

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190196 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.31(51) Int. Cl. C07D 471/10 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.03.23

## (54) НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SHP2

(31) PCT/IB2017/051690

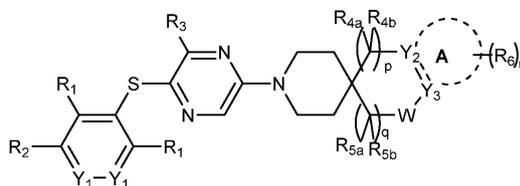
(32) 2017.03.23

(33) IB

(62) 201992253; 2018.03.23

(71) Заявитель:  
ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
КО., ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:  
Ма Цуньбо, Гао Паньян, Ху  
Шаоцин, Сюй Цзылун, Хань  
Хуэйфэн, У Синьпин, Кан Ди (CN)(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к определенным новым производным пиразина (формула I) в качестве ингибиторов SHP2, которые представлены формулой I, к их синтезу и их применению для лечения SHP2-опосредованного нарушения. Более конкретно настоящее изобретение направлено на производные в виде конденсированных гетероциклических групп, применимые в качестве ингибиторов SHP2, на способы получения таких соединений и способы лечения SHP2-опосредованного нарушения.



I

A1

202190196

202190196

A1

## **НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SHP2**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к определенным новым производным пиразина (формула I, II, III или IV) в качестве ингибиторов SHP2, которые представлены в виде формулы I, II, III или IV, их синтезу и их применению для лечения SHP2-опосредованного нарушения. Более конкретно настоящее изобретение направлено на конденсированные гетероциклические производные, применимые в качестве ингибиторов SHP2, на способы получения таких соединений и способы лечения SHP2-опосредованного нарушения.

### **Уровень техники**

SHP2 (фосфатаза, содержащая гомологичный Src домен 2) представляет собой нерецепторный белок – тирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, который содержит классический домен тирозинфосфатазы, и два N-концевых гомологичных Src (SH2) домена 2, и C-концевой хвост. Два домена SH2 контролируют внутриклеточную локализацию и функциональную регуляцию SHP2. В своем неактивном состоянии N-концевой домен SH2 блокирует домен PTP, и такое аутоингибирование ослабляется за счет связывания доменов SH2 со специфическими фосфотирозиновыми сайтами на рецепторах или связанных с рецептором адапторных белках. Стимуляция, например цитокинами или факторами роста, приводит к воздействию на каталитический сайт, в результате чего происходит ферментативная активация SHP2.

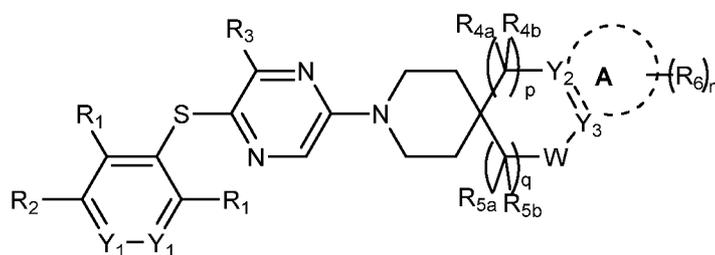
SHP2 широко экспрессируется и участвует во многих процессах передачи сигналов в клетке, таких как сигнальные пути Ras-Erk, PI3K-Akt, Jak-Stat, Met, FGFR, EGFR и пути, опосредованные рецепторами инсулина и NF-κB, при этом играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, поддержании клеточного цикла и миграции.

Гиперактивация каталитической активности SHP2, обусловленная либо зародышевыми, либо соматическими мутациями в PTPN11, была выявлена у пациентов, страдающих синдромом Нунан, синдромом LEOPARD, ювенильными миеломоноцитарными лейкозами, миелодиспластическим синдромом, В-клеточным острым лимфобластным лейкозом/лимфомой и острым миелоидным лейкозом. Кроме того, активирующие мутации

PTPN11 были также обнаружены в солидных опухолях, таких как рак легкого, рак толстой кишки, меланома, нейробластома и гепатоцеллюлярная карцинома. Следовательно, присутствие активированного белка или белка SHP2 с повышенным уровнем экспрессии при раке и других заболеваниях у человека делает SHP2 превосходной мишенью для разработки новых средств терапии. Соединения по настоящему изобретению удовлетворяют потребность в малых молекулах для ингибирования активности SHP2.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям пиразина, применимым в качестве ингибиторов SHP2 и для лечения состояний, опосредованных SHP2. Соединения по настоящему изобретению характеризуются общей структурой, такой как формула I, или представлены фармацевтически приемлемой солью:



