение A16

N-(4-Амино-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид



Стадия 1: 3-Иод-N-метил-4-нитроанилин



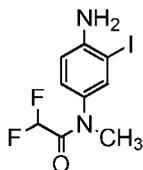
К перемешанному раствору 4-фтор-2-йод-1-нитробензола (150 мг, 0,563 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (311 мг, 2,25 ммоль) и метиламина гидрохлорид (91 мг, 1,126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4-5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили добавлением воды. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 85 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,97 (s, 3H), 6,55 (dd,  $J=2,4, 9,2$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,03 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H).

Стадия 2: 2,2-Дифтор-N-(3-йод-4-нитрофенил)-N-метилацетамид



К перемешанному раствору 3-йод-N-метил-4-нитроанилина (400 мг, 1,44 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли TEA (436 мг, 4,32 ммоль) и дифторуксусный ангидрид (376 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч и гасили добавлением воды. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3,34 (s, 3H), 6,27-6,44 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,21 (br s, 1H).

## Стадия 3: N-(4-Амино-3-йодфенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид



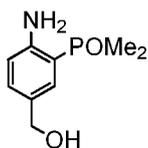
К перемешанному раствору 2,2-дифтор-N-(3-йод-4-нитрофенил)-N-метилацетамида (300 мг, 0,845 ммоль) в смеси IPA/H<sub>2</sub>O (6 мл/2 мл) добавляли железный порошок (147 мг, 2,55 ммоль) и хлорид аммония (447 мг, 8,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и промывали этилацетатом. Полученный фильтрат концентрировали и нейтрализовывали добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub>. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 255 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,13 (s, 3H), 5,52 (br s, 2H), 6,09 (t, J=53,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,59 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 326,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 4: N-(4-Амино-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид

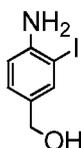
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия N-(4-амино-3-йодфенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамида (250 мг, 0,769 ммоль) с диметилфосфиноксидом (89 мг, 1,153 ммоль), тримером диацетат палладия (51 мг, 0,0769 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (244 мг, 1,153 ммоль) и Xantphos (4,4 мг, 0,00769 ммоль) в DMF (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения A1, с получением 200 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,67 (d, J=13,2 Гц, 6H), 3,15 (s, 3H), 6,08 (t, J=52,8 Гц, 1H), 6,45 (br s, 2H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 7,15 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=2,4, 14 Гц, 1H); ESI-MS (*m/z*) 277 (M+H)<sup>+</sup>.

## Промежуточное соединение A17

## (2-Амино-5-(гидроксиметил)фенил)диметилфосфиноксид



## Стадия 1: (4-Амино-3-йодфенил)метанол



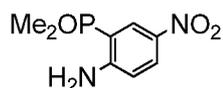
К перемешанному раствору (4-аминофенил)метанола (2,0 г, 16,26 ммоль) в метаноле (12 мл) добавляли водный раствор карбоната кальция (2,43 г, 24,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10-15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли ICl (0,8 мл, 16,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром и гасили добавлением воды. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,3 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4,27 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,95 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 5,10 (br s, 2H), 6,70 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,00 -7,05 (m, 1H), 7,49 (s, 1H).

#### Стадия 2: (2-Амино-5-(гидроксиметил)фенил)диметилфосфиноксид

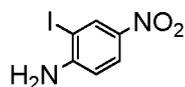
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (4-амино-3-йодфенил)метанола (1,00 г, 4,016 ммоль) с диметилфосфиноксидом (409 мг, 6,024 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,28 г, 1,153 ммоль), Xantphos (116 мг, 0,200 ммоль), тримером диацетата палладия (270 мг, 0,4016 ммоль) в DMF (5 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения A1, с получением 790 мг продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,66 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 4,30 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,91 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 6,60 - 6,63 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,14 (s, 1H).

#### Промежуточное соединение A18

#### (2-Амино-5-нитрофенил)диметилфосфиноксид



#### Стадия 1: 2-Йод-4-нитроанилин



К перемешанному раствору 4-нитроанилина (5 г, 36,23 ммоль) в ацетонитриле добавляли N-йодсукцинимид (9 г, 39,85 ммоль), а затем по каплям добавляли хлорид TMS (460 мкл, 3,623 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, и промывали объединенные органические экстракты водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 9,1 г целевого

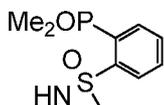
продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6,76 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,4 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,73 (brs, 2H), ESI-MS ( $m/z$ ) 264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: (2-Амино-5-нитрофенил)диметилфосфиноксид

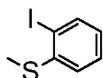
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия 2-йод-4-нитроанилина (2 г, 7,604 ммоль) с диметилфосфиноксидом (890 мг, 11,406 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,4 г, 11,406 ммоль), Xantphos (219 мг, 0,380 ммоль) и тримером ацетата палладия (511 мг, 0,760 ммоль) в DMF согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения А1, с получением 1,1 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,77 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H); 6,73 -6,77 (m, 1H), 7,59 (br s, 2H), 8,01 - 8,05(m, 1H),  $\delta$  8,14 -8,20 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 215( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение А19

Диметил(2-(S-метилсульфонимидоил)фенил)фосфиноксид

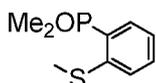


Стадия 1: (2-Йодфенил)(метил)сульфан



К охлажденному раствору 2-(метилтио)анилина (1 г, 7,18 ммоль) в 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  по каплям добавляли 3 мл водн. раствора  $\text{NaNO}_2$  (545 мг, 7,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0-10^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем добавляли к реакционной смеси 3 мл водн. раствора KI (2,1 г, 12,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н HCl, а затем водой. Органический слой разделяли, концентрировали, и очищали полученный тем самым остаток методом флэш-хроматографии с получением 1 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,46 (s, 3H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,40 -7,45 (m, 1H), 7,79 -7,82 (m, 1H).

Стадия 2: Диметил(2-(метилтио)фенил)фосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-йодфенил)(метил)сульфана (500 мг, 2 ммоль) с диметилфосфиноксидом (234 мг, 1,5 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (636 мг, 1,5 ммоль), Xanthphos (58 мг, 0,1 ммоль) и тримером ацетата палладия (138 мг, 0,2 ммоль) в DMF (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 4 получения Промежуточного соединения А1, с получением 325 мг целевого продукта.  $^1\text{H-}$

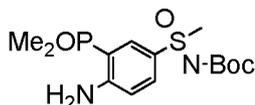
ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,77 d,  $J=13,6$  Гц, 6 H), 2,55 (s, 3H), 7,31 -7,36 (m, 1H), 7,46 – 7,58 (m, 2H), 7,80 -7,86 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 201 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: Диметил(2-(S-метилсульфонимидоил)фенил)фосфиноксид

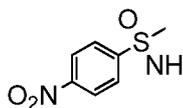
К перемешанному раствору диметил(2-(метилтио)фенил)фосфиноксида (300 мг, 1,5 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли карбонат аммония (720 мг, 2,25 ммоль) и йодбензола диацетат (1,1 г, 3,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали полученный остаток методом флэш-хроматографии с получением 245 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,84-1,92 (m, 6 H), 3,36 (s, 3H), 4,50 (br s, 1H), 7,75 – 7,80 (m, 2H), 7,95 - 8,01 (m, 1H), 8,17 - 8,21 (m, 1H).

Промежуточное соединение A20

*трет*-Бутил-((4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамат

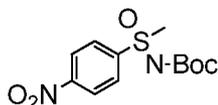


Стадия 1: 1-(S-Метилсульфонимидоил)-4-нитробензол



К перемешанному раствору 4-нитротииоанизола (500 мг, 2,95 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли карбонат аммония (5,6 г, 4,43 ммоль), йодбензоладиацетат (9,15 г, 6,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии с получением 521 мг целевого продукта; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,17 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 8,42 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 201 (M+H)<sup>+</sup>.

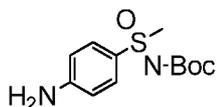
Стадия 2: *трет*-Бутил-(метил(4-нитрофенил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамат



К перемешанному раствору KOtBu (73 мг, 0,65 ммоль) в THF (8,0 мл) при 0°C добавляли 1-(S-метилсульфонимидоил)-4-нитробензол (100 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин, а затем добавляли Вос-ангидрид (218 мг, 1,0 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, и очищали полученный остаток методом

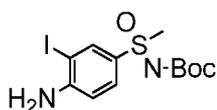
колоночной хроматографии с получением 122 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,24 (s, 9H) 3,50 (s, 3H), 8,20 -8,23 (m, 2H), 8,48 – 8,50 (m, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 301 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: *трет*-Бутил-((4-аминофенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамат



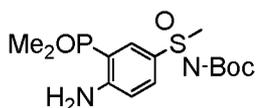
К перемешанному раствору *трет*-бутил-(метил(4-нитрофенил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамата (650 мг) в MeOH (25 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч в атмосфере водорода (баллон под давлением). Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали полученный фильтрат с получением 563 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,29 (s, 9H) 3,25 (s, 3H), 6,16 (s, 2H), 6,67 (d,  $J=8,8$ , 2H), 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ESI-MS ( $m/z$ ) 271 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4: *трет*-Бутил-((4-амино-3-йодфенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-карбамат



К раствору *трет*-бутил-((4-аминофенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден) (100 мг, 0,369 ммоль) в этаноле (4,0 мл) добавляли смесь сульфата серебра (115 мг, 0,369 ммоль) и йода (94 мг, 0,369 ммоль) Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали, и концентрировали фильтрат. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 67 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,28 (s, 9H), 3,34(s, 3H), 6,252 (s, 2H), 6,83 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,56 (dd,  $J=2,0$  Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=2$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 5: *трет*-Бутил-((4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамат

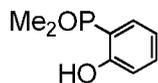


Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия диметилфосфинооксида (15 мг, 0,189 ммоль), *трет*-бутил-((4-амино-3-йодфенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамата (50 мг, 0,126 ммоль) в DMF (1 мл), Хантphos (7 мг, 0,012 ммоль), фосфата калия (40 мг, 0,189 ммоль), тримера ацетат палладия (9,0 мг, 0,012 ммоль) в DMF) согласно методике, описанной на стадии 4

получения Промежуточного соединения А1, с получением 27 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,27 (s, 9H), 1,70 -1,74 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 6,80 (dd,  $J=4,0$ , 8,8 Гц, 1H), 7,61 (dd,  $J=2,0$ , 8,8 Гц, 1H), 7,68 (dd,  $J=2,40$ , 14,0 Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 347 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение А21

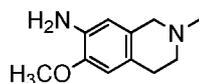
(2-Гидроксифенил)диметилфосфиноксид



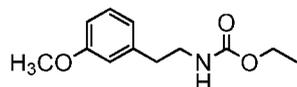
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия диметилфосфиноксида (106 мг, 1,36 ммоль), 2-йодфенола (200 мг, 0,909 ммоль), Xantphos (53 мг, 0,09 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (289 мг, 1,36 ммоль), тримера ацетат палладия (61 мг, 0,09 ммоль) в DMF (3 мл) как на стадии 4 получения Промежуточного соединения А1 с получением 75 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,68 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 10,73 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 171 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение В1

6-Метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

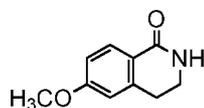


Стадия 1: Этил-3-метоксифенэтилкарбамат



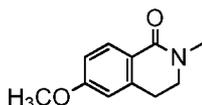
К перемешанному раствору 2-(3-метоксифенил)этиламин (50 г, 330,6 ммоль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C добавляли этилхлороформиат (34,8 мл, 363,7 ммоль). Смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь подщелачивали добавлением водн.  $\text{NaHCO}_3$  и разбавляли водой. Водный слой трижды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 67,5 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,15 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H), 2,69 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 3,21-3,16 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,99 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 6,75-6,77 (m, 3H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 224,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 6-Метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



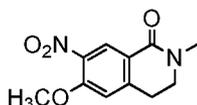
К перемешанному раствору этил-3-метоксифенэтилкарбамата (67 г, 300 ммоль) в полифосфоновой кислоте (80 г) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C, медленно подщелачивали водным раствором аммиака и хорошо перемешивали. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 26 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,88 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,34-3,36 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 177,08 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 3: 6-Метокси-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



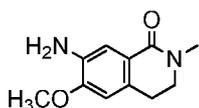
К раствору 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (33 г, 186,4 ммоль) в DMF (240 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс./масс., 11,18 г, 279,66 ммоль). К смеси добавляли метилйодид (52,95 г, 372,89 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель фильтровали, концентрировали, и очищали полученный тем самым остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 35 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,99 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,56 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,35 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,04 (t, J=6,8 Гц, 1H).

Стадия 4: 6-Метокси-2-метил-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



К охлажденной серной кислоте (100 мл) при -20°C по каплям медленно добавляли дымящую азотную кислоту (2,4 мл), и перемешивали в течение 20 мин при той же температуре. К реакционной смеси при -20°C порциями добавляли 6-метокси-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (10 г, 52,36 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 60 мин. Смесь гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворители в условиях пониженного давления. Остаток перемешивали в смеси диэтиловый эфир/этилацетат (1/1, 100 мл) в течение 16 ч. Полученное твердое вещество фильтровали с получением 9 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,02 (s, 3H), 3,06 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 237 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: 7-Амино-6-метокси-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он  
(Промежуточное соединение В1-а)



Раствор 6-метокси-2-метил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (9 г, 38,14 ммоль) в метаноле (200 мл) подвергали гидрированию при к. т. в течение 3 ч в присутствии 10% палладированного угля (3 г) при давлении водорода 50 фунт./кв. дюйм. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество растирали с *n*-пентаном и сушили в условиях вакуума с получением 7 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,83 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,46 (d,  $J=6,40$  Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,64 (br s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,27 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 207 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 6: 6-Метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

К перемешанному раствору 7-амино-6-метокси-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (7 г, 33,98 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C порциями добавляли алюмогидрид лития (3,2 г, 84,95 ммоль), и оставляли перемешиваться при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением ледяной воды и 15% водн. раствора гидроксида натрия. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3,5 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,28 (s, 3H), 2,48-2,51 (m, 2H), 2,65 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,49 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 193 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

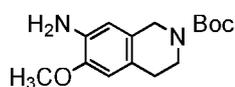
Химическая структура, название и аналитические данные для Промежуточных соединений, полученных согласно описанной выше методике, представлены ниже в Таблице 2.

Таблица 2: Структура, химическое название и аналитические данные для Промежуточных соединений В2 – В9.

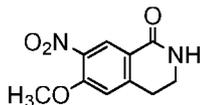
Промежуточное соединение №	Структура	Название согласно IUPAC и аналитические данные
Промежуточное соединение В2		6-Метокси-2-(метил- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 2,45 -2,50 (m, 2H), 2,65 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,27 (s, 2H) 3,70 (s, 3H), 4,45 (brs, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,49 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 196 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Промежуточное соединение №	Структура	Название согласно ИУПАК и аналитические данные
Промежуточное соединение В3		6-(Метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> )-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 2,29 (s, 3H), 2,45 -2,52 (m, 2H), 2,65 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 4,45 (brs, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,49 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 196,2 (M+H) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В4		6-(Метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> )-2-(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин: <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 2,48-2,50 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 3,25 – 3,26 (m, 2H), 4,45(brs, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,27(s, 1H); ESI-MS (m/z) 199,3 (M+H) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В5		2-(2,2-Дифторэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин: <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 2,65 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,74 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,85 (td, J=4,4 Гц, 15,6 Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,05 -6,35 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,50 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 243,1(M+H) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В6		6-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин: <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 2,64 - 2,68 (m, 2H), 2,82 - 2,85 (m, 2H), 3,24 - 3,40 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,71 (3, 3H), 4,49 (brs, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,51 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 261,1 (M+H) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В7		2-Этил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,40-2,42 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,48 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 207,3 (M+H) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В8		2-(2-Фторэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2,65-2,68 (m, 4H), 2,70 -2,71(m, 1H), 2,76-2,78 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4. 46 (bs, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 4,64-4,66 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,49 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 224,5 (M) <sup>+</sup>
Промежуточное соединение В9		6-Фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 2,28 (s, 3H), 2,48-2,51 (m, 2H), 2,61-2,64 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 4,85 (bs, 2H), 6,72 (d, J=12,4 Гц, 1H), 6,42(d, J=9,2 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 181 (M+H) <sup>+</sup>

## Промежуточное соединение В10

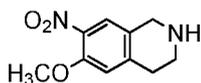
*трет*-Бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат

## Стадия 1: 6-Метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



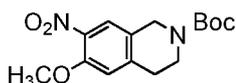
К охлажденной серной кислоте (256 мл) при  $-20^{\circ}\text{C}$  по каплям медленно добавляли дымящую азотную кислоту (6,65 мл), и перемешивали в течение 20 мин при той же температуре. К реакционной смеси при  $-20^{\circ}\text{C}$  добавляли 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (25,6 г, 52,36 ммоль), и перемешивали в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 18,05 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,02 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,39-3,43 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 8,09 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 222,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## Стадия 2: 6-Метокси-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К раствору 6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (18 г, 81,08 ммоль) в THF (250 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли боран-THF (1 M) (324 мл, 324 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь при  $0^{\circ}\text{C}$  обрабатывали 6N HCl (120 мл) и нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 60 мин. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного водн. раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, а затем солевым раствором. Раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 9,65 г целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,91 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,13 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 208,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадия 3: *трет*-Бутил-6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору 6-метокси-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (9,6 г, 46,15 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (9,7 мл, 69,22 ммоль), а затем ди-*трет*-бутилбикарбонат (11,06 г, 50,76 ммоль), и перемешивали смесь при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали хлороформом, и промывали объединенные органические экстракты

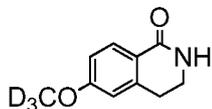
солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8,61 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 2,85 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,57 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 308,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4: *трет*-Бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

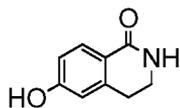
Перемешанный раствор *трет*-бутил-6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (6,0 г, 19,45 ммоль) в метаноле (120 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% палладированного угля (3 г) при давлении водорода 35 фунт./кв. дюйм и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Твердое вещество растирали с *n*-пентаном и сушили в условиях вакуума с получением 4,75 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 2,61 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,50 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,29 (brs, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,55 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 279,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение B11

6-(Метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



Стадия 1: 6-Гидрокси-3, 4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



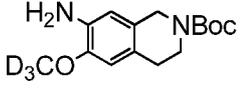
Перемешанный раствор 6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (10 г, 56,49 ммоль) в 47% водном НВг (150 мл) нагревали до 100°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали в условиях вакуума, полученный остаток подщелачивали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Полученное твердое вещество фильтровали через стеклокерамическую воронку, промывали водой и сушили в условиях пониженного давления с получением 6,01 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,79-2,81 (m, 2H), 3,29-3,31 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 7,61(bs, 1H), 7,67 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 9,99 (bs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 163,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 6-(Метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он

К перемешанному раствору 6-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (12,0 г, 73,61 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (11,2 г, 80,97 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Добавляли метил- $d_3$ -йодид (5,3 мл, 80,98 ммоль), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток перемешивали в диэтиловом эфире, фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 11,56 г целевого продукта.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2,86-2,89 (m, 2H), 3,34-3,65 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); ESI+MS ( $m/z$ ) 181,1(M+H) $^+$ .

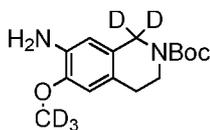
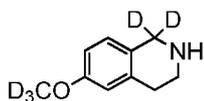
Аналитические данные для Промежуточного соединения, полученного в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 3.

Таблица 3: Структура, химическое название и аналитические данные для Промежуточного соединения В12.

Промежуточное соединение №	Структура	Химическое название и аналитические данные
Промежуточное соединение В12		<i>tert</i> -Бутил-7-амино-6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат; $^1H$ -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ 1,42 (s, 9H), 2,60-2,63 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,00 (bs, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,57 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 282,1 (M+H) $^+$

## Промежуточное соединение В13

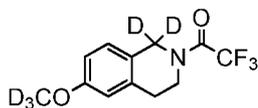
*tert*-Бутил-7-амино-6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат-1,1- $d_2$

Стадия 1: 6-(Метокси- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1,1- $d_2$ 

К перемешанной суспензии алюмодейтерида лития (465 мг, 11,11 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли 6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (500 мг, 2,77 ммоль), и нагревали до 120°C в течение 16 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь гасили медленным добавлением 5 мл воды, затем 0,5 мл 15% раствора NaOH и 1,5 мл воды, и перемешивали в течение 30 мин при к. т. Реакционную смесь разбавляли

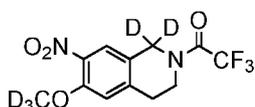
этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением 476 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,64 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 2,89 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 6,62 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,70- 6,80 (m, 1H), 6,9 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 169 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 2,2,2-Трифтор-1-(6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-1,1- $d_2$ )этанон



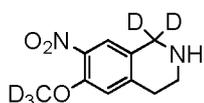
К перемешанному раствору 6-(метокси- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина-1,1- $d_2$  (600 мг, 3,64 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли пиридин (875 мкл, 10,843 ммоль), а затем TFAA (1,5 мл, 10,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 435 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,80- 2,95 (m, 2H), 3,70- 3,85 (m, 2H), 6,70- 6,85 (m, 2H), 7,15- 7,25 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 265,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: 2,2,2-Трифтор-1-(6-(метокси- $d_3$ )-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-1,1- $d_2$ )этан-1-он



К перемешанному раствору 2,2,2-трифтор-1-(6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-1,1- $d_2$ )этанона (700 мг, 2,64 ммоль) в TFA (12 мл) при 0°C по каплям добавляли 90% раствора  $\text{HNO}_3$  (203 мг, 2,905 ммоль) в TFA (3 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 372 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,95- 3,10 (m, 2H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

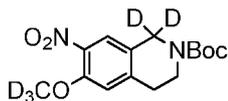
Стадия 4: 6-(Метокси- $d_3$ )-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1,1- $d_2$



К перемешанному раствору 2,2,2-трифтор-1-(6-(метокси- $d_3$ )-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-1,1- $d_2$ )этан-1-она (360 мг, 1,165 ммоль) в THF (7 мл)

добавляли раствор NaOH (79 мг, 1,98 ммоль) в воде (2 мл), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 257 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,70- 2,80 (m, 2H), 2,85 (brs, 1H), 2,90- 3,00 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,59 (s, 1H)

Стадия 5: *трет*-Бутил-6-(метокси- $d_3$ )-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат-1,1- $d_2$



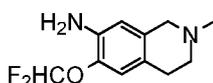
К перемешанному раствору 6-(метокси- $d_3$ )-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина-1,1- $d_2$  (250 мг, 1,173 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (404 мкл, 2,346 ммоль), а затем Вос-ангидрид (383 мг, 1,76 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 247 мг целевого соединения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H), 2,80- 2,95 (m, 2H), 3,50- 3,65 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

Стадия 6: *трет*-Бутил-7-амино-6-(метокси- $d_3$ )-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат-1,1- $d_2$

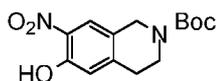
К перемешанному раствору *трет*-бутил-6-(метокси- $d_3$ )-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата-1,1- $d_2$  (240 мг, 0,766 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. добавляли Pd/C (10%, 100 мг). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч в атмосфере водорода (баллон под давлением). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и концентрировали полученный фильтрат в условиях пониженного давления с получением 195 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H), 2,6 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 3,40- 3,55 (m, 2H), 4,62 (brs, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,55 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 228,1 ( $M-55$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение B14

6-(Дифторметокси)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

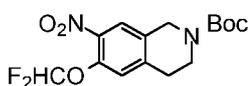


Стадия 1: *трет*-Бутил-6-гидрокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



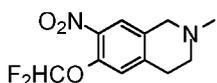
Перемешанный раствор *трет*-бутил-6-метокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1,2 г) в 47% водн. HBr (20 мл) нагревали до 120-130°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ол (1 г, 3,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли DIPEA (1,8 г, 14,52 ммоль), а затем ди-*трет*-бутилбикарбонат (801 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 700 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,42 (s, 9H), 2,50-2,51 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 2H), 4,46 (brs, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 295,42 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: *трет*-Бутил-6-(дифторметокси)-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору *трет*-бутил-6-гидрокси-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (25 мг, 0,0085 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 0°C добавляли водный KOH (95 мг, 1,7 ммоль), а затем при 0°C добавляли бромдифторметилдиэтилфосфат (45 мг, 0,170 ммоль), и перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при к. т. в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворители в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 19 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 2,87-2,90 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 4,57 (bs, 2H), 7,29 (t, J=72,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).

Стадия 3: 6-(Дифторметокси)-2-метил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору *трет*-бутил-6-(дифторметокси)-7-нитро-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (300 мг) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл), и

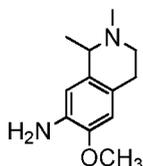
перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и нейтрализовывали добавлением нас.  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой трижды экстрагировали 10% DCM/MeOH. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный тем самым остаток переносили на следующую стадию. К перемешанному раствору 6-(дифторметокси)-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (250 мг, 1,024 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 37% раствор формальдегида (1 мл) и каплю уксусной кислоты, и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. К этой смеси при  $0^\circ\text{C}$  добавляли цианборгидрид натрия (244 мг, 4,096), и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь гасили добавлением нас.  $\text{NaHCO}_3$  и трижды экстрагировали 10% DCM/MeOH. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 130 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,52 (brs, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,28 (t,  $J=72$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 259,29 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 4: 6-(Дифторметокси)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

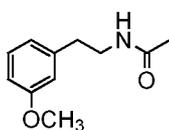
Перемешанный раствор 6-(дифторметокси)-2-метил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (130 мг, 0,503 ммоль) в смеси метанол/DCM (13 мл) подвергали гидрированию в присутствии палладированного угля (75 мг) в смесительном аппарате Парра при давлении водорода 50-60 фунт./кв. дюйм в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали полученный фильтрат в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество растирали с *n*-пентаном и сушили в условиях вакуума с получением 110 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,68 (s, 3H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 3,92 (bs, 2H), 4,38 (bs, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,82 (s, 1H) 7,00 (t,  $J=74,8$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 229,11( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение В15

6-Метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин



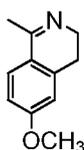
Стадия 1: N-(3-Метоксифенэтил)ацетамид



К перемешанному раствору 2-(3-метоксифенил)этанамина (5 г, 33 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли триэтиламин (14 мл, 99 ммоль), а затем

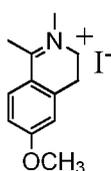
ацетилхлорид (3,53 мл, 49,60 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли с использованием 1н HCl и экстрагировали DCM. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 6,7 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,78 (s, 3H), 2,69 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,77-6,76(m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,91(bs, 1H); ESI-MS (m/z) 194,2 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 2: 6-Метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин



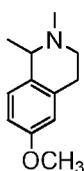
К перемешанному раствору N-(3-метоксифенэтил)ацетамида (4,0 г, 20,72 ммоль) в толуоле (80 мл) при 40°C по каплям добавляли POCl<sub>3</sub> (3,80 мл, 41,45 ммоль), и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением воды и промывали DCM. Водный слой подщелачивали добавлением 50% раствора NaOH и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель в условиях пониженного давления с получением 2,51 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,24 (s, 3H), 2,62 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,49 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,86 - 6,82 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 176,2 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 3: 6-Метокси-1,2-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-ия йодид



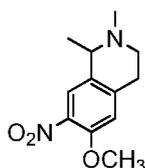
К перемешанному раствору 6-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолина (1,5 г, 8,56 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли метилйодид (0,590 мл, 9,41 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 2,3 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,75 (s, 3H), 3,13 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,99 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,07(d, J=9,6 Гц, 1H), ESI-MS (m/z) 190,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: 6-Метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору 6-метокси-1,2-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-ия йодида (1,0 г, 3,154 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C порциями медленно добавляли NaBH<sub>4</sub> (239 мг, 6,309 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворитель в условиях пониженного давления с получением 615 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (d, J=6,4 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 192,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: 6-Метокси-1,2-диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



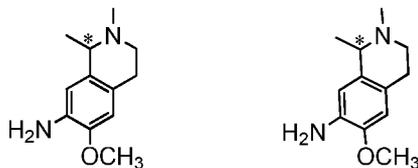
К перемешанному раствору 6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (600 мг, 3,14 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9 мл) при 0°C добавляли гуанидиннитрат (326 мг, 2,67 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 207 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,69-2,63 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), ESI-MS (m/z) 237,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6: 6-Метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

Перемешанный раствор 6-метокси-1,2-диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (220 мг, 0,932 ммоль) в метаноле (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через слой Celite. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 191 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 3,09-3,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,50 (brs, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,50 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 207,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Промежуточное соединение В15 (а-в)

6-Метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (изомер 1 и изомер 2)



В15-а (изомер 1)    В15-в (изомер 2)

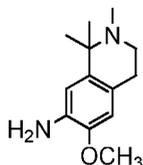
Рацемический метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (1,2 г) очищали методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) с использованием колонки (S,S)-Whelk-O1 (4,6×150 мм, 5 мкм) с 0,1% аммиаком в метаноле в качестве подвижной фазы (длина 210-400 нм) с получением изомер 1 (400 мг) и изомер 2 (325 мг).

В15-а (изомер 1):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,72 -2,78 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 2H), 3,15 -3,22 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,58 (brs, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,52 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 207,2 (M+H) $^+$

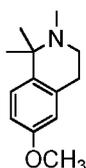
В15-в (изомер 2):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,76-2,78 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,58 (brs, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,52 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 207,2 (M+H) $^+$ .

## Промежуточное соединение В16

6-Метокси-1,1,2-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин



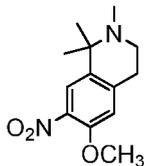
Стадия 1: 6-Метокси-1,1,2-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору 6-метокси-1,2-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-ия йодида (800 мг, 2,52 ммоль) в безводном THF (8 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  медленно добавляли метилмагнийбромид (1,5M раствор в THF) (239 мг, 6,309 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т., а затем перемешивали при к. т. в течение 2 суток. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 697 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,90-2,86 (m,

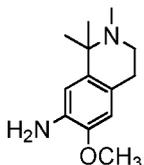
4H), 3,79 (s, 3H), 6,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=2,8 Гц, 8,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Гц, 1H); ESI-MS (m/z) 206,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: 6-Метокси-1,1,2-триметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору 6-метокси-1,1,2-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (550 мг, 2,68 ммоль) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 мл) при 0°C добавляли гуанидиннитрат (278 мг, 2,27 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 117 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42(s, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,74(s, 1H), 7,84 (s, 1H), ESI-MS (m/z) 251,2 (M+H)<sup>+</sup>.

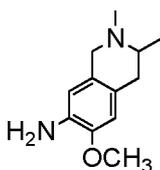
Стадия 3: 6-Метокси-1,1,2-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин



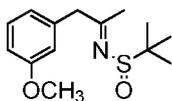
Перемешанный раствор 6-метокси-1,1,2-триметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (110 мг, 0,44 ммоль) в метаноле (5 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% Pd/C (20 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через слой Celite. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 79 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (d, J=14,8 Гц, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,80 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,91 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), ESI-MS (m/z) 221,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение В17

6-Метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

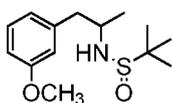


Стадия 1: (E)-N-(1-(3-Метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



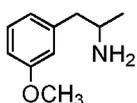
К перемешанному раствору 1-(3-метоксифенил)пропан-2-она (2,0 г, 12,18 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфонамида (2,2 г, 18,27 ммоль) в THF (50 мл) добавляли этюксид титана (IV) (6,4 мл, 30,45 ммоль), и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили добавлением воды. Органический слой разделяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3,26 г неочищенного целевого продукта. ESI-MS (m/z) 267,1 (M)<sup>+</sup>.

Стадия 2: (E)-N-(1-(3-Метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



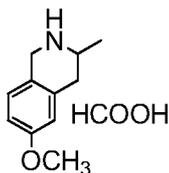
К перемешанному раствору (E)-N-(1-(3-метоксифенил)пропан-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,25 г, 12,17 ммоль) в THF (60 мл) добавляли боргидрид натрия (920 мг, 24,34 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением метанола и концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 3,27 г целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,03 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,97 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 270,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: 1-(3-Метоксифенил)пропан-2-амин



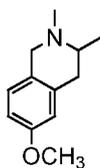
К перемешанному раствору N-(1-(3-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,26 г) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,97 г целевого продукта. ESI-MS (m/z) 166,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадия 4: 6-Метокси-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина формиат



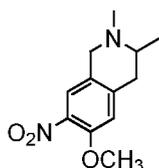
К перемешанному раствору 1-(3-метоксифенил)пропан-2-амина (1,96 г, 11,87 ммоль) в муравьиной кислоте (20 мл) добавляли формальдегид (4,8 мл, 59,39 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворитель упаривали в условиях вакуума, полученный остаток разбавляли метанолом (30 мл), по каплям добавляли ацетилхлорид (2 мл), и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Растворитель упаривали в условиях пониженного давления, и промывали полученный остаток этилацетатом и диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 1,64 г целевого продукта в виде формиата. ESI-MS ( $m/z$ ) 178,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## Стадия 5: 6-Метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору 6-метокси-3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина формиата (1,6 г, 8,37 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C добавляли формальдегид (4,8 мл), порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (1,1 г, 29,3 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, полученный остаток подщелачивали с использованием NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением 1,2 г целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (d, J=6 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,81-2,83 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 192,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

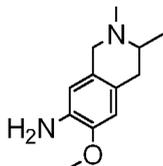
## Стадия 6: 6-Метокси-2,3-диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанному раствору 6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1 г, 5,23 ммоль) в TFA (10 мл) при -10°C добавляли конц. HNO<sub>3</sub> (0,218 мл), перемешивали в течение 30 мин и нагревали до к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили при 0°C добавлением 1н раствора NaOH и перемешивали в течение 5 мин. Полученное

твердое вещество фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 405 мг целевого соединения.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,06 (d,  $J=6$  Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56-2,61 (m, 2H), 2,88-2,94 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,69-3,72 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 237,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

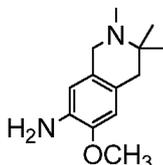
Стадия 7: 6-Метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин



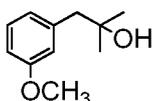
Перемешанный раствор 6-метокси-2,3-диметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (390 мг, 164 ммоль) в метаноле (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% Pd/C (180 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через слой Celite и промывали метанолом. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 305 мг целевого соединения.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,02 (d,  $J=6$  Гц, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,44 (brs, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,46 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 207,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Промежуточное соединение В18

6-Метокси-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин

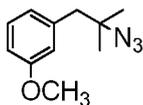


Стадия 1: 1-(3-Метоксифенил)-2-метилпропан-2-ол



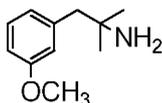
К перемешанной суспензии 1-(3-метоксифенил)пропан-2-она (9 г, 49 ммоль в безводном THF (100 мл) при 0°C добавляли 1,5 М метилмагнийбромид (100 мл, 143 ммоль), и перемешивали в течение 3 ч при той же температуре и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным хлоридом аммония, трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 5,10 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,26 (s, 6H), 2,77 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,79-6,84 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 181,26 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 1-(2-Азидо-2-метилпропил)-3-метоксибензол



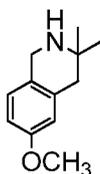
К перемешанной суспензии 1-(3-метоксифенил)-2-метилпропан-2-ола (5,0 г, 27,0 ммоль в безводном DCM (100 мл) при 0°C добавляли азид натрия (3,97 г, 61,11 ммоль) и TFA (11 мл, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали добавлением раствора бикарбоната натрия, трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,24 (s, 6H), 2,61 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,75-6,77 (m, 3H), 7,14-7,18 (m, 1H); ESI-MS (*m/z*) 206,38 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 3: 1-(3-Метоксифенил)-2-метилпропан-2-амин



Перемешанную суспензию 1-(2-азидо-2-метилпропил)-3-метоксибензола (5,0 г, 24,3 ммоль) в безводном EtOAc (100 мл) подвергали гидрированию (баллон) в присутствии 10% Pd/C (1 г). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,50 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,12 (s, 6H), 1,87 (brs, 2H), 2,71 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,79-6,84 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H); ESI-MS (*m/z*) 180,13 (M+H)<sup>+</sup>.