I

Каждый  $R_1$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_2$  представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ , карбоксил,  $-NHC_{1-6}$ алкил,  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}алкил$ ,  $-CON(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-COC_{1-6}алкил$ ,  $-NHCOC_{1-6}алкил$ ,  $-NC_{1-6}алкил-CO-C_{1-6}алкил$ , замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил или  $-C_{5-10}$ гетероциклил; или

$R_2$  объединен с  $R_1$ , который является смежным с ним, с образованием 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной;

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой N или  $CR_{1a}$ ;

каждый  $R_{1a}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_3$  представляет собой -H или  $-NH_2$ ;

каждый из  $R_{4a}$  и  $R_{4b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или

$R_{4a}$  и  $R_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют  $CO$ ,  $C=NH$  или  $C=N-OH$ ;

$p$  равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из  $R_{5a}$  и  $R_{5b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или

$R_{5a}$  и  $R_{5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, или  $C=NR_{5c}$ , и  $R_{5c}$  представляет собой -H или  $-C_{1-6}$ алкил; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной;

$q$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

$W$  отсутствует, представляет собой  $-O$ ,  $-S$  или  $-NR_w$ ; и  $R_w$  представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-OC_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкокси, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

кольцо  $A$  отсутствует или представляет собой 3-10-членное кольцо;

$==$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

если кольцо  $A$  отсутствует,  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}R_{2b}$ ,  $NR_{2a}$  или  $O$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}R_{3b}$ ,  $NR_{3a}$  или  $O$ ;

если кольцо  $A$  представляет собой 3-10-членное кольцо,

i)  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или  $N$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или  $N$ , если  $==$  представляет собой одинарную связь; или

ii)  $Y_2$  представляет собой  $C$ , и  $Y_3$  представляет собой  $C$ , если  $==$  представляет собой двойную связь;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $=O$ , карбоксил,  $-C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $O-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO-OR_{6a}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероцикл,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{3-10}$ карбоцикл,  $-C_{3-10}$ гетероцикл,  $-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероцикл,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероцикл,  $-CO-C_{3-10}$ гетероцикл,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $CO-OR_{6a}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{3-10}$ карбоцикл,  $-O-C_{3-10}$ гетероцикл,  $-NR_{6a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-CO-C_{5-10}$ гетероарил,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероцикл,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-NR_{6a}-SO_2C_{1-6}$ алкил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SONR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO-C_{1-6}$ алкил,  $-SO_2C_{1-6}$ алкил,  $-PO(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-PO(C_{1-6}алкокси)_2$ ,  $-C_{3-10}$ гетероцикл или  $-C_{5-10}$ гетероарил; каждый из которых независимо является необязательно замещенным; и  $n$  равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или

два смежных  $R_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила,  $-C_{3-6}$ гетероцикла или  $-C_{3-6}$ карбоцикла, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной;

каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено несколько предпочтительных технических решений в отношении соединения формулы I.

В некоторых вариантах осуществления формулы I:

каждый  $R_1$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $C_{1-6}$ алкил;

$R_2$  представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ , карбоксил,  $-NHC_{1-6}$ алкил,  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$ алкил,  $-CON(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-COC_{1-6}$ алкил,  $-NH-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-NC_{1-6}$ алкил- $CO-C_{1-6}$ алкил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил или  $-C_{5-10}$ гетероцикл; или

$R_2$  объединен с  $R_1$ , который является смежным с ним, с образованием 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца, и каждая из кольцевых систем

независимо является необязательно замещенной;

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой N или  $CR_{1a}$ ;

каждый  $R_{1a}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_3$  представляет собой -H или  $-NH_2$ ;

каждый из  $R_{4a}$  и  $R_{4b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или

$R_{4a}$  и  $R_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют CO;

$p$  равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из  $R_{5a}$  и  $R_{5b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или

$R_{5a}$  и  $R_{5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной;

$q$  равняется 1, 2, 3 или 4;

W отсутствует, представляет собой O,  $NR_w$  или S;

$R_w$  представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-OC_{1-6}$ алкил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-10-членное кольцо;