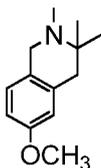
## Стадия 4: 6-Метокси-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанной суспензии 1-(3-метоксифенил)-2-метилпропан-2-амин (2,5 г, 13,80 ммоль) в муравьиной кислоте (25 мл) при 0°C добавляли 37% раствор формальдегида (6 мл, 69,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали добавлением раствора бикарбоната натрия, трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем

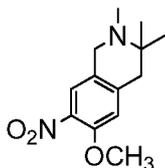
самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,5 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,34 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,84 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 192,56 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадия 5: 6-Метокси-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



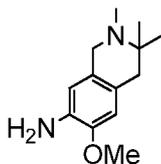
К перемешанной суспензии 6-метокси-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,5 г, 7,80 ммоль) в метаноле (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 37% раствор формальдегида (3 мл, 23,4 ммоль) и уксусную кислоту (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, а затем добавляли боргидрид натрия (0,59 г, 15,7 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали добавлением водного раствора бикарбоната натрия и трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,2 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0,98 (s, 6H), 2,22 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,67 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H); ( $m/z$ ) 206,97 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 6: 6-Метокси-2,3,3-триметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К перемешанной суспензии 6-метокси-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,0 г, 48,0 ммоль) в TFA (10 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  порциями добавляли нитрат калия (0,44 г, 44,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-10^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением раствора бикарбоната натрия и трижды экстрагировали DCM. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,60 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,00 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H); ( $m/z$ ) 251,45 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

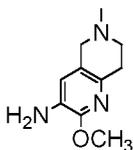
## Стадия 7: 6-Метокси-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-7-амин



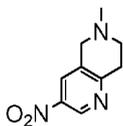
Перемешанную суспензию 6-метокси-2,3,3-триметил-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (0,5 г, 20 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) подвергали гидрированию (баллон) в присутствии 10% Pd/C (0,1 г). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали метанолом. Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,25 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO)  $\delta$  0,96 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,42 (brs, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,44 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 221,32 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## Промежуточное соединение В19

## 2-Метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амин

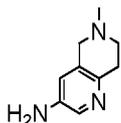


## Стадия 1: 6-Метил-3-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин



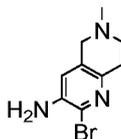
Перемешанную суспензию 1-метил-3,5-динитро-1H-пиридин-2-она (200 мг, 1,00 ммоль) и 1-метил-4-пиперидона (125 мг, 1,11 ммоль) в 7 М  $\text{NH}_3$  в диоксане (3 мл) нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в герметизированной пробирке в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли DCM. Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 110 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54 (s, 3H), 2,87 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 3,19 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 8,15 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), ESI-MS ( $m/z$ ) 194,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Стадия 2: 6-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амин



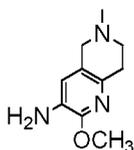
Перемешанную суспензию 6-метил-3-нитро-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (105 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии 10% Pd/C (40 мг) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой Celite. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением 76 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,61 (t,  $J=5.6$  Гц, 2H), 2,69 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 5,02(brs, 2H), 6,57(d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,73(d,  $J=2,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 164,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 3: 2-Бром-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амин



К перемешанной суспензии 6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амина (700 мг, 4,29 ммоль) в AcOH (13,5 мл) добавляли ацетат натрия (704 мг, 8,58 ммоль), а затем по каплям добавляли бром (682 мг, 4,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой разделяли и промывали солевым раствором. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали в условиях вакуума с получением 691 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,61 (t,  $J=5.6$  Гц, 2H), 2,70 (t,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,37 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,78(s, 1H), ESI-MS ( $m/z$ ) 243,12 ( $\text{M}+2\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 4: 2-Метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амин

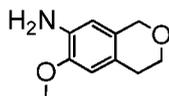


Во флаконе для микроволновой обработки к перемешанной суспензии 2-бром-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-амина (500 мг, 2,06 ммоль) и 1,10-фенантролина (74,4 мг, 0,413 ммоль) в дегазированном MeOH (12 мл) добавляли карбонат цезия (1,35 г, 4,13 ммоль), а затем CuI (39 мг, 0,206 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток растворяли в этилацетате (100

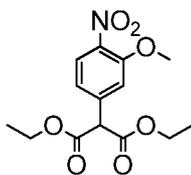
мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 146 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,61-2,65 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,69 (brs, 2H), 6,55 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 194,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение В20

6-Метоксиизохroman-7-амин

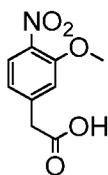


Стадия 1: Диэтил-2-(3-метокси-4-нитрофенил)малонат



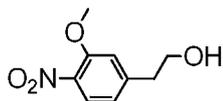
К перемешанной суспензии диэтилмалоната (7,0 г, 43,8 ммоль) в DMF (50 мл) порциями добавляли NaH (3,5 г, 73,0 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. К этой реакционной смеси добавляли 4-фтор-2-метокси-1-нитробензол (5,0 г, 29,2 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 4,1 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J=7,2$  Гц, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,20 - 4,29 (m, 4H), 7,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 312,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 2-(3-Метокси-4-нитрофенил)уксусная кислота



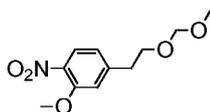
Перемешанный раствор диэтил-2-(3-метокси-4-нитрофенил)малоната (4,0 г, 12,8 ммоль) в AcOH (20 мл) и конц. HCl (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали в условиях вакуума с получением 2,2 г целевого соединения.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,71 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,29 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 12,57 (s, 1H).

## Стадия 3: 2-(3-Метокси-4-нитрофенил)этанол



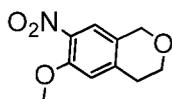
К перемешанному раствору 2-(3-метокси-4-нитрофенил)уксусной кислоты (2,2 г, 10,4 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ЛАН (0,79 г, 20,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. Реакционную смесь гасили добавлением воды и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали в условиях вакуума, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии с получением 700 мг целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,86-3,98 (m, 6H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,85, (d, J=8,4 Гц, 1H), ESI-MS (*m/z*) 198,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 4: 2-Метокси-4-(2-(метоксиметокси)этил)-1-нитробензол



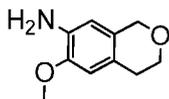
К перемешанному раствору 2-(3-метокси-4-нитрофенил)этанола (700 мг, 3,04 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,5 мл, 9,13 ммоль) и MOM-Cl (1,15 мл, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой, дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением 705 мг целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,97 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,81 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,93, (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,84, (d, J=8,4 Гц, 1H), ESI-MS (*m/z*) 242,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 5: 6-Метокси-7-нитроизохроман



К перемешанной смеси 2-метокси-4-(2-(метоксиметокси)этил)-1-нитробензола (700 мг, 2,90 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли PTSA (275 мг, 1,45 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 350 мг целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,92 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,96-4,01 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

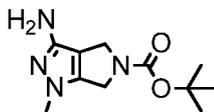
## Стадия 6: 6-Метоксиизохроман-7-амин



К перемешанному раствору 6-метокси-7-нитроизохромена (Промежуточное соединение со стадии 5) (360 мг, 1,72 ммоль) в IPA (7 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (460 мг, 8,6 ммоль) и железный порошок (506 г, 8,6 ммоль), и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, полученный фильтрат разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 192 мг целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,54 (s, 1H). ESI-MS (*m/z*) 180,2 (M+H)<sup>+</sup>

## Промежуточное соединение B21

*трет*-Бутил-3-амино-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору *трет*-бутил-3-циано-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (5 г, 23 ммоль) в IPA (60 мл) добавляли сульфат метилгидразина (6,85 г, 47 ммоль), триэтиламин (8,3 мл, 59 ммоль), и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток подщелачивали добавлением водного раствора карбонат калия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2,6 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,10 - 4,14 (m, 4H), 5,31 (brs, 2H).

## Примеры

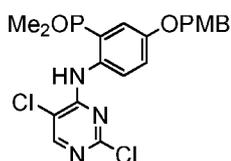
### Способ А

(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксида дигидрохлорид

#### (Пример 1)

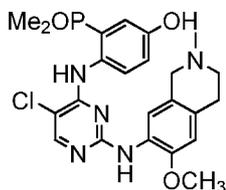


Стадия 1: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-((4-метоксибензил)окси)-фенил)диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (7 г, 38,3 ммоль) в изопропиловом спирте (50 мл) при к. т. добавляли (2-амино-5-((4-метоксибензил)окси)-фенил)диметилфосфиноксид (Промежуточное соединение А1) (5,84 г, 19,14 ммоль), DIPEA (5 г, 38,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи в герметизированной пробирке. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5,83 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,79 (d, J=13,6 Гц, 6H), 3,76 (s, 3H), 5,07 (s, 2H) 6,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,26-8,29 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 452,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксид



К перемешанной суспензии (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)диметилфосфиноксида (Промежуточное соединение со стадии 1) (5,2 г, 11,44 ммоль) в IPA (40 мл) добавляли 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (Промежуточное соединение В1) (2 г, 10,4 ммоль) и моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (2 г, 10,4 ммоль). Смесь нагревали при

120°C в герметизированной пробирке в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, подщелачивали добавлением водного раствора аммиака и трижды экстрагировали 10% метанолом в хлороформе. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное тем самым твердое вещество очищали путем перемешивания в IPA (30 мл) при температуре рефлюкса в течение 2 ч, а затем охлаждали до к. т. и фильтровали с получением 2,2 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,68 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,92(d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 488,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксида дигидрохлорид

К перемешанной суспензии (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)-диметилфосфиноксида (200 мг, 0,409 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь растирали с пентаном, сливали и сушили в условиях вакуума с получением 175 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,69 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,15 -3,40 (m, 2H), 3,60 -3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 -4,05 (m, 2H), 4,05 (brs, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 -7,15 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,83 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,85 (brs, 1H), 10,06 (brs, 1H), 10,69 (brs, 1H), 10,86 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 488,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфотрида дигидрохлорид  
(Пример 2)



Стадия 1: 4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфотрида



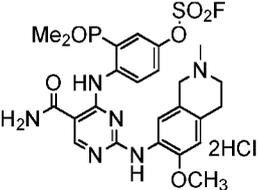
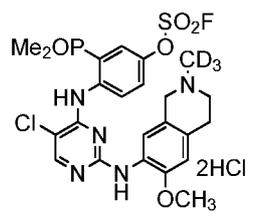
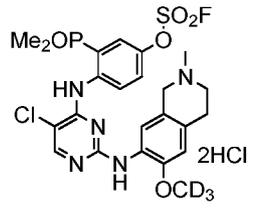
К перемешанной суспензии (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)-диметилфосфиноксида (Промежуточное соединение со стадии 2 Примера 1) (2 г, 4,09 ммоль) и [4-(ацетиламино)фенил]имидосульфодифторида (1,54 г, 4,91 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли DBU (1,24 г, 8,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,40 г целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,83 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,62 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,82 (t,  $J=5,2$  Гц, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J=2,4, 9,2$  Гц, 1H), 7,90 (dd,  $J=2,8$  Гц, 13,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 11,39 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 570,1 (M+H)<sup>+</sup>.

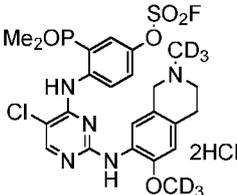
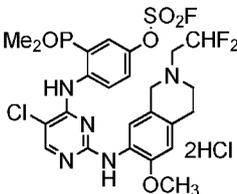
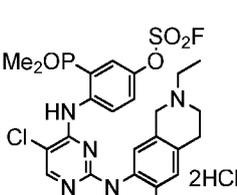
Стадия 2: 4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид

К перемешанной суспензии 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида (1,4 г, 0,409 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель сливали и сушили в условиях вакуума с получением 1,37 г дигидрохлорида целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,88 (d,  $J=14,0$  Гц, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,79 (brs, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,84 (dd,  $J=2,4$  Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J=2,8$  Гц, 13,6 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,60 (brs, 1H), 9,32 (brs, 1H), 11,30 (brs, 1H), 11,95 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 570,2 (M+H)<sup>+</sup>.

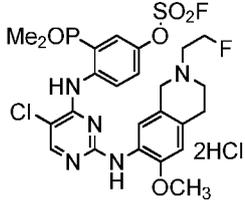
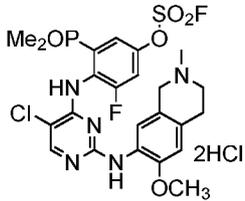
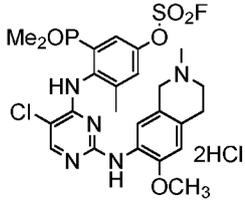
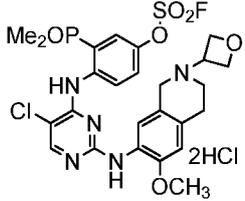
Подробности синтеза и аналитические данные для Примеров, полученных согласно представленным выше способам, представлены ниже в Таблице 4.

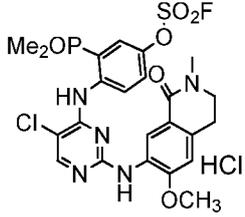
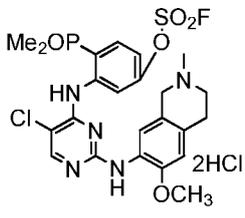
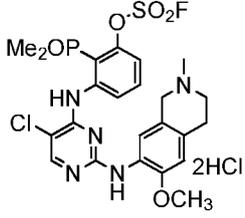
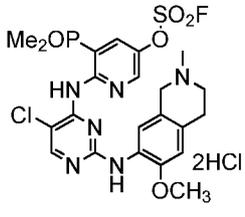
Таблица 4: Структура, химическое название, способ, использованное промежуточное соединение и аналитические данные для Примеров 3 – 28

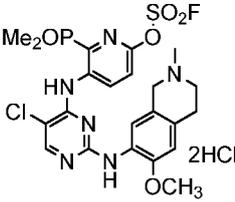
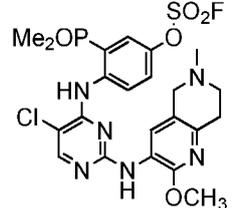
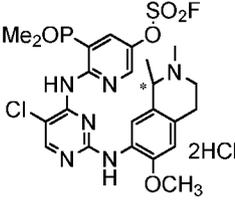
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 3		Способ А А1/В1	4-((5-карбамоил-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,75 (d, $J=13,6$ Гц, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,90 3,00 (m, 1H), 3,10- 3,31 (m, 2H), 3,57 - 3,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,90 - 4,20 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,15 -7,85 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,10 (brs, 1H), 10,88 (brs, 1H), 11,64, (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 578,9 (M) $^+$
Пример 4		Способ А А1/В2	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-(метил- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,88 (d, $J=14$ Гц, 6H), 2,97 - 3,05 (m, 1H), 3,10 -3,40 (m, 2H) 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 -4,20 (m, 1H), 4,20 -4,32 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,79 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=6$ Гц, 1H), 8,66 (brs, 1H), 8,93 (brs, 1H), 10,92 (brs, 1H), 11,75 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 573,1 (M+H) $^+$
Пример 5		Способ А А1/В3	4-((5-Хлор-2-((6-(метокси- $d_3$ )-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,86 (d, $J=13,6$ Гц, 6H), 2,88 (s, 3H), 3,00- 3,20 (m, 1H), 3,20- 3,40 (m, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 1H), 4,05- 4,21 (m, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7 (dd, $J=2,8$ Гц, 12,0 Гц, 1H), 7,93 (dd, $J=2,8$ Гц, 12 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,68 (brs, 1H), 8,83 (brs, 1H), 10,98 (brs, 1H), 11,71 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 573,2 (M+H) $^+$

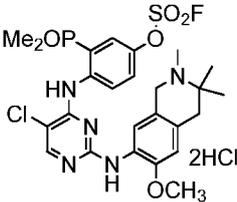
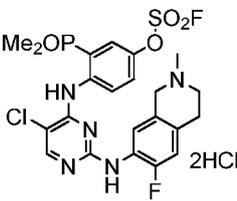
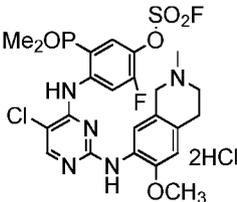
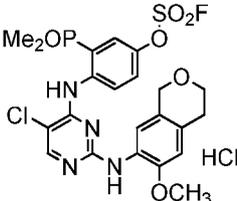
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 6		Способ А А1/В4	4-((5-Хлор-2-((6-метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> )-2-(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=14 Гц, 6H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,60-3,62 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J=14 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,98 (brs, 2H), 11,73 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 576,3 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 7		Способ А А1/В6	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=14 Гц, 6H), 2,90 - 3,20 (m, 4H), 3,60 - 3,70 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,80 - 3,90 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,63 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J <sub>1</sub> = 2,8 Гц, J <sub>2</sub> = 13,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H), 9,25 (brs, 1H), 11,92 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ): 638,1 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 8		Способ А А1/В5	4-((5-Хлор-2-((2-(2,2-дифторэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=14 Гц, 6H), 3,00- 3,45 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,25-4. 35 (m, 2H), 6,50-6,90 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,75 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J=14,4 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,70 (brs, 2H), 11,64 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ): 620,3 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 9		Способ А А1/В7	4-((5-Хлор-2-((2-этил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)-амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,34 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,86 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,99-3,02 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 4H), 3,69-3,70 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10-4,35 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=11,2 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,67 (brs, 1H), 8,86 (brs, 1H), 10,84 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,4 (M+H) <sup>+</sup>



Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 13		Способ А А1/В8	4-((5-Хлор-2-((2-(2-фторэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,85 (d, J=14 Гц, 6H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3,29 - 3,39 (m, 2H), 3,57-3,81 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 1H), 4,92-4,94 (m, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (d, J=13,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (brs, 2H), 8,99 (brs, 1H), 11,40 (brs, 1H), 11,80 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 602,2 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 14		Способ А А3/В1	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-5-фторфенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,73 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,91 (s, 3H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 3,30 -3,40 (m, 1H), 3,60 -3,70 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,98 (d, J=12 Гц, 1H), 8,23- 8,29 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,71 (brs, 1H), 10,79 (brs, 1H); ESI-MS (m/z): 588,2 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 15		Способ А А4/В1	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-5-метилфенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,50 - 1,82 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,10 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,90 - 8,10 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 584,1 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 16		Способ А А1/В10	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,87 (d, J=13,6 Гц, 6H), 3,00 -3,10 (m, 1H), 3,15 -3,50 (m, 3H), 3,50 -3,75 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,90 -4,20 (m, 2H), 4,50 -4,55 (m, 1H), 4,60 -4,80 (m, 2H), 4,80 - 4,95 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,60 -8,90 (m, 2H), 11,66 (s, 1H), 12,05 (brs, 1H); ESI-MS (m/z): 612,2 (M+H) <sup>+</sup>

Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 17		Способ А А1/В1а	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида гидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,98 - 3,02 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,54 -3,57 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 -7,97 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,43 (bs, 2H), 9,79 (s, 1H), 12,12 (s,1H); ESI-MS(m/z) 584,1(M+H) <sup>+</sup>
Пример 18		Способ А А5/В1	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,60 - 3,70 (m 1H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (br s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,40 - 7,60 (m, 2H), 7,80 - 7,90 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 12,06 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 570,4 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 19		Способ А А6/В1	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,91 (d, J=14 Гц, 6H), 2,98 (s, 3H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,21 -3,35 (m, 2H), 3,61 -3,65 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,12-4,32 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,74 -7,78 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 8,85 (brs, 1H), 11,09 (brs, 1H), 12,26 (brs, 1H)
Пример 20		Способ А А7/В1	6-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметилфосфорил)пиридин-3-илсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,88 (d, J=14 Гц, 6H), 2,88 - 2,98 (m, 4H), 3,17-3,61 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,16 - 4,33 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (brs,1H), 8,37 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,49 (brs, 2H), 11,47 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 571,1 (M+H) <sup>+</sup>

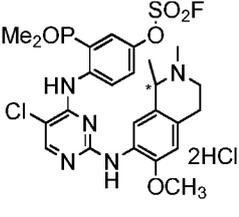
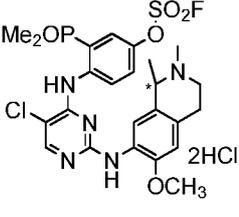
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 21		Способ А А8/В1	5-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-6-(диметилфосфорил)пиридин-2-илсульфоглицид дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,82 (d, $J=14$ Гц, 6H), 2,88 (s, 3H), 3,04-3,15 (m, 1H), 3,26-3,33 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,01(s, 1H), 7,47(s, 1H), 7,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,93 (brs, 1H), 9,26 (brs, 1H), 11,07 (brs, 1H), 11,57 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 571,2 (M+H) $^+$
Пример 22		Способ А А1/В19	4-((5-Хлор-2-((2-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфоглицид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,85 (d, $J=13,6$ Гц, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,67 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,79 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,57(d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,74(s, 1H), 7,88-7,92(m, 1H), 8,22(s, 1H), 8,41(s, 1H), 8,63(brs, 1H), 11,43 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 571,1 (M+H) $^+$
Пример 23	 <p>изомер 1</p>	Способ А А7/В15-а	6-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметилфосфорил)пиридин-3-илсульфоглицид дигидрохлорид (изомер 1); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,33-1,44 (m, 3H), 1,86 - 1,92 (m, 6H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,34-4,45 (m, 1H), 6,91 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,85-7,93 (m, 1H), 8,33 (brs, 2H), 8,47 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 8,86 (brs, 1H), 10,78 (brs, 1H), 10,99 (brs, 1H), 11,40 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 585,1 (M+H) $^+$
Пример 24	 <p>изомер 2</p>	Способ А А7/В15-б	6-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметилфосфорил)пиридин-3-илсульфоглицид дигидрохлорид (изомер 2); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,33 -1,44 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 6H), 2,74-2,85 (m, 3H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,19-3,41 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,36-4,46 (m, 1H), 6,90 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 8,38 (brs, 2H), 8,47 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 8,86 (brs, 1H), 10,81 (brs, 1H), 11,03 (brs, 1H), 11,39 (brs, 1H). ESI-MS ( $m/z$ ) 585,1 (M+H) $^+$

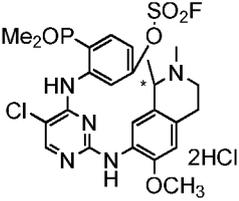
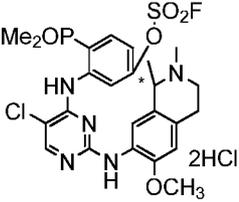
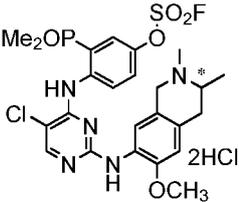
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 25		Способ А А1/В18	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,23 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,86 (d, $J=13,7$ Гц, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10-4,35 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,67 (brs, 1H), 8,93 (brs, 1H), 11,36 (brs, 1H), 11,78 (brs, 1H);
Пример 26		Способ А А1/В9	4-((5-Хлор-2-((6-фтор-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,86(d, $J=13,6$ Гц, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 1H), 3,11-3,40 (m, 2H), 3,52-3,65 (m, 1H), 4,15-4,42 (m, 2H), 7,28 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,26 (brs, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,55 (brs, 1H) ESI-MS ( $m/z$ ) = 558 (M+H) $^+$
Пример 27		Способ А А14/В1	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметилфосфорил)-2-фторфенилсульфофторида дигидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,88 (d, $J=14$ Гц, 6H), 2,89(s, 3H), 2,98-2,99 (m, 1H), 3,17-3,35 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,11-4,17 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,10 -8,16 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,82-8,85 (m, 2H), 10,49 (brs, 1H), 11,89 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 588 (M+H) $^+$
Пример 28		Способ А А1/В20	4-((5-Хлор-2-((6-метоксиизохроман-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида гидрохлорид; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 1,85 (d, $J=13,6$ Гц, 6H), 2,78 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,52-4,61 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H), 11,77 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 557,2 (M+H) $^+$

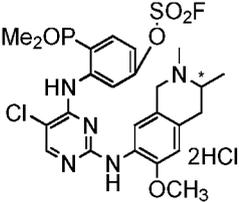
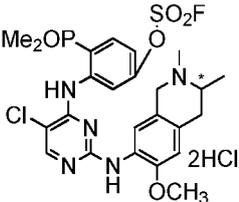
**Способ А1:**

Представленные ниже Примеры получали из соответствующих рацемических соединений путем очистки методом SFC с использованием колонки Chiralpak IH (4,6×150) мм, 5 мкм (длина волны детекции 210-400 нм) и 0,1% NH<sub>3</sub> в метаноле в качестве подвижной фазы с получением изомера 1 и изомера 2, соответственно. Подробности синтеза и аналитические данные для Примеров, полученных согласно представленным выше способам, представлены ниже в Таблице 5.

Таблица 5: Структура, химическое название, способ, использованное промежуточное соединение и аналитические данные для Примеров 29 – 36

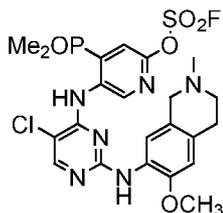
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 29	 <p>изомер 1</p>	Способ А/А1 А1/В15	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 1); <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,39-1,55 (m, 3H), 1,85 (d, J=14 Гц, 6H), 2,73-2,86 (m, 3H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,99-3,033 (m, 1H), 3,17-3,20 (m, 1H), 3,29 – 3,59 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35-4,46 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,49 (d, J=6 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,62 (brs, 1H), 8,93 (brs, 1H), 10,99 (brs, 1H), 11,71 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 584,1 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 30	 <p>изомер 2</p>	Способ А/А1 А1/В15	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 2); <sup>1</sup> H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,39-1,55 (m, 3H), 1,85 (d, J=14 Гц, 6H), 2,73-2,86 (m, 3H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,99-3,033 (m, 1H), 3,17-3,20 (m, 1H), 3,29 – 3,59 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35-4,46 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,49 (d, J=6 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,62 (brs, 1H), 8,93 (brs, 1H), 10,99 (brs, 1H), 11,71 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 584,1 (M+H) <sup>+</sup>

Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 31	 <p style="text-align: center;">изомер 1</p>	Способ А/А1 А5/В15	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 1); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,41-1,57 (m, 3H), 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,76-2,87 (m, 3H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,31 - 3,57 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,39 - 4,55 (m, 1H), 6,94 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,82 (brs, 1H), 11,84 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,2 (M+H) <sup>+</sup> .
Пример 32	 <p style="text-align: center;">изомер 2</p>	Способ А/А1 А5/В15	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 2); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,41-1,57 (m, 3H), 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,76-2,87 (m, 3H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,31 - 3,57 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,39 - 4,55 (m, 1H), 6,94 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,82 (brs, 1H), 11,84 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,2 (M+H) <sup>+</sup> .
Пример 33	 <p style="text-align: center;">изомер 1</p>	Способ А/А1 А1/В17	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 1); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,27 - 1,43 (m, 3H), 1,85 (d, J=14 Гц, 6H), 2,71 - 2,85 (m, 3H), 3,03-3,33 (m, 2H), 3,56 - 3,59 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,09 - 4,21 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,66 (brs, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,17 (brs, 1H), 11,76 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,2 (M+H) <sup>+</sup>

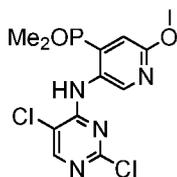
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 34	 <p>изомер 2</p>	Способ А/А1 А1/В17	4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 2); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,27 - 1,43 (m, 3H), 1,85 (d, J=14 Гц, 6H), 2,71 - 2,85 (m, 3H), 3,03-3,33 (m, 2H), 3,56 - 3,59 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,09 - 4,21 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71-7,81 (m,1H), 7,93-7,96 (m,1H), 8,29 (s, 1H), 8,66 (brs, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,17 (brs, 1H), 11,76 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,2 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 35	 <p>изомер 1</p>	Способ А/А1 А5/В17	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 1); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,31 - 1,42 (m, 3H), 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,67 - 2,85 (m, 3H), 2,99-3,25 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 1H), 6,94 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,73 (brs, 1H), 8,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 10,92 (brs, 1H), 11,18 (brs, 1H), 11,90 (s, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,1 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 36	 <p>изомер 2</p>	Способ А/А1 А5/В17	3-((5-Хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (изомер 2); <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,31 - 1,42 (m, 3H), 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,67 - 2,85 (m, 3H), 2,99-3,25 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 1H), 6,94 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,73 (brs, 1H), 8,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 10,92 (brs, 1H), 11,18 (brs, 1H), 11,90 (s, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 584,1 (M+H) <sup>+</sup>

**Способ В:**

5-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)пиридин-2-илсульфофторид (**Пример 37**)

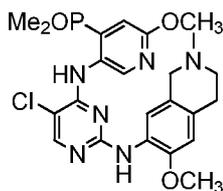


Стадия 1: (5-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2-метоксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксид



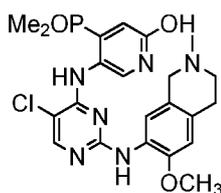
Указанное в заголовке промежуточное соединение получали путем осуществления взаимодействия (5-амино-2-метоксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксида (290 мг, 1,45 ммоль) с DIPEA (0,5 мл, 2,9 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидином (531 мг, 2,9 ммоль) в IPA (5 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 1, с получением 268 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,82(d,  $J=14$  Гц, 6H), 3,91(s, 3H), 7,19 (d,  $J=14$  Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,03 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 10,97 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 347,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Стадия 2: (5-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-метоксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке промежуточное соединение получали путем осуществления взаимодействия (5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2-метоксипиридин-4-ил)-диметилфосфиноксида (260 мг, 0,749 ммоль) с PTSA (171 мг, 0,898 ммоль), 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (143 мг, 0,749 ммоль) в IPA (10 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 1, с получением 171 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,75 (d,  $J=14$ , Гц 6H), 2,33 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,25 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,01(d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 10,21 (s, 1H); ESI+MS ( $m/z$ ) 503,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: (5-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксид



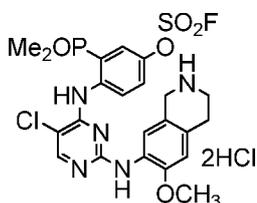
К перемешанному раствору (5-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-метоксипиридин-4-ил)-диметилфосфиноксида (160 мг, 0,318 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 мл) добавляли  $\text{NaI}$  (239 мг, 1,593 ммоль), хлортриметилсилан (0,241 мл, 1,593 ммоль), а затем воду (0,060 мл), и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., подщелачивали добавлением раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 91 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,63 (d,  $J=14$  Гц, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,75-2,76 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,85 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,21(s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 488,6 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>

Стадия 4: 5-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)пиридин-2-илсульфофторид

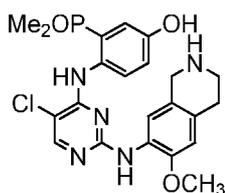
Указанное в заголовке промежуточное соединение получали путем осуществления взаимодействия (5-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксипиридин-4-ил)диметилфосфиноксида (85 мг, 0,174 ммоль) с AISF (60 мг, 0,191 ммоль), DBU (0,058 мл, 0,382 ммоль) в THF (8 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 2, с получением 34 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,91 (d,  $J=14$  Гц, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,57-2,59 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,77(s, 1H), 7,31(s, 1H), 7,89 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 8,21(s, 1H), 8,42(s, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 571,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

#### Способ С:

4-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид (**Пример 38**)

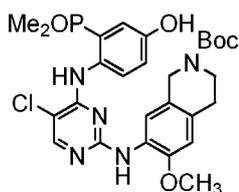


Стадия 1: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-((4-метоксибензил)окси)фенил)диметилфосфиноксида (4,0 г, 8,83 ммоль) в IPA (50 мл) добавляли *трет*-бутил-7-амино-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (Промежуточное соединение В10) (2,46 г, 8,83 ммоль) и PTSA (1,7 г, 8,83 ммоль), и нагревали до 120°C в течение ночи в герметизированной пробирке. Растворитель упаривали в условиях пониженного давления, подщелачивали добавлением водного раствора аммиака и перемешивали в течение 10 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума. Полученное тем самым твердое вещество перемешивали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением 3,23 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,69 (d, J=13,2 Гц, 6H), 2,64-2,70(m, 2H), 2,91-2,94(m, 2H), 3,65(s, 2H), 3,77(s, 3H), 6,69(s, 1H), 6,90(d, J=8,8 Гц, 1H), 6,97-7,01(m, 1H), 7,43(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,99-8,02(m, 1H), 8,08(s, 1H), 10,32(s, 1H) ESI-MS (m/z) 474,2 (M+H)<sup>+</sup>.

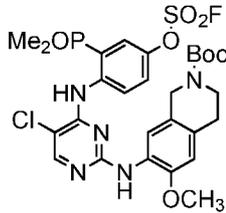
Стадия 2: *трет*-Бутил-7-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-гидроксифенил)-амино)пиримидин-2-ил)амино)-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору (2-((5-хлор-2-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)-диметилфосфиноксида (3,2 г, 6,75 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли раствор NaOH (540 мг, 13,5 ммоль) в воде (12 мл), а затем Вос-ангидрид (2,2 г, 10,12 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 2,58 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,43(s, 9H), 1,70 (d, J=13 Гц, 6H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,53-3,56(m, 2H), 3,78(s, 3H), 4,33(s, 2H), 6,81(s, 1H), 6,87-

6,90 (m, 1H), 6,94-6,98(m, 1H), 7,58(s, 1H), 7,91(s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09(s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,46(s, 1H); ESI-MS (m/z) 574,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 3: *трет*-Бутил-7-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-((фторсульфонил)окси)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору *трет*-бутил-7-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (2,5 г, 4,35 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C добавляли AISF (1,36 г, 4,35 ммоль), а затем DBU (1,42 мл, 9,57 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный тем самым остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 1,59 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,75 - 2,78 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 11,42 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 656,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: 4-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфотрида дигидрохлорид

К перемешанному раствору *трет*-бутил-7-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-((фторсульфонил)окси)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1,5 г, 3,03 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл), и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель упаривали в условиях вакуума, перемешивали со смесью диэтиловый эфир/ацетонитрил (1/1, 50 мл) и фильтровали. Полученное тем самым твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением 1,95 г целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,86 (d, J=13,6 Гц, 6H), 3,00-3,03(m, 2H), 3,34-3,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,74 (dd, J=2,8 Гц, 13,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=2,8 Гц, 9,6 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,49 (brs, 2H), 11,78 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 556,0 (M+H)<sup>+</sup>.

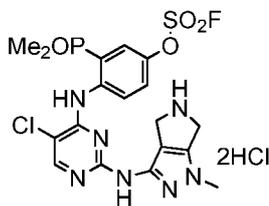
Подробности синтеза и аналитические данные для Примеров, полученных согласно представленным выше способам, представлены ниже в Таблице 6.

Таблица 6: Структура, химическое название, способ, использованное промежуточное соединение и аналитические данные для Примеров 39-40.

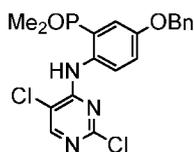
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 39		Способ С А1/В12	4-((5-Хлор-2-((6-метокси- <i>d</i> <sub>3</sub> -1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=14 Гц, 6H), 3,00-3,43 (m, 2H), 3,34 - 3,60 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,64 (brs, 1H), 9,01 (brs, 1H), 9,49 (brs, 2H), 11,80 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 559,1 (M+H) <sup>+</sup>
Пример 40		Способ С А1/В13	4-((5-Хлор-2-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пирозол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> Н-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=13,6 Гц, 6H), 3,02 (t, J=6 Гц, 2H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,73 (dd, J=2,8 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,80 - 7,95 (m, 1H), 8,29 (brs, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,99 (brs, 1H), 9,46 (brs, 2H), 11,78 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 561,2 (M+H) <sup>+</sup>

### Способ D:

4-((5-Хлор-2-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пирозол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид  
(Пример 41)



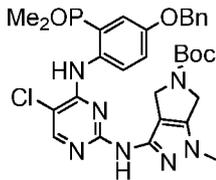
Стадия 1: (5-(Бензилокси)-2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-амино-5-(бензилокси)фенил)диметилфосфиноксида (400 мг, 0,36 ммоль) с 2,4,5-

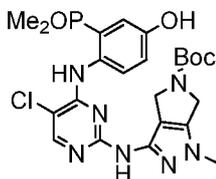
трихлорпиримидином (0,72 ммоль), DIPEA (0,72 ммоль) в IPA (4 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 1, с получением 360 мг целевого соединения.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,78 (d,  $J=13$  Гц, 6H), 5,16 (s, 2H), 7,30 -7,42 (m, 5H) 7,42-7,45 (m, 2H), 8,25 – 8,30 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 424,2 ( $M+2\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: *трет*-Бутил-3-((4-((4-(бензилокси)-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилат



К перемешанному раствору *трет*-бутил-3-амино-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5-карбоксилата (202 мг, 0,84 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли (5-(бензилокси-2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид (360 мг, 0,84 ммоль), карбонат цезия (828 мг, 2,54 ммоль), ацетат палладия (77,7 мг, 0,084 ммоль) и Xantphos (98 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч при 140°C. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 300 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,32 (s, 9H), 1,80 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 3,69 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,94 -7,05 (m, 1H), 7,10 -7,23 (m, 1H), 7,42 -7,48 (m, 5H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 626,7 ( $M+2\text{H}$ ) $^+$

Стадия 3: *трет*-Бутил-3-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-гидроксифенил)-амино)пиримидин-2-ил)амино)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилат



Перемешанный раствор *трет*-бутил-3-((4-((4-(бензилокси)-2-(диметилфосфорил)-фенил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилата (270 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (10 мл) подвергали гидрированию в присутствии 20% палладированного угля (50 мг) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 90 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H), 1,75 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,69 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 6,91 (d,  $J=8$  Гц,

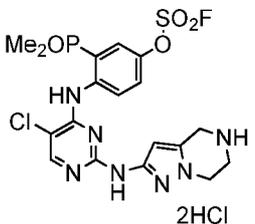
1H), 7,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 533,2 (M)<sup>+</sup>

Стадия 4: 4-((5-Хлор-2-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразол-3-ил)-амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида гидрохлорид

К перемешанной суспензии *трет*-бутил-3-((5-хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) и [4-(ацетиламино)фенил]-имидосульфодифторида (50 мг, 0,15 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли DBU (43,7 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное тем самым твердое вещество перемешивали в 4 M HCl в диоксане (1 мл) в течение 30 мин и растирали с этилацетатом. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 25 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50 (d, J=13,6 Гц, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 4H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,97 (br s, 2H), 11,60 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 516,3 (M+H)<sup>+</sup>

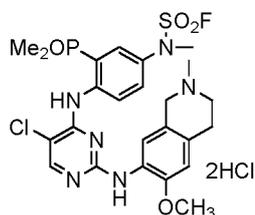
Подробности синтеза и аналитические данные для Примера, полученного согласно представленным выше способам, представлены ниже в Таблице 7.

Таблица 7: Структура, химическое название, использованное промежуточное соединение, способ получения и аналитические данные для Примера 42.

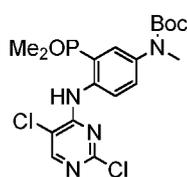
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 42		Способ D Промежуточное соединение A1/ <i>трет</i> -Бутил-2-амино-6,7-дигидропирроло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилат	4-((5-Хлор-2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,88 (d, J=14 Гц, 6H), 3,66 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4,24 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,35- 4,40 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,93 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7,85- 8,00 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H) 9,71(br s, 2H), 9,96 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 516,3 (M+H) <sup>+</sup> .

**Способ Е:**

4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)сульфамоилфторида дигидрохлорид (**Пример 43**)

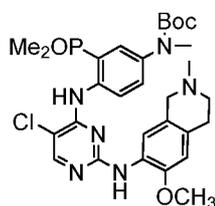


Стадия 1: *трет*-Бутил[4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамат



В герметизированной пробирке к перемешанному раствору 2,4,5-трихлорпиримидина (510 мг, 2,32 ммоль) в изопропиловом спирте (12 мл) добавляли *трет*-бутил[4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамат (690 мг, 2,32 ммоль), DIPEA (598 мг, 4,64 ммоль) и нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 690 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9H), 1,82 (d, J=13,2 Гц, 6H), 3,21 (s, 3H), 7,51-7,55 (m, 2H), 8,32-8,39 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,77 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 445,1 (M+H)<sup>+</sup>.

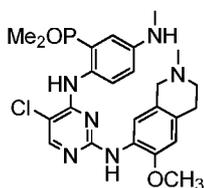
Стадия 2: *трет*-Бутил[4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамат



Во флаконе для микроволновой обработки к дегазированному раствору *трет*-бутил[4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)карбамата (690 мг, 1,55 ммоль) и 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амина (Промежуточное соединение В1) (268 мг, 1,39 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 г, 3,1 ммоль), Xantphos (179 мг, 0,31 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (141 мг, 0,155 ммоль), и

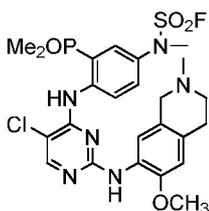
перемешивали в условиях микроволновой обработки при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, фильтровали через слой Celite и промывали хлороформом. Объединенный фильтрат промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 390 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9H), 1,78 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,34-2,36 (m, 5H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,81-2,83 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 11,57 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 601,6 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 3: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(метиламино)фенил)диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору *трет*-бутил[4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил]-(метил)карбамата (390 мг) в DCM (4 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл), и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, подщелачивали добавлением водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали DCM. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный тем самым остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 390 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,58-2,60 (brs, 2H), 2,67-2,76 (m, 5H), 3,20-3,21 (brs, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,88 (q, J=5,2 Гц, 1H), 6,69-6-71 (m, 2H), 6,82 (d, J=14,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,84 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 501,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: (4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)сульфамоилфторид



К перемешанному раствору (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(метиламино)фенил)-

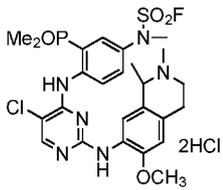
диметилфосфиноксида (150 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 3 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли трифторметансульфонат 1-(фторсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (984 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 20 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,82 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,35-2,36 (m, 3H), 2,49 - 2,50 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 2H), 2,82-2,83 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=14,0 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,59 (brs, 1H), 11,45 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 583,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: [4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил](метил)-сульфамоилфторида дигидрохлорид

К перемешанной суспензии [4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил]-(метил)сульфамоилфторида (11 мг) в DCM (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,1 мл), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель упаривали в условиях пониженного давления, полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 14 мг дигидрохлорида целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,85 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,87 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 3,12 - 3,50 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,16 - 4,18 (m, 1H), 4,30 - 4,33 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,61 - 8,69 (m, 2H), 10,75 (brs, 1H), 11,70 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 583,2 (M+H)<sup>+</sup>

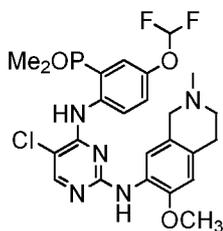
Подробности синтеза и аналитические данные для Примера 44, полученного согласно представленным выше способам, представлены ниже в Таблице 8.

Таблица 8: Структура, химическое название, использованное промежуточное соединение, способ получения и аналитические данные для Примера 44.

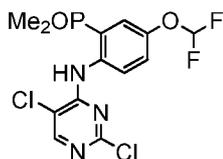
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 44		Способ E A11/B15	(4-((5-Хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-диметилфосфорил)фенил(метил)-сульфамойлфторида дигидрохлорид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,39 - 1,55 (m, 3H), 1,82-1,87 (m, 6H), 2,73 - 2,85 (m, 3H), 3,00-3,04 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,32-4,47 (m, 1H), 6,99 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,76 (d, J=14 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,56 (brs, 1H), 8,89 (brs, 1H), 11,00 (brs, 1H), 11,75 (brs, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 597,2 (M+H) <sup>+</sup>

### Способ F

(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксид (Пример 45)



Стадия 1: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенил)-диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-амино-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксида (130 мг, 0,55 ммоль) с 2,4,5-трихлорпиримидином (203 мг, 1,106 ммоль), DIPEA (2 мл) в IPA (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 1, с получением 100 мг целевого соединения. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,82 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 7,11 (t, J=74 Гц, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 8,43 (dd, J=4,4 & 9,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 11,68 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 382 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 2: (2-((5-Хлор-2-((7-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксид

К перемешанному раствору (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксида (60 мг, 0,31 ммоль) добавляли 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (Промежуточное соединение В1) (155 мг, 0,041 ммоль) и карбонат цезия (304 мг, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 5 мин, и добавляли Xantphos (36 мг, 0,06 ммоль) и тример ацетата палладия (42 мг, 0,062 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали при к. т., фильтровали через слой Celite и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (5% хлороформ в метаноле) с получением 9 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,78 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,59 - 2,48 (m, 4 H), 2,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,11 (t, *J*=74,0, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 8,19 - 8,00 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 11,01 (br s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 538 (M+H)<sup>+</sup>

Аналитические данные для Примеров, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 9.

Таблица 9: Структура, химическое название, использованное промежуточное соединение, способ получения и аналитические данные для Примеров 46 – 47.

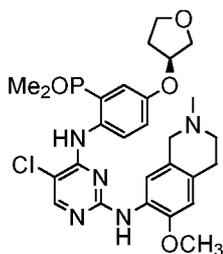
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 46		Способ F A13/B1	(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-(2,2-дифторэтокси)фенил)-диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,77 (d, <i>J</i> =13,6 Гц, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,55 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> =5,2 Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,30- 4,45 (m, 2H), 6,43 (tt, <i>J</i> =3,6 Гц, 52,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05- 7,25 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24 (bs, 1H), 10,78 (s, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 552 (M+H) <sup>+</sup>

Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 47		Способ F (2-Амино-5-(трифторметокси)фенил)-диметилфосфиноксид / В1	2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметокси)фенил)-диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,82 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,59 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,32 -7,37 (m, 2H), 7,63 (dd, J=2,0, 13,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J=6 Гц, 2H), 8,52 (br s, 1H), 11,25 (br s, 1H); ESI-MS ( <i>m/z</i> ) 556,2 (M+H) <sup>+</sup>

### Способ G

(S)-2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксид

#### (Пример 48)



К перемешанному раствору (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидрокси)фенил)-диметилфосфиноксида (Промежуточное соединение со стадии 2 Примера 1) (150 мг, 0,30 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (293 мг, 0,90 ммоль), (R)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (79,92 мг, 0,33 ммоль), и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 21,7 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,75 (d, J=14,4 Гц, 6H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,50 -2,65 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,30- 3,35 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,80 - 3,95 (m, 4H), 5,05- 5,10 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,01 (dd, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 558,4 (M+H)<sup>+</sup>.

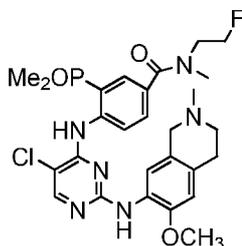
Аналитические данные для Примеров, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 10.

Таблица 10: Структура, химическое название, использованное промежуточное соединение, способ получения и аналитические данные для Примера 49-51

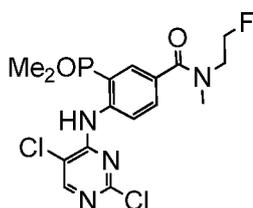
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 49		Способ G Промежуточное соединение со стадии 2 Примера 1 / (S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат	(R)-2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-фенил)диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,75 (d, J=13,6 Гц, 6H), 1,97-1,99 (m, 1H), 2,22-2,24 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,55- 2,67 (m, 2H), 2,77 - 2,80 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 5,05-5,10 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,01(dd, J=2,8 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=2,8 Гц, 14,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,69 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 558,14(M+H) <sup>+</sup> .
Пример 50		Промежуточное соединение со стадии 2 Примера 1 / 2-метоксиэтил-4-метилбензолсульфонат	(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(2-метоксиэтокси)фенил)-диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,77 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,50 - 2,62 (m, 2H), 3,14 - 3,28 (m, 2H), 3,40-3,61 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 4,20 (t, J=8 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,15 -7,18 (m, 1H), 7,65 (s,1H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,45 (s, 1H) 10,70 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 546,7(M+H) <sup>+</sup> .
Пример 51		Промежуточное соединение со стадии 2 Примера 1 / оксетан-3-ил-4-метилбензолсульфонат	(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(оксетан-3-илокси)фенил)-диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,76 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,30 - 2,35 (m, 2H), 2,59 (t, J=6 Гц, 2H), 2,79 (t, J=6 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,56 (d, J=7 Гц,2H), 4,97 (d, J=7 Гц, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,77 (s,1H), 6,87 (d, J=9 Гц, 1H), 7,02 (d, J=9 Гц, 1H), 7,39 (s,1H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,19 (bs, 1H), 10,66 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 543,18 (M) <sup>+</sup> .

**Способ Н**

4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамид

**(Пример 52)**

Стадия 1: 4-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамид



К охлажденному раствору 4-амино-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамида (215 мг, 0,790 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (63 мг, 1,58 ммоль), и перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (0,180 мл, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 151 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,86 (d,  $J=13,6$ , 6H), 3,03 (s, 3H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 4,52 - 4,74 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,53 (t,  $J=3,6$  Гц, 1H), 12,03 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 419,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамид

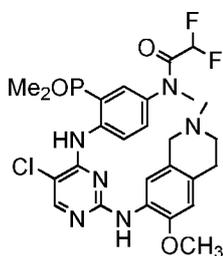
К перемешанному раствору 4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамида (70 мг, 0,167 ммоль) в IPA (2 мл) добавляли 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (Промежуточное соединение В1) (31 мг, 0,167 ммоль) и PTSA (32 мг, 0,167 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Водный раствор

дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и удаляли растворители в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом SFC с получением 10 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,82 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 2,80 - 2,85 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,33 - 3,36 (m, 2H), 3,35 - 3,38 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,67 - 7,70 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 11,40 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 573,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

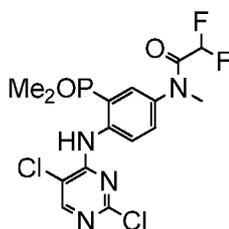
### Способ I

N-(4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид

### (Пример 53)



Стадия 1: N-(4-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия N-(4-амино-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамида (75 мг, 0,271 ммоль), DIPEA (70 мг, 0,543 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (99 мг, 0,543 ммоль) в IPA (3 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 1, с получением 50 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,84 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 3,26 (s, 3H), 6,20 (t,  $J=52,8$  Гц, 1H), 6,66-7,76 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,53-8,56 (m, 1H), 11,97 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 423,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: N-(4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамид

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия N-(4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-

метилацетамида (40 мг, 0,094 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (16,3 мг, 0,085 ммоль), карбонатом цезия (92 мг, 0,28 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,6 мг, 0,009 ммоль) и Xantphos (11 мг, 0,018 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 43, с получением 15 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,81 (d, J=13,2 Гц, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,67-2,68 (m, 2H), 2,68- 2,82 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,68 – 3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,29 (t, J=56 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,39 -7,40 (m, 2H), 7,60 -7,65 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 11,42 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 579,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Способ J

(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)диметилфосфиноксид (Пример 54)

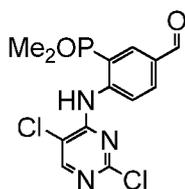


Стадия 1: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(гидроксиметил)фенил)-диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-амино-5-(гидроксиметил)фенил)диметилфосфиноксида (50 мг, 0,253 ммоль), DIPEA (65 мг, 0,507 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидина (94 мг, 0,507 ммоль) в IPA (2-3 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 1, с получением 40 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,80 (d, J=13,6 Гц, 6H), 4,51 (d, J=5,6 Гц, 2H), 5,30 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,71 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 346 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-бензальдегид



К перемешанному раствору (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(гидроксиметил)фенил)диметилфосфиноксида (50 мг, 0,251 ммоль) в DCM/EDC (8 мл) добавляли хлороформиат пиридиния (PCC) (81 мг, 0,376 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 30 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,90 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 8,12 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,10-8,21 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,70 (dd,  $J=3,6, 8,4$  Гц, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,31 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 343,7 (M) $^+$

Стадия 3: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)-диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору 4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)бензальдегида (50 мг, 0,145 ммоль) в безводном DCM (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (56 мг, 0,34 ммоль), и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас. раствора хлорида аммония. Водную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 41 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,86 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 7,02 (t,  $J=56$  Гц, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,55-8,58 (m, 1H), 12,01 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 365,9 (M+H) $^+$ .

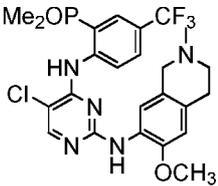
Стадия 4: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)диметилфосфиноксид

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)диметилфосфиноксида (65 мг, 0,178 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (30 мг, 0,16 ммоль), карбонатом цезия (173 мг, 0,534 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16 мг, 0,0178 ммоль) и Xantphos (20 мг, 0,035 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Пример 43, с получением 35 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,85 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,95-3,00

(m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (t, J=56 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=14,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

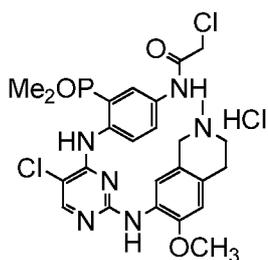
Аналитические данные для Примеров, полученных в соответствии с описанной выше методикой, представлены ниже в Таблице 11.

Таблица 11: Структура, химическое название, использованное промежуточное соединение, способ получения и аналитические данные для Примера 55.

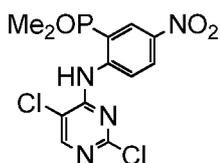
Пример №	Структура	Способ и промежуточное соединение	Химическое название и аналитические данные
Пример 55		Способ J (2-амино-5-(трифторметил)фенил)- диметилфосфиноксид / Промежуточное соединение B1	(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)фенил)-диметилфосфиноксид; <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,86 (d, J=13 Гц, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,70 – 2,75 (m, 2H), 2,80 – 2,90 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,71 (d, J=4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 11,63 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 540 (M+H) <sup>+</sup>

### Способ К

2-Хлор-N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)ацетамида гидрохлорид  
(Пример 56)



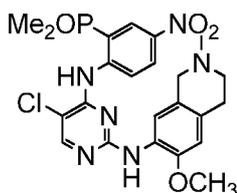
Стадия 1: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-нитрофенил)-диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору (2-амино-5-нитрофенил)диметилфосфиноксида (1 г, 4,67 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидина (1,7 г, 9,345 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 г, 9,345 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 14

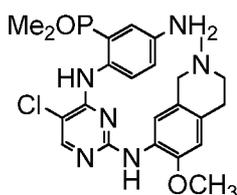
ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 610 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,94 (d,  $J=14$  Гц, 6 H), 8,46 - 8,50 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,71 - 8,76 (m, 1H), 12,44 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 361 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-нитрофенил)диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-нитрофенил)диметилфосфиноксида (230 мг, 0,637 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (123 мг, 0,637 ммоль) и PTSA (121 мг, 0,637 ммоль) в IPA согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 1, с получением 210 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 1,9 (d,  $J=14$  Гц, 6 H),  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,39 - 8,44 (m, 2H), 8,72 (brs, 1H), 11,90 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 517(M+H) $^+$ .

Стадия 3: (5-Амино-2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксид



К перемешанной смеси (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-нитрофенил)-диметилфосфиноксида (205 мг, 0,397 ммоль) в смеси этанол/вода при к. т. добавляли железный порошок (107 мг, 1,98 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (107 мг, 1,986 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали полученный фильтрат. Полученный остаток подщелачивали добавлением насыщенного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, фильтровали и концентрировали с получением 165 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,61 (d,  $J=13,6$  Гц, 6 H), 2,35 (s, 3H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 2,53 - 2,75 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,3 (s,

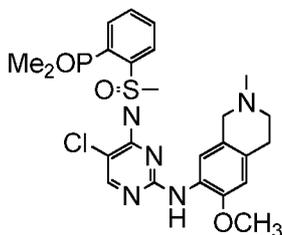
2H), 7,53 (s, 1H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 6,88 -6,93 (m, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), ESI-MS ( $m/z$ ) 487 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: 2-Хлор-N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-ацетамида гидрохлорид

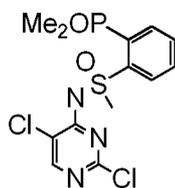
К перемешанному раствору (5-амино-2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфиноксида (73 мг, 0,150 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли хлорацетилхлорид (13 мкл, 0,165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученный остаток перемешивали в этилацетате, фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 84 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ 1,76 (d, J=13,6 Гц, 6 H), 2,93 (d, J=4 Гц, 3H), 3,05-3 (m, 1H), 3,22 -3,26 (m, 1H), 3,39-3,40 (m, 1H), 3,60 - 3,65(m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,90 - 4,04 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,84 - 7,94 (m, 2H), 8,19 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 11,05 (br s, 1H), 11,37 (br s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 564 (M+H)<sup>+</sup>.

### Способ L

(2-(N-(5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксид (Пример 57)



Стадия 1: (2-(N-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)-диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору диметил-(2-(S-метилсульфонимидоил)фенил)-фосфиноксида (240 мг, 1,038 ммоль) в DMF (5 мл) при -10°C добавляли гидрид натрия (83 мг, 2,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (381 мг, 2,077 ммоль), и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, и очищали полученный остаток методом

колоночной хроматографии с получением 114 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,92(d,  $J=14$  Гц, 6 H), 4,01 (s, 3H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 8,12 - 8,19 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

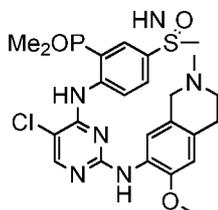
Стадия 2: 2-(N-(5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксид

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-(N-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)-диметилфосфиноксида (100 мг, 0,264 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (51 мг, 0,264 ммоль) и PTSA (50 мг, 0,264 ммоль) в IPA (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 1, с получением 11 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,93 (d,  $J=13,6$  Гц, 6 H), 2,50 (s, 3H), 2,67 - 2,73 (m, 3H), 2,80 - 2,94 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,80 - 7,93 (m, 4H), 8,07 - 8,20 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,35 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 534,2 (M+H) $^+$

### Способ М

(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-5-(S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксид

### (Пример 58)



Стадия 1: *tert*-Бутил-((4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамат



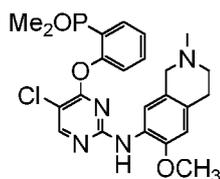
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия анилина (67 мг, 0,193 ммоль) с 2,4,5-трихлорпиримидином (71 мг, 0,386 ммоль), гидридом натрия (60%, 15 мг, 0,386 ммоль) в DMF (1 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 57, с получением 19 мг целевого продукта.  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,26 (s, 9H), 1,87 - 1,93 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 8,68 (dd,  $J=4,0, 9,6$  Гц, 1H), 12,19 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 491 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксид

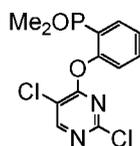
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия *трет*-бутил-((4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)(метил)-(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)карбамата (50 мг, 0,101 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (9,7 мг, 0,05 ммоль), PTSA (9,66 мг, 0,101 ммоль) в IPA (2 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 1, с получением 9 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,73 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,62 -2,65 (m, 2H), 2,82 -2,85 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,45 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,30 (brs, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,40 (s,1H), 7,88 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=13,2$  Гц, 1H), 8,21 (s,1H), 8,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 549,1 (M+H) $^+$ .

### Способ N

(2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксид (**Пример 59**)



Стадия 1: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксид



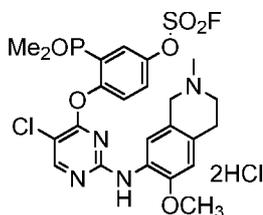
Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-гидроксифенил)диметилфосфиноксида (50 мг, 0,294 ммоль) с 2,4,5-трихлорпиримидином (300 мг, 0,588 ммоль), гидридом натрия (141 мг, 0,588 ммоль) в DMF (1 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 57, с получением 361 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,78 (d,  $J=13,6$  Гц, 6H), 7,29 -7,32 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m,1H), 7,64-7,69 (m,1H), 8,06-8,12 (m,1H), 8,57 (s,1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 317 (M+H) $^+$

Стадия 2: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксид

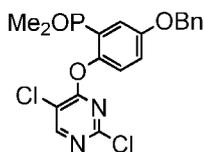
К дегазированному раствору (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)фенил)-диметилфосфиноксида (75 мг, 0,237 ммоль) и 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амин (Промежуточное соединение В1) (45 мг, 0,237 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Xantphos (28 мг, 0,04 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (154 мг,

0,47 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,023 ммоль), и нагревали до 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали методом SFC с получением 10 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,63 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,50 -2,53 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,00 -3,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,70 – 7,72 (m, 1H), 7,89 – 7,94 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,50 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 473 (M+H)<sup>+</sup>

4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)окси)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид  
**(Пример 60)**

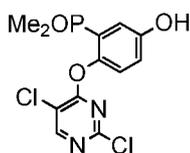


Стадия 1: (5-(Бензилокси)-2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)фенил)-диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (5-(бензилокси)-2-гидроксифенил)диметилфосфиноксида (800 мг, 2,89 ммоль) с 2,4,5-трихлорпиримидином (1 г, 5,79 ммоль), гидридом натрия (231 мг, 5,79 ммоль) в DMF (10 мл) согласно методике, описанной на стадии 1 Примера 57, с получением 402 мг целевого продукта. ESI-MS (*m/z*) 423 (M+H)<sup>+</sup>.

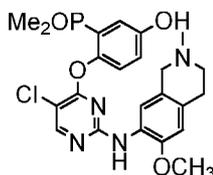
Стадия 2: (2-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)окси)-5-гидроксифенил)-диметилфосфиноксид



К перемешанному раствору 5-(бензилокси)-2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)-фенил)диметилфосфиноксида (110 мг, 0,26 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C по каплям добавляли бром, и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелачивали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали DCM. Органический слой разделяли, сушили над сульфатом

натрия и концентрировали. Полученный тем самым остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 35 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,62 (d,  $J=13,2$  Гц, 6H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,26 -7,29 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 334 (M+H) $^+$

Стадия 3: (2-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксид



Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)окси)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксида (47 мг, 0,14 ммоль) с 6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-амином (Промежуточное соединение В1) (27 мг, 0,14 ммоль), Xantphos (16 мг, 0,028 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (93 мг, 0,28 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12,9 мг, 0,014 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) в диоксане (10 мл) согласно методике, описанной на стадии 2 Примера 59, с получением 37 мг целевого продукта. ESI-MS ( $m/z$ ) 489 (M+H) $^+$ .

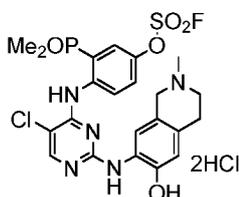
Стадия 4: 4-((5-Хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-амино)пиримидин-4-ил)окси)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфотрида дигидрохлорид

Указанное в заголовке соединение получали путем осуществления взаимодействия (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксида (35 мг, 0,071 ммоль) с AISF (27 мг, 0,086 ммоль) согласно методике, описанной на стадиях 1 и 2 Примера 2, с получением 7 мг целевого продукта.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,70 - 1,80 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 3,10 -3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 3,60 -3,72 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,05 - 4,12 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,70 - 7,90 (m, 3H), 8,49 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,42 (brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 571,1 (M+H) $^+$ .

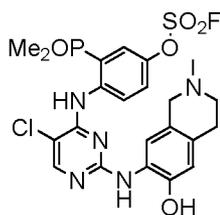
### Способ О

4-((5-Хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)-пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфотрида дигидрохлорид

### (Пример 61)



Стадия 1: 4-((5-Хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторид



Перемешанный раствор 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида дигидрохлорида (Пример 2) (200 мг, 0.311 ммоль) в 47% водном HBr (5 мл) нагревали до 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и подщелачивали полученный остаток добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 53 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,84 (d, J=13,6 Гц, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,50- 2,70 (m, 4 H), 2,70-2,80 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,57 (d, J=8 Гц, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,7 (brs, 1H), 9,51 (s, 1H), 11,39 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 556 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-((5-Хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорид

К перемешанному раствору 4-((5-хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-фенилсульфофторида (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли 4 М HCl в диоксане (0,1 мл), и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением 19 мг целевого продукта. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,86 (d, J=14 Гц, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,85 - 3,00 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,35 (m, 1H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,20 - 4,35 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,71 (brs, 1H), 8,96 (brs, 1H), 10,87 (brs, 1H), 11,79 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 554 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Фармакологическая активность

#### FRET-анализ

Данный метод анализа представляет собой одностадийный анализ связывания, основанный на связывании и замещении меченого индикатора, при котором после добавлении соединения следует добавление меченого европием (Eu) анти-GST антитела в

качестве донора и меченого Alexa Fluor индикатора в качестве акцептора. Одновременное связывание метки и антитела к GST с киназным доменом HPK1 приводит к высокой степени FRET (резонансного переноса энергии флуоресценции) от флуорофора в виде меченого европием (Eu) анти-GST антитела к флуорофору Alexa Fluor® 647 на киназном индикаторе, и снижение этого сигнала в присутствии ингибитора может быть измерено.

Тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) с получением 10,0 мМ маточных растворов и разбавляли до требуемой концентрации. Конечная концентрация DMSO в реакционной смеси составляла 3% (объемн./объемн.). Смесь для анализа получали путем смешивания 2 нМ меченого Eu анти-GST антитела и 5 нМ фермента MAP4K-1 в киназном буфере, содержащем 50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 0,01% Brij-35 с добавлением или без добавления соединения в требуемой концентрации. Реакционную смесь инкубировали на льду в течение 15 мин. Стадию предварительной инкубации останавливали путем добавления в реакционную смесь 10 нМ киназной метки 222. После перемешивания встряхиванием в течение 5 мин, реакционную смесь дополнительно инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, поддерживали при 4°C и считывали значения на ридере ARTEMIS согласно инструкциям к набору (Thermo). Ингибирование тестируемым соединением рассчитывали исходя из соотношения FRET при 665/620 нм. Активность рассчитывали в процентах относительно контрольной реакции. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали по кривой дозовой зависимости методом нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Полученные соединения тестировали согласно описанной выше методике анализа, и полученные результаты представлены в таблице 12. В таблице представлены выраженные в процентах значения ингибирования в концентрациях 1,0 мкМ и 10,0 мкМ, а также значения IC<sub>50</sub> (нМ) для выбранных соединений.

В таблице 12 представлены значения IC<sub>50</sub> (нМ), где «А» относится к значению IC<sub>50</sub> менее 50 нМ, «В» относится к значению IC<sub>50</sub> в диапазоне от 50,01 до 100,0 нМ, «С» относится к значениям IC<sub>50</sub> от 100,01 до 500 нМ, и «D» относится к значениям IC<sub>50</sub> более 500 нМ.

Таблица 12:

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) в концентрации		IC <sub>50</sub> (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
1	Пример 1	87,21	86,53	А
2	Пример 2	85,96	82,12	А
3	Пример 3	85,57	91,21	А

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) в концентрации		IC <sub>50</sub> (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
4	Пример 4	72,86	78,37	A
5	Пример 5	78,13	82,54	A
6	Пример 6	79,99	81,96	A
7	Пример 7	37,71	69,74	-
8	Пример 8	63,72	80,01	A
9	Пример 9	78,49	78,80	A
10	Пример 10	92,33	89	A
11	Пример 11	75,10	87,16	A
12	Пример 12	87,51	85,91	A
13	Пример 13	79,71	81,04	A
14	Пример 14	89,73	93,26	A
15	Пример 15	78,6	91,79	D
16	Пример 16	87,26	86	A
17	Пример 17	86,6	90,25	A
18	Пример 18	87,27	83,15	A
19	Пример 19	76,59	78,23	A
20	Пример 20	80,14	75,52	A
21	Пример 21	79,17	81,60	A
22	Пример 22	75,12	82,60	A
23	Пример 23	86,13	89,64	B
24	Пример 24	86,68	85,52	A
25	Пример 25	85,87	90,67	A
26	Пример 26	75,83	76,45	A
27	Пример 27	81,09	82,6	A
28	Пример 28	69,72	75,94	A
29	Пример 29	76,50	76,92	A
30	Пример 30	79,12	82,70	A
31	Пример 31	84,44	89,03	A
32	Пример 32	84,51	89,25	A
33	Пример 33	92,79	87,80	A
34	Пример 34	84,26	86,64	A
35	Пример 35	83,03	79,06	A

№ п/п	Соединение №	Ингибирование (%) в концентрации		IC <sub>50</sub> (нМ)
		1 мкМ	10 мкМ	
36	Пример 36	85,29	83,76	A
37	Пример 37	84,45	84,73	A
38	Пример 38	84,53	85,68	A
39	Пример 39	75,13	86,96	A
40	Пример 40	83,27	83,95	A
41	Пример 41	90,41	84,95	A
42	Пример 42	84,04	83,05	A
43	Пример 43	79,99	80,53	A
44	Пример 44	81,58	79,59	A
45	Пример 45	74,8	79,0	A
46	Пример 46	73,59	73,91	A
47	Пример 47	91,4	88,04	A
48	Пример 48	84,18	81,44	A
49	Пример 49	94,31	91,66	A
50	Пример 50	92,74	94,84	A
51	Пример 51	93,09	94,31	A
52	Пример 52	88,2	85,51	A
53	Пример 53	82,44	90,05	B
54	Пример 54	93,44	93,68	A
55	Пример 55	94,61	95,34	A
56	Пример 56	88,68	88,24	A
57	Пример 57	83,01	79,33	B
58	Пример 58	96,6	96,4	A
59	Пример 59	83,08	87,35	A
60	Пример 60	70,54	83,37	C
61	Пример 61	89,61	89,66	A

(-): Не определяли.

## Оценка противоопухолевой эффективности Примера 2 и Примера 30 на сингенных клетках СТ26 в мышинной модели опухоли толстой кишки

### Животные

Здоровых самок мышей BALB/c (в возрасте 7 – 9 недель массой 15 – 21 г) получали от вивария Glenmark. Животных размещали по группам в полипропиленовых клетках при контролируемой температуре 20-22 °С со светотемновым циклом 12/12 часов. Их содержали с выдачей стандартного гранулированного корма для мышей и воды *ad lib*, а все эксперименты на животных проводили согласно протоколам, одобренным Institutional Animal Ethics Committee (IAEC).

### Культура клеток СТ26

Культуру клеток СТ-26 получали от Американской коллекции типовых культур (ATCC® CRL-2638™). Восстанавливали в Т-колбе (пассаж 5) в полной среде RPMI-1640 и инкубировали при 37°С и 5% CO<sub>2</sub>, относительная влажность 80%. Клетки ресуспендировали, собирали и разделяли в соотношении 1:10 на колбу, поддерживали в течение 3 пассажей, и использовали пассаж 8 для инокуляции клеток в организм животных.

### Имплантация клеток СТ26

Область на правом боку мышей выбривали электробритвой. Требуемое количество клеток СТ26 (10 млн./мл бессывороточной среды) получали на льду из лаборатории по культивированию клеток. Мышей наркотизировали изофлураном с O<sub>2</sub> (расход кислорода отмеряли до 1 – 2 л/мин и подавали ингаляционно изофлуран в количестве 2-3%). Клетки инокулировали в область на правом боку мыши в количестве 1 млн. клеток в 100 мкл на мыш. Инокулированных мышей размещали в виварии с ежедневным наблюдением на предмет каких-либо нежелательных клинических проявлений.

### Деление животных на группы

На 10-е сутки после инокуляции клеток мышей рандомизировали по признаку объема опухоли и делили на группы с различным видом лечения. Мышей с объемом опухоли в диапазоне от 57 мм<sup>3</sup> до 119 мм<sup>3</sup> включали в исследование эффективности. Объем опухоли измеряли с использованием цифрового штангенциркуля с нониусом. Расчеты объема проводили с использованием формулы

$$V (\text{мм}^3) = [L \times (W \times W)] \times 0,52$$

V – объем опухоли, L – длина опухоли, W – ширина опухоли

Таблица 13: Группы лечения

Группы	Код группы	Доза	Число животных в группе
А	Несущая среда	10 мл/кг	12

Группы	Код группы	Доза	Число животных в группе
В	Пример 2	10 мг/кг/10 мл п/о 1 р/сут	13
С	Пример 2	50 мг/кг/10 мл п/о 1 р/сут	13
Д	Пример 30	10 мг/кг/10 мл п/о 1 р/сут	13
Е	Пример 30	50 мг/кг/10 мл п/о 1 р/сут	13

п/о – перорально; 1 р/сут – один раз в сутки; Q4D – один раз каждые четверо суток;  
мкг – микрограмм

#### Приготовление и введение соединений

В качестве несущей среды для состава для перорального введения применяли 0,5% объемн./объемн. Tween 80 и 0,5% масс./объемн. метилцеллюлозы в дистиллированной воде. Пример 2 и Пример 30 взвешивали, и приготавливали маточную суспензию (50 мг/кг/10 мл) в ступке с пестиком путем добавления Tween 80 (0,5% объемн./объемн.) и метилцеллюлозы (МС, 0,5% масс./объемн.). С использованием метода серийных разбавлений получали концентрацию 10 мг/кг/10 мл путем разбавления маточной суспензии 0,5% МС. Значения массы тела регистрировали ежесуточно, и сохраняли время введения дозы на протяжении исследования.

#### Оценка эффекта лечения по измерению объема опухоли

Объем опухоли измеряли «слепым методом» в процессе исследования. Время измерения объема опухоли сохраняли на протяжении курса исследования. Животных с некротизированными опухолями удаляли из исследования и анализа данных. Значение TGI (%) рассчитывали по следующей формуле:

$$[1 - \{(T_t - T_0) / (C_t - C_0)\}] \times 100.$$

T<sub>t</sub> – Объем опухоли в группе лечения на сутки измерения объема опухоли

T<sub>0</sub> – Объем опухоли в группе лечения на сутки рандомизации

C<sub>t</sub> – Объем опухоли в группе с введением несущей среды на сутки измерения объема опухоли

C<sub>0</sub> – Объем опухоли в группе с введением несущей среды на сутки рандомизации

#### Умерщвление

На заключительные сутки мышей разделяли в контрольные моменты времени проведения исследований фармакодинамики (PD) и фармакокинетики (PK) для взятия образцов крови и опухоли.

#### Анализ данных

Данные по объему опухоли статистически анализировали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с последующим использованием критерия множественного сравнения Бофферони. Статистический анализ и построение графиков

проводили с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism, версия 7. По мере необходимости проводили тест Граббса для удаления выбросов в выборках данных.

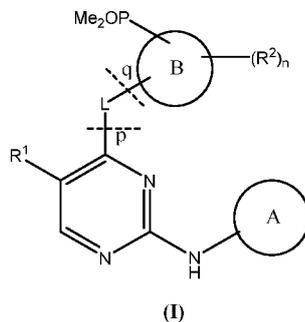
#### Результаты

Ингибирование роста опухоли (TGI) на 24-е сутки представлено на фигуре 1 для Примера 2. В ответ на лечение Примером 2 в дозировке 10 мг/кг и 50 мг/кг 1 р/сут наблюдали ингибирование роста опухоли на 40% и 61%, соответственно, при сравнении с группой с введением несущей среды.

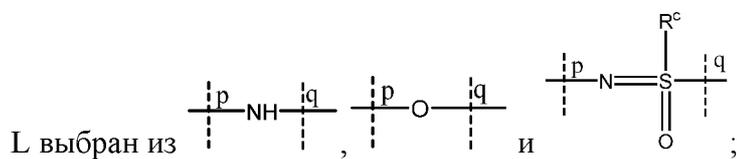
Ингибирование роста опухоли (TGI) на 25-е сутки представлено на фигуре 2 для Примера 30. В ответ на лечение Примером 30 в дозировке 10 мг/кг и 50 мг/кг 1 р/сут наблюдали ингибирование роста опухоли на 37% и 62%, соответственно, при сравнении с группой с введением несущей среды.

Хотя настоящее изобретение было описано в настоящем документе со ссылкой на определенные варианты осуществления, следует понимать, что указанные варианты осуществления лишь иллюстрируют принципы и применения настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что могут быть проведены многочисленные модификации иллюстративных вариантов осуществления, и что другие варианты могут быть предложены без отступления от существа и объема настоящего изобретения, описанного выше.

Все публикации и патентные заявки, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы было конкретно и отдельно указано, что каждая отдельная публикация или патентная заявка подлежит включению в настоящий документ посредством ссылки.

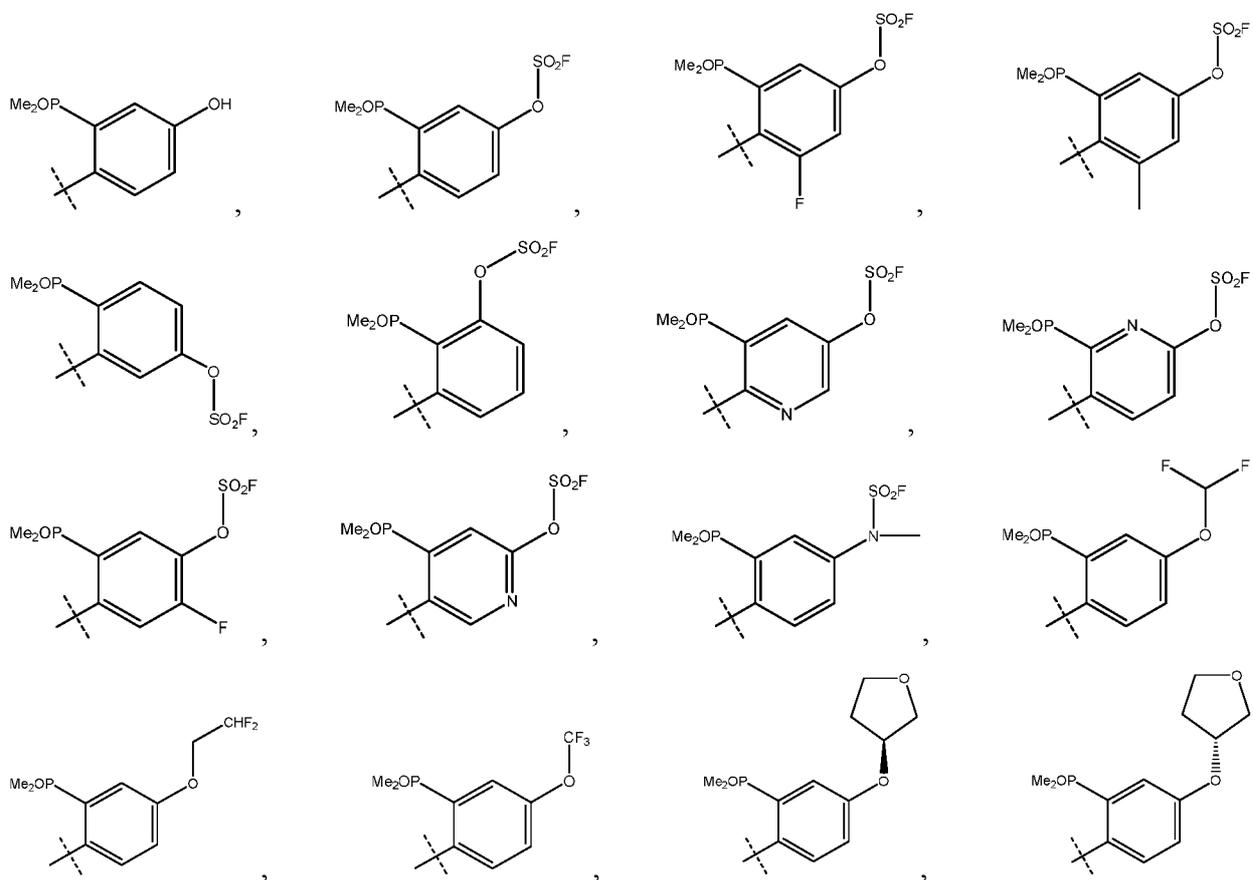
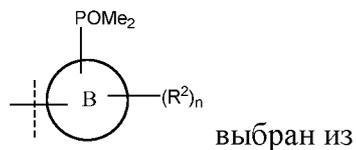
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ****1. Соединение формулы (I)**

или его таутомер, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из хлор- и  $-\text{CONH}_2$ ;

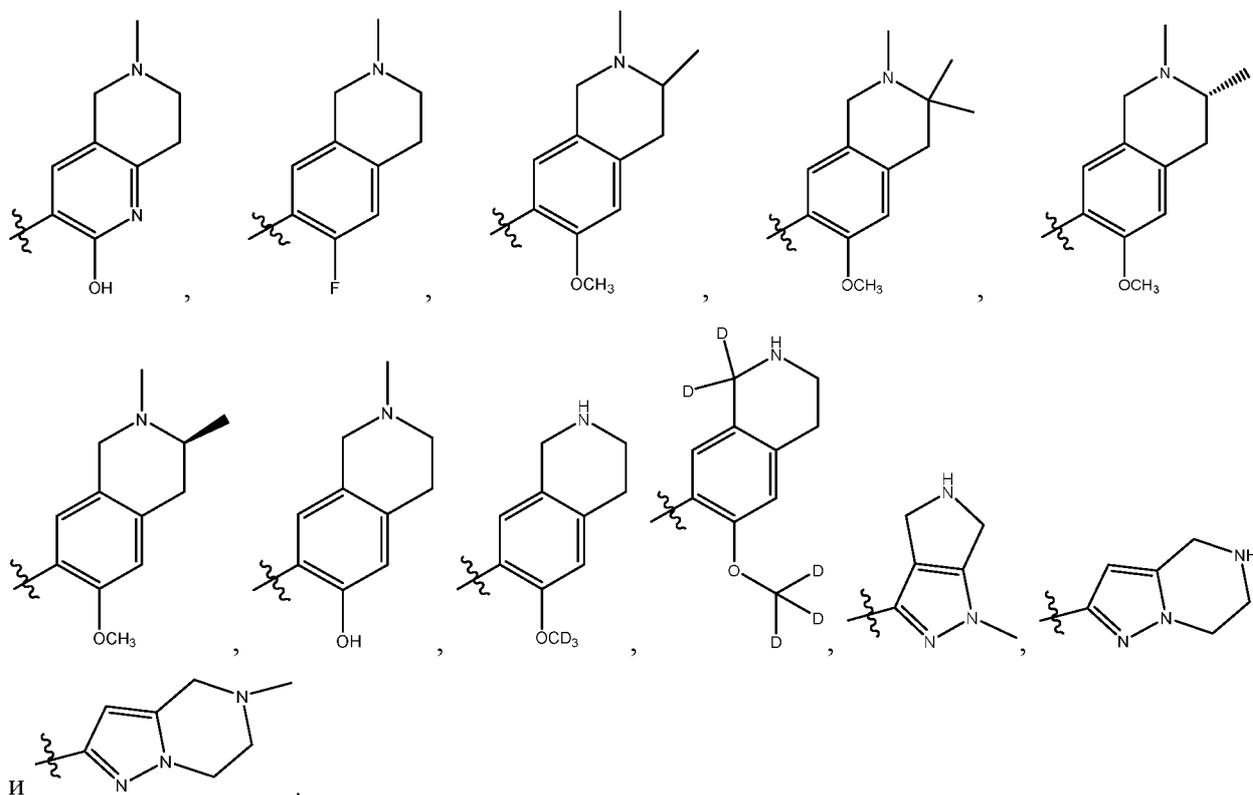


p и q представляют собой точку присоединения;

$R^c$  выбран из  $\text{C}_{1-8}$ алкил;



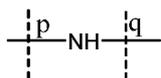




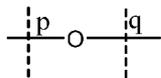
2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой хлор.

3. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ .

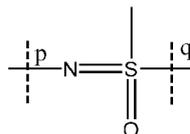
4. Соединение по п. 1, где L представляет собой

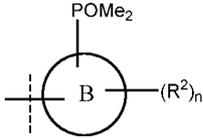


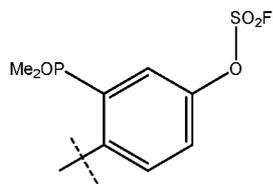
5. Соединение по п. 1, где L представляет собой

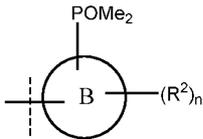


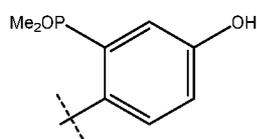
6. Соединение по п. 1, где L представляет собой



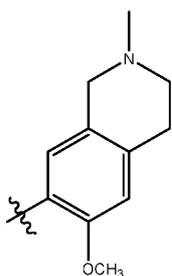
7. Соединение по п. 1, где  представляет собой



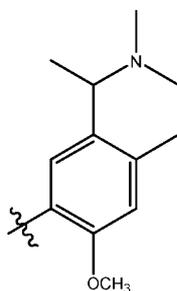
8. Соединение по п. 1, где  представляет собой



9. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой

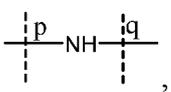


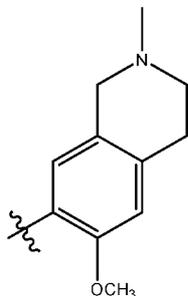
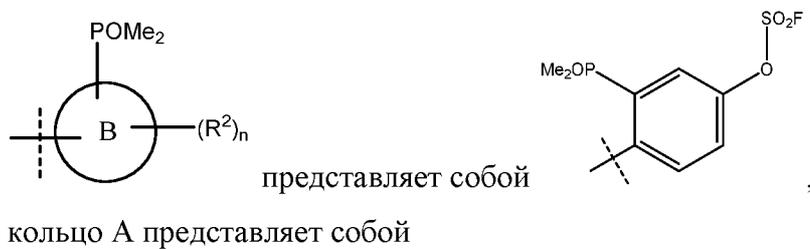
10. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой



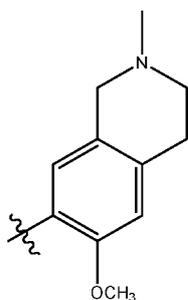
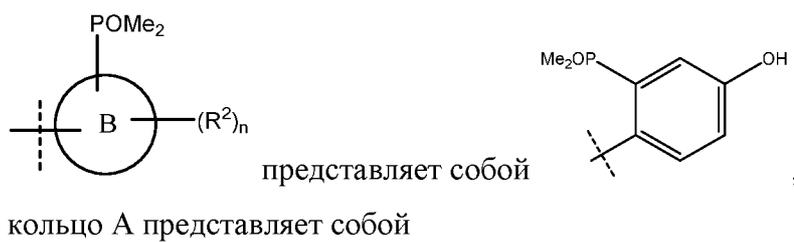
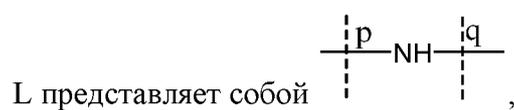
11. Соединение по п. 1, где

$R^1$  представляет собой хлор-,

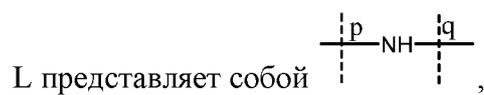
L представляет собой ,



12. Соединение по п. 1, где  
 $R^1$  представляет собой хлор-,



13. Соединение по п. 1, где  
 $R^1$  представляет собой хлор-,











3-((5-хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

3-((5-хлор-2-((6-метокси-2,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

5-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-4-(диметилфосфорил)пиридин-2-илсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-*d*<sub>3</sub>-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-*d*<sub>3</sub>-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил(метил)сульфамоилфторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил(метил)сульфамоилфторида;

2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенилдиметилфосфиноксида;

2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(2,2-дифторэтоксифенил)диметилфосфиноксида;

2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметокси)фенилдиметилфосфиноксида;

(S)-2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенилдиметилфосфиноксида;

(R)-2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенилдиметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(2-метоксиэтокси)фенил)диметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(оксетан-3-илокси)фенил)диметилфосфиноксида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамида;

N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)диметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)фенил)диметилфосфиноксида;

2-хлор-N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)ацетамида;

(2-(N-(5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)-S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксида;

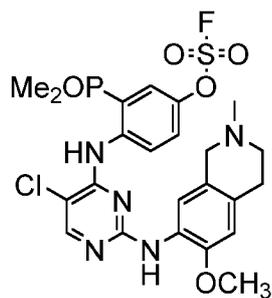
(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорида; или

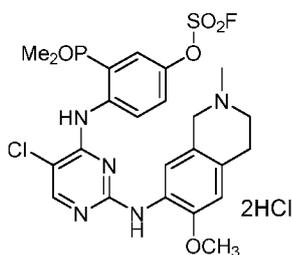
4-((5-хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида, и его фармацевтически приемлемая соль.

## 16. Соединение формулы



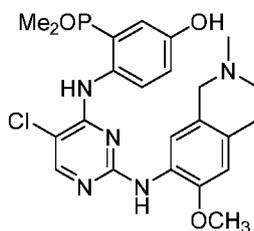
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 17. Соединение формулы



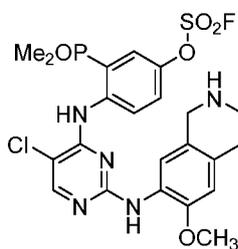
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 18. Соединение формулы



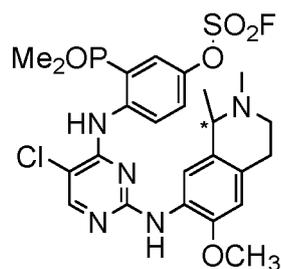
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 19. Соединение формулы



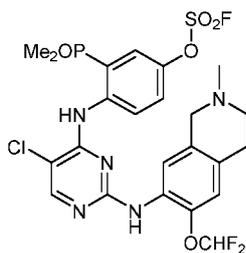
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 20. Соединение формулы



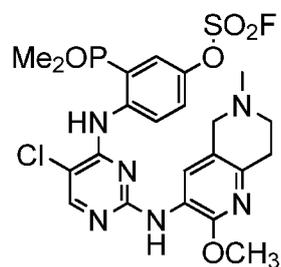
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 21. Соединение формулы



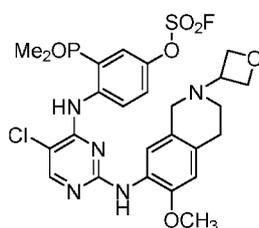
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 22. Соединение формулы



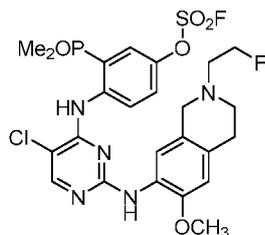
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 23. Соединение формулы



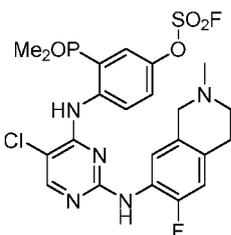
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 24. Соединение формулы



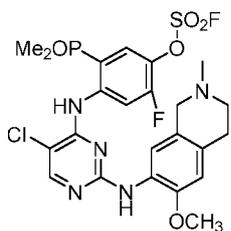
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 25. Соединение формулы



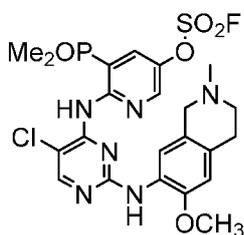
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 26. Соединение формулы



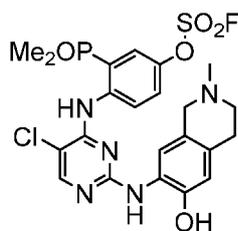
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 27. Соединение формулы



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

## 28. Соединение формулы



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

**29.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 28 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

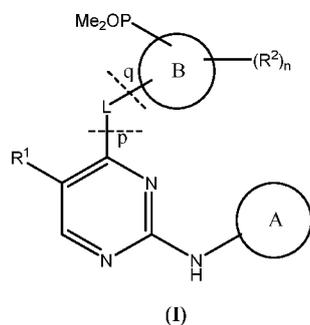
**30.** Фармацевтическая композиция по п. 29, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

**31.** Способ лечения MAP4K1(NPK1)-опосредованного заболевания, нарушения, синдрома или состояния у субъекта, включающий в себя введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 28.

**32.** Способ по п. 31, где заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой злокачественную опухоль.

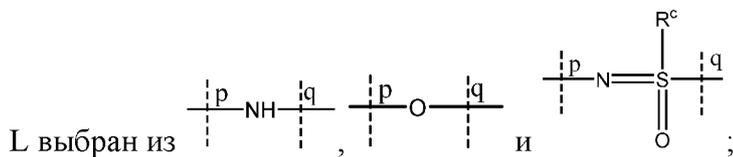
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ измененная по ст.34**

1. Соединение формулы (I)



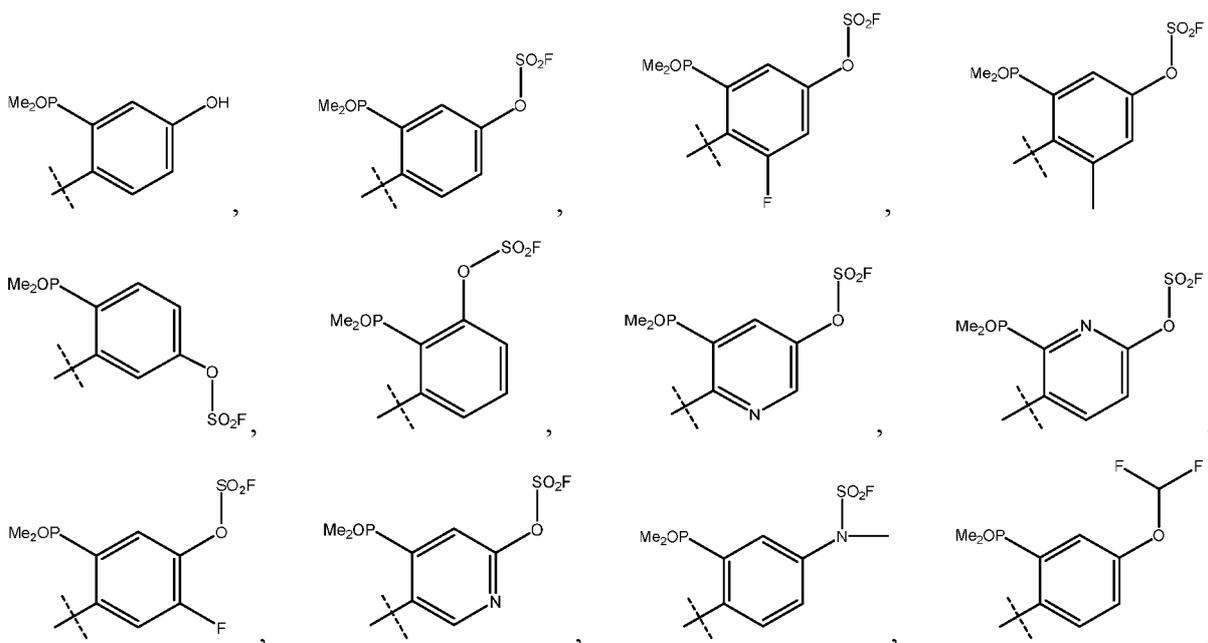
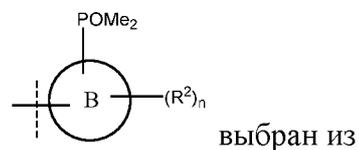
или его таутомер, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
где

$R^1$  выбран из хлор- и  $-CONH_2$ ;

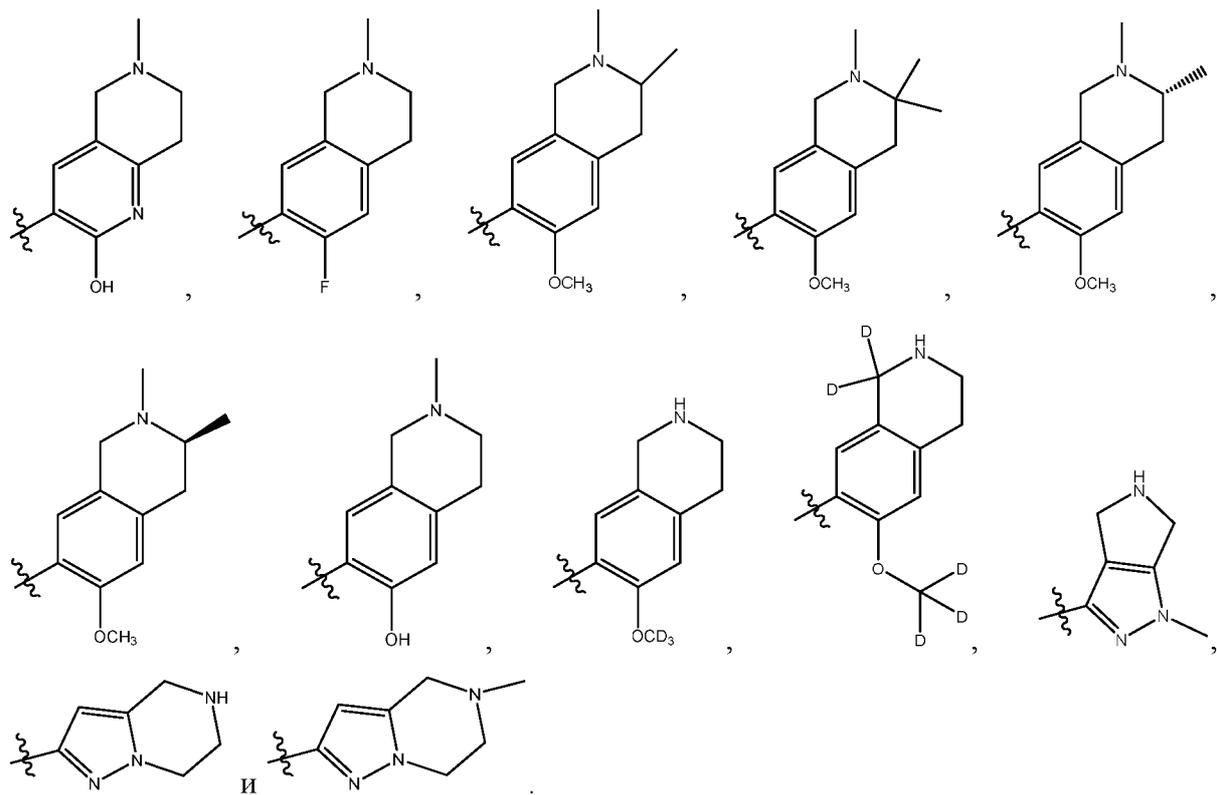


p и q представляют собой точку присоединения;

$R^c$  выбран из  $C_{1-8}$ алкил;



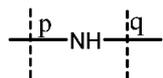




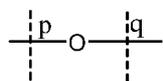
2. Соединение по п. 1, где R<sup>1</sup> представляет собой хлор-.

3. Соединение по п. 1, где R<sup>1</sup> представляет собой –CONH<sub>2</sub>.

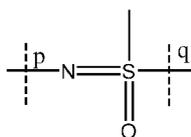
4. Соединение по п. 1, где L представляет собой



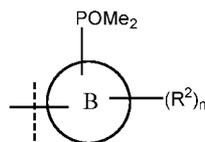
5. Соединение по п. 1, где L представляет собой



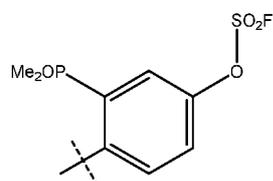
6. Соединение по п. 1, где L представляет собой



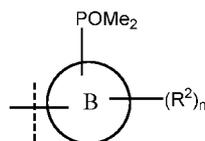
7. Соединение по п. 1, где



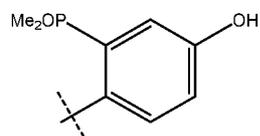
представляет собой



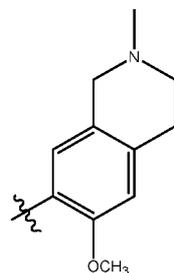
8. Соединение по п. 1, где



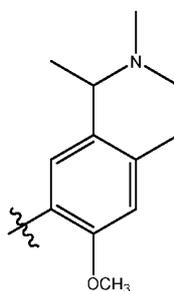
представляет собой



9. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой



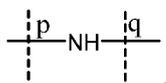
10. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой

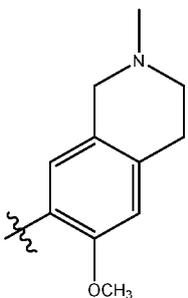
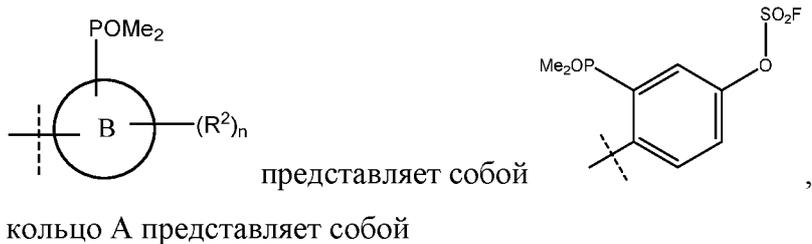


11. Соединение по п. 1, где

R<sup>1</sup> представляет собой хлор-,

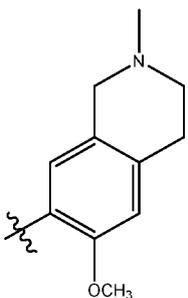
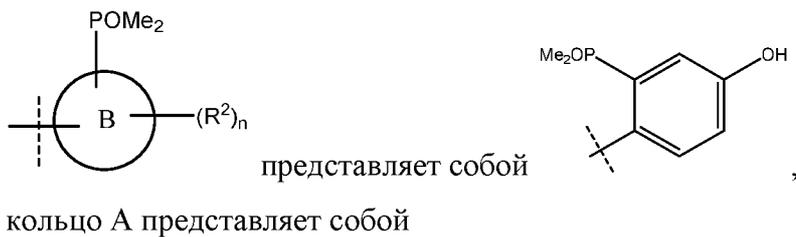
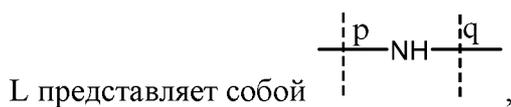
L представляет собой ,





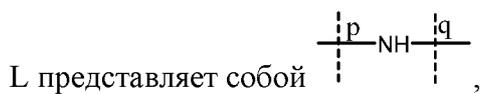
**12.** Соединение по п. 1, где

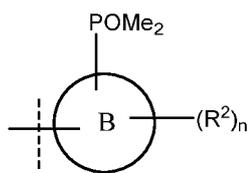
$R^1$  представляет собой хлор-,



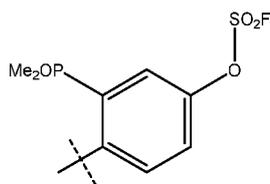
**13.** Соединение по п. 1, где

$R^1$  представляет собой хлор-,

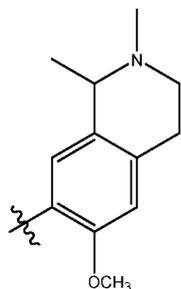




представляет собой

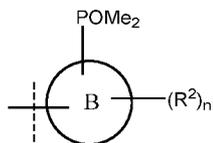


кольцо А представляет собой

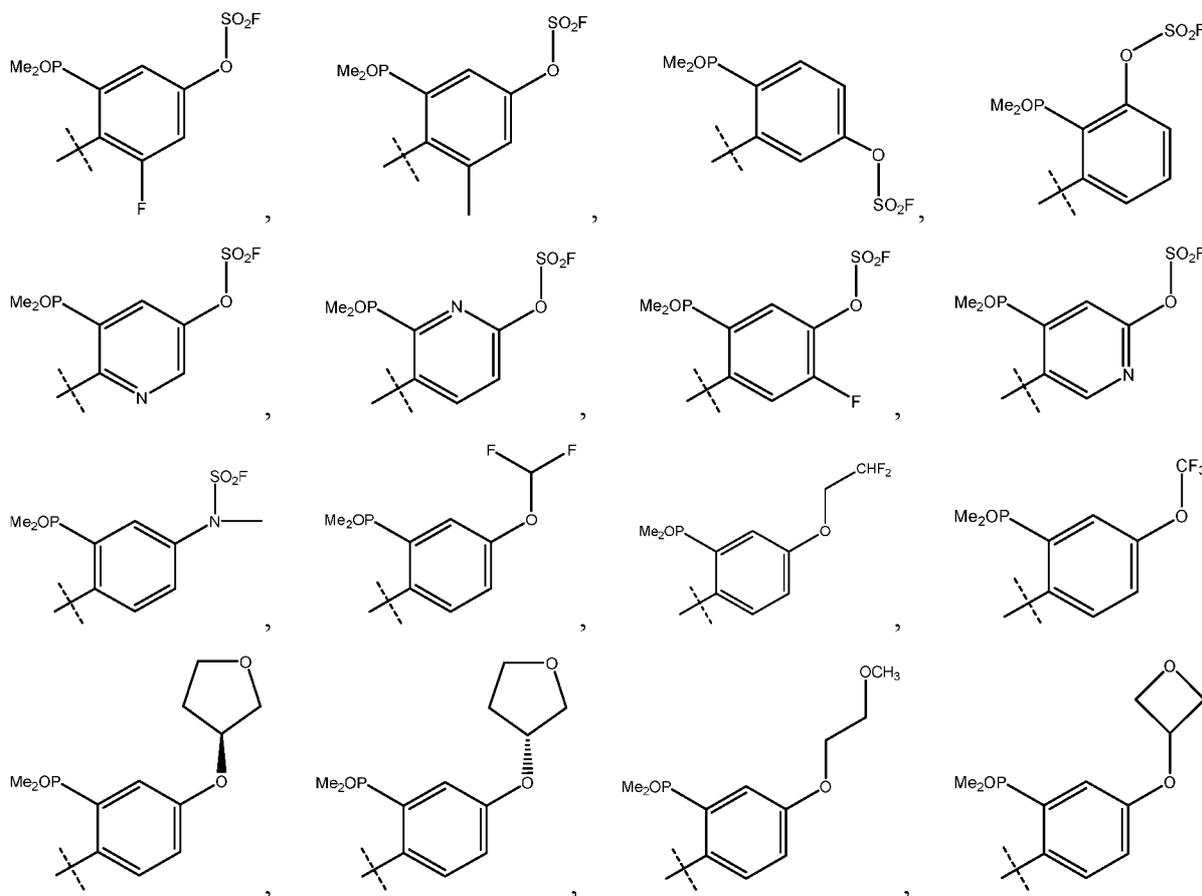
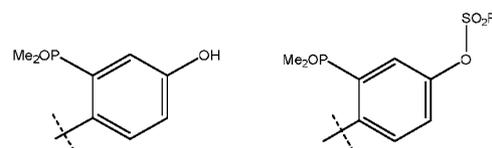


14. Соединение по п. 1, где

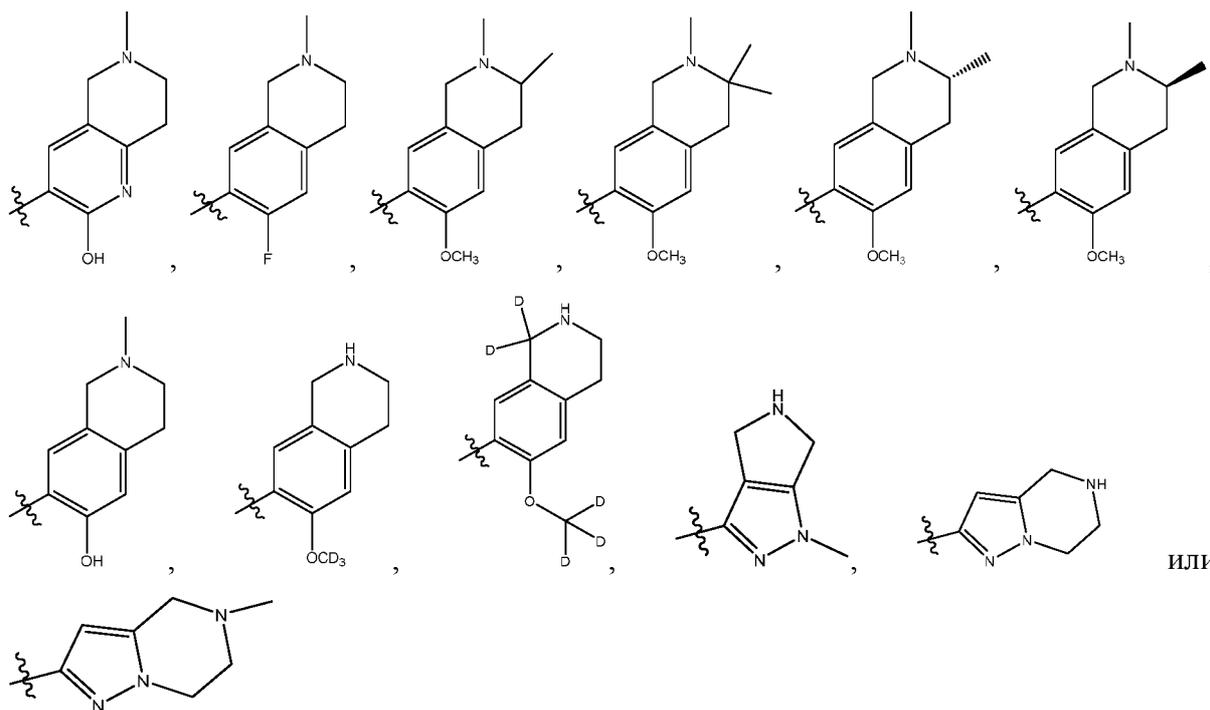
$\text{R}^1$  представляет собой хлор-;



представляет собой







- 15.** Соединение по пункту 1, выбранное из
- (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-гидроксифенил)диметилфосфиноксида;
- 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-карбамоил-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-(метил- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((6-(метокси- $d_3$ )-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((6-метокси- $d_3$ )-2-(метил- $d_3$ )-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((2-(2,2-дифторэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;
- 4-((5-хлор-2-((2-этил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;





4-((5-хлор-2-((6-метокси-*d*<sub>3</sub>-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил(метил)сульфамоилфторида;

(4-((5-хлор-2-((6-метокси-1,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-диметилфосфорил)фенил(метил)сульфамоилфторида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметокси)фенил)диметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(2,2-дифторэтоксифенил)диметилфосфиноксида;

2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметокси)фенил)диметилфосфиноксида;

(S)-(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксида;

(R)-(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)диметилфосфиноксида;

(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(2-метоксиэтоксифенил)диметилфосфиноксида;

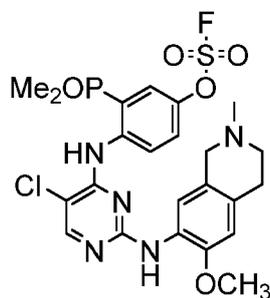
(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(оксетан-3-илокси)фенил)диметилфосфиноксида;

4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)-N-(2-фторэтил)-N-метилбензамида;

N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)-2,2-дифтор-N-метилацетамида;

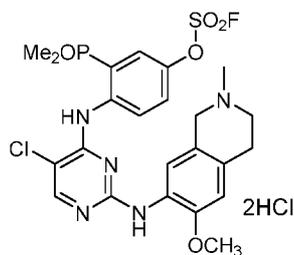
(2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(дифторметил)фенил)диметилфосфиноксида;  
 (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)фенил)диметилфосфиноксида;  
 2-хлор-N-(4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенил)ацетамида;  
 (2-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-5-(S-метилсульфонимидоил)фенил)диметилфосфиноксида;  
 4-((5-хлор-2-((6-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида дигидрохлорида; или  
 4-((5-хлор-2-((6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(диметилфосфорил)фенилсульфофторида, и его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по пункту 15 формулы



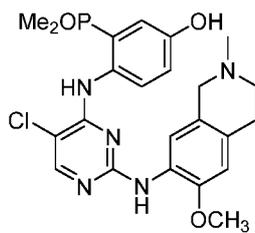
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по пункту 15 формулы



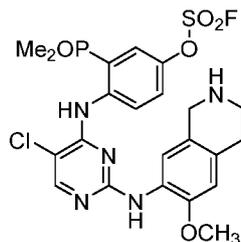
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по пункту 15 формулы



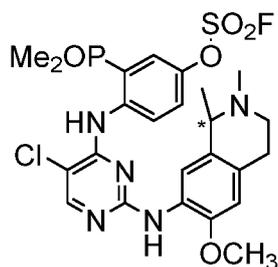
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по пункту 15 формулы



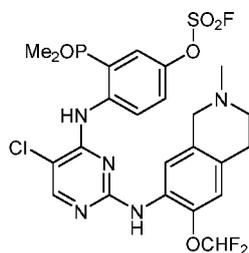
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по пункту 15 формулы



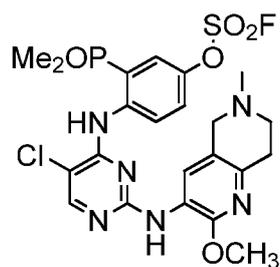
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по пункту 15 формулы



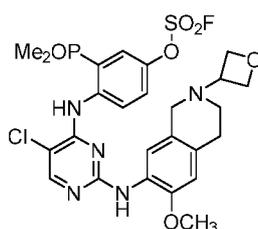
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по пункту 15 формулы



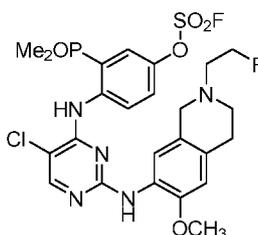
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по пункту 15 формулы



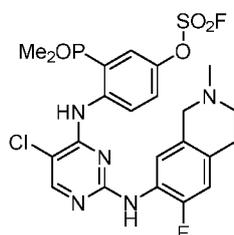
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по пункту 15 формулы



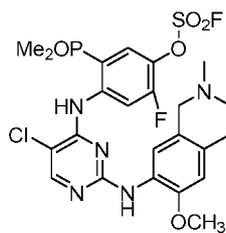
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение о пункту 15 формулы



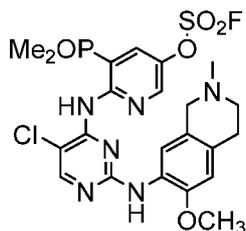
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по пункту 15 формулы



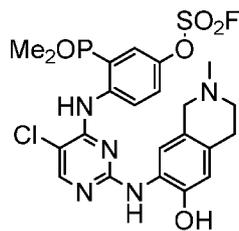
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по пункту 15 формулы



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по пункту 15 формулы



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

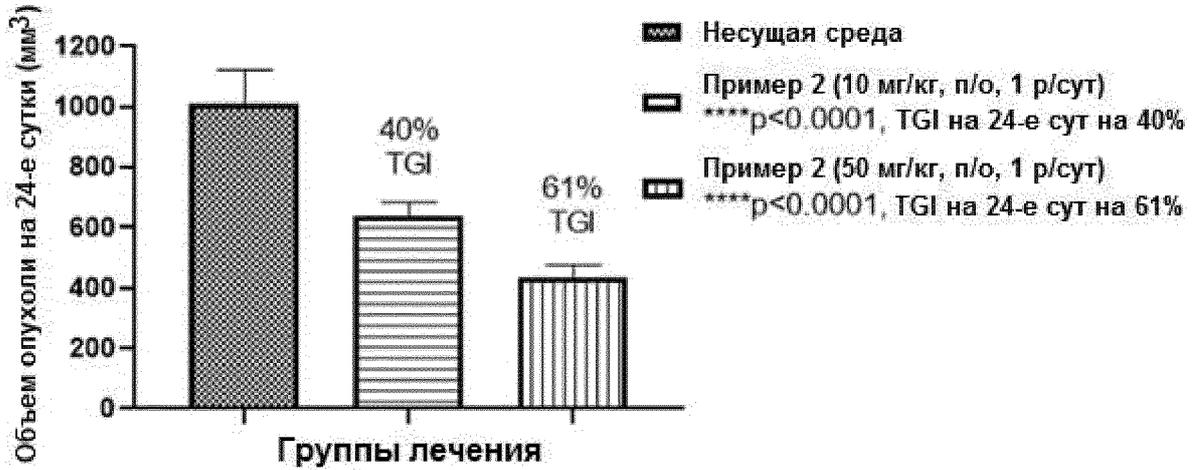
29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1 - 28 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-28 для лечения МАР4К1(НРК1)-опосредованного заболевания, нарушения, синдрома или состояния у субъекта.

32. Применение по п. 31, где заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой злокачественную опухоль.

Фигура 1. Ингибирование роста опухоли Примером 2 в модели опухоли СТ26



Фигура 2. Ингибирование роста опухоли Примером 30 в модели опухоли СТ26