=== представляет одинарную или двойную связь;

если кольцо A отсутствует,  $Y_2$  представляет собой  $-CR_{2a}R_{2b}$ ,  $-NR_{2a}$  или -O, и  $Y_3$  представляет собой  $-CR_{3a}R_{3b}$ ,  $-NR_{3a}$  или O;

если кольцо A представляет собой 3-10-членное кольцо,

i)  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N, если === представляет одинарную связь; или

ii)  $Y_2$  представляет собой C, и  $Y_3$  представляет собой C, если  $\equiv$  представляет двойную связь;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо, =O, карбоксил,  $-C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $O-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO-OR_{6a}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероциклил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-CO-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $CO-OR_{6a}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{3-10}$ карбоциклил,  $-NR_{6a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-CO-C_{5-10}$ гетероарил,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероциклил,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SONR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO-C_{1-6}$ алкил,  $-SO_2C_{1-6}$ алкил,  $-PO(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-C_{3-10}$ гетероциклил или  $-C_{5-10}$ гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным; и n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; или

два смежных  $R_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила,  $-C_{3-6}$ гетероциклила или  $-C_{3-6}$ карбоциклила, и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной;

каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_1$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ; карбоксил;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ алкокси;  $-C_{1-6}$ алкил, замещенный галогеном,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкокси; или  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный галогеном,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_1$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ; карбоксил;  $-C_{1-3}$ алкил;  $-C_{1-3}$ алкокси;  $-C_{1-6}$ алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -I,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкокси; или  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -I,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,

карбоксилем,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкоксии.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_1$  независимо представляет собой  $-H$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопророкси;  $-C_{1-3}$ алкил, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, метилом, этилол, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопророкси; или  $C_{1-3}$ алкокси, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, метилом, этилол, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопророкси.

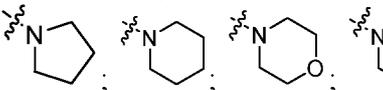
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_1$  независимо представляет собой  $-H$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопророкси или метил, замещенный одним или более заместителями, при этом каждый независимо выбран из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксила, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопророкси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_1$  независимо представляет собой  $-Cl$  или  $-H$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $R_2$  представляет собой  $-H$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ;  $-N_3$ ; карбоксил;  $-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{1-6}$ алкокси;  $-NHC_{1-6}$ алкил;  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONHC_{1-6}$ алкил;  $-CON(C_{1-6}$ алкил) $_2$ ;  $-COC_{1-6}$ алкил;  $-NHCOC_{1-6}$ алкил;  $-N(C_{1-6}$ алкил)- $CO-C_{1-6}$ алкил;  $-C_{5-10}$ гетероциклил;  $-C_{1-6}$ алкил, замещенный галогеном,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкоксии; или  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный галогеном,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкоксии.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $R_2$  представляет собой  $-H$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ;  $-N_3$ ; карбоксил;  $-C_{1-3}$ алкил;  $-C_{1-3}$ алкокси;  $-NHC_{1-3}$ алкил;  $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONHC_{1-3}$ алкил;  $-CON(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ;  $-COC_{1-3}$ алкил;  $-NHCOC_{1-3}$ алкил;  $-N(C_{1-3}$ алкил)- $CO-C_{1-3}$ алкил;  $-C_{5-10}$ гетероциклил;  $-C_{1-6}$ алкил, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкоксии; или  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем,  $-C_{1-3}$ алкилом или  $-C_{1-3}$ алкоксии.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $R_2$  представляет собой  $-H$ ;  $-F$ ;  $-Cl$ ;  $-Br$ ;  $-NH_2$ ;  $-CN$ ;  $-OH$ ;  $-NO_2$ ;  $-N_3$ ; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопророкси;  $-NHCH_3$ ;  $-N(CH_3)_2$ ;  $-CONH_2$ ;  $-CONHCH_3$ ;  $-CON(CH_3)_2$ ;  $-COCH_3$ ;  $-$

$NH-COCH_3$ ;  $-N(CH_3)-COCH_3$ ; ;  $-C_{1-3}$ алкил, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, метилол, этилол, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопророкси; или  $C_{1-3}$ алкокси, замещенный  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, метилол, этилол, пропилом, изопропилом, метокси,

этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R<sub>2</sub> представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил, метил, этил, пропил; изопропил; метокси, этокси, пропокси; изопропокси или метил, замещенный одним или более заместителями, при этом каждый независимо выбран из -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксила, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R<sub>2</sub> объединен с R<sub>1</sub>, который является смежным с ним, с образованием 5-10-членного гетероарила или 5-10-членного гетероциклического кольца, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной галогеном, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, оксо, =O, -CONH<sub>2</sub>, замещенным или незамещенным -C<sub>1-6</sub>алкокси, замещенным или незамещенным -C<sub>1-6</sub>алкилом, -C<sub>1-6</sub>алкилен-О-C<sub>1-6</sub>алкилом, -C<sub>1-6</sub>алкилен-COOH, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NHCONH<sub>2</sub>, -CO-N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NHCO-C<sub>1-6</sub>алкилом, -CO-CO-N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилом, -SONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C<sub>5-10</sub> или -C<sub>5-10</sub>гетероарилем.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R<sub>2</sub> объединен с R<sub>1</sub>, который является смежным с ним, с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 9-членного гетероарила, 5-членного гетероциклила, 6-членного гетероциклила, 7-членного гетероциклила, 8-членного гетероциклила или 9-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, оксо, =O, -CONH<sub>2</sub>, замещенным или незамещенным C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенным или незамещенным C<sub>1-3</sub>алкилом, -C<sub>1-3</sub>алкилен-О-C<sub>1-3</sub>алкилом, -C<sub>1-3</sub>алкилен-COOH, -C<sub>1-3</sub>алкилен-NHCONH<sub>2</sub>, -CO-N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C<sub>1-3</sub>алкилен-NHCO-C<sub>1-3</sub>алкилом, -CO-CO-N(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CO-C<sub>1-3</sub>алкилом, -SONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SOCH<sub>3</sub> или -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы I R<sub>2</sub> объединен с R<sub>1</sub>, который является смежным с ним, с образованием 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила, 7-членного гетероарила, 8-членного гетероарила, 5-членного гетероциклила, 6-членного гетероциклила, 7-членного гетероциклила или 8-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1 гетероатом, выбранный из N или O; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксилем; оксо; =O; -CONH<sub>2</sub>; метилом; этилом; пропилом; изопропилом; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>COOH; -CH<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>; -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>; -CO-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -COCH<sub>3</sub>; -C<sub>1-3</sub>алкилом, замещенным галогеном, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub> или карбоксилем; или -C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенным

галогеном,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$  или карбоксил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $\text{R}_2$  объединен с  $\text{R}_1$ , который является смежным с ним, с образованием 5-членного гетероциклила и необязательно замещенного -F или  $-\text{COCH}_3$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_1$ , который является смежным с ним, вместе с ароматическим кольцом, к которому они присоединены, образуют .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $\text{Y}_1$  независимо представляет собой N или CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-\text{C}_{1-6}$ алкил; или  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{NH}$  или  $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NO}_2$ ; карбоксил;  $-\text{C}_{1-3}$ алкил;  $-\text{C}_{1-3}$ алкокси;  $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилом или  $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; или  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилом или  $-\text{C}_{1-3}$ алкокси; или  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют  $\text{C}=\text{O}$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $\text{R}_{4a}$  или  $\text{R}_{4b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NO}_2$ ; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопропокси;  $\text{C}_{1-3}$ алкил, замещенный -F, -Cl, -Br,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют  $\text{C}=\text{O}$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  независимо представляет собой -H,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , метил, этил, метокси, этокси; или  $\text{R}_{4a}$  и  $\text{R}_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют  $\text{C}=\text{O}$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $p$  равняется 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $\text{R}_{5a}$  и  $\text{R}_{5b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -I;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NO}_2$ ; карбоксил;  $-\text{C}_{1-3}$ алкил;  $-\text{C}_{1-3}$

залкокси; -C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси; или -C<sub>1-6</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси; или R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил, 7-членный гетероциклил, 8-членный гетероциклил, 9-членный гетероциклил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил или 9-членный гетероарил; и каждый гетероциклил или гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из R<sub>5a</sub> или R<sub>5b</sub> независимо представляет собой -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, метил, этил, метокси или этокси; или R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил; и каждый гетероциклил или гетероарил содержит 1 гетероатом, выбранный из N или O.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из R<sub>5a</sub> или R<sub>5b</sub> независимо представляет собой -H или -NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы I W отсутствует, представляет собой O или NR<sub>w</sub>.

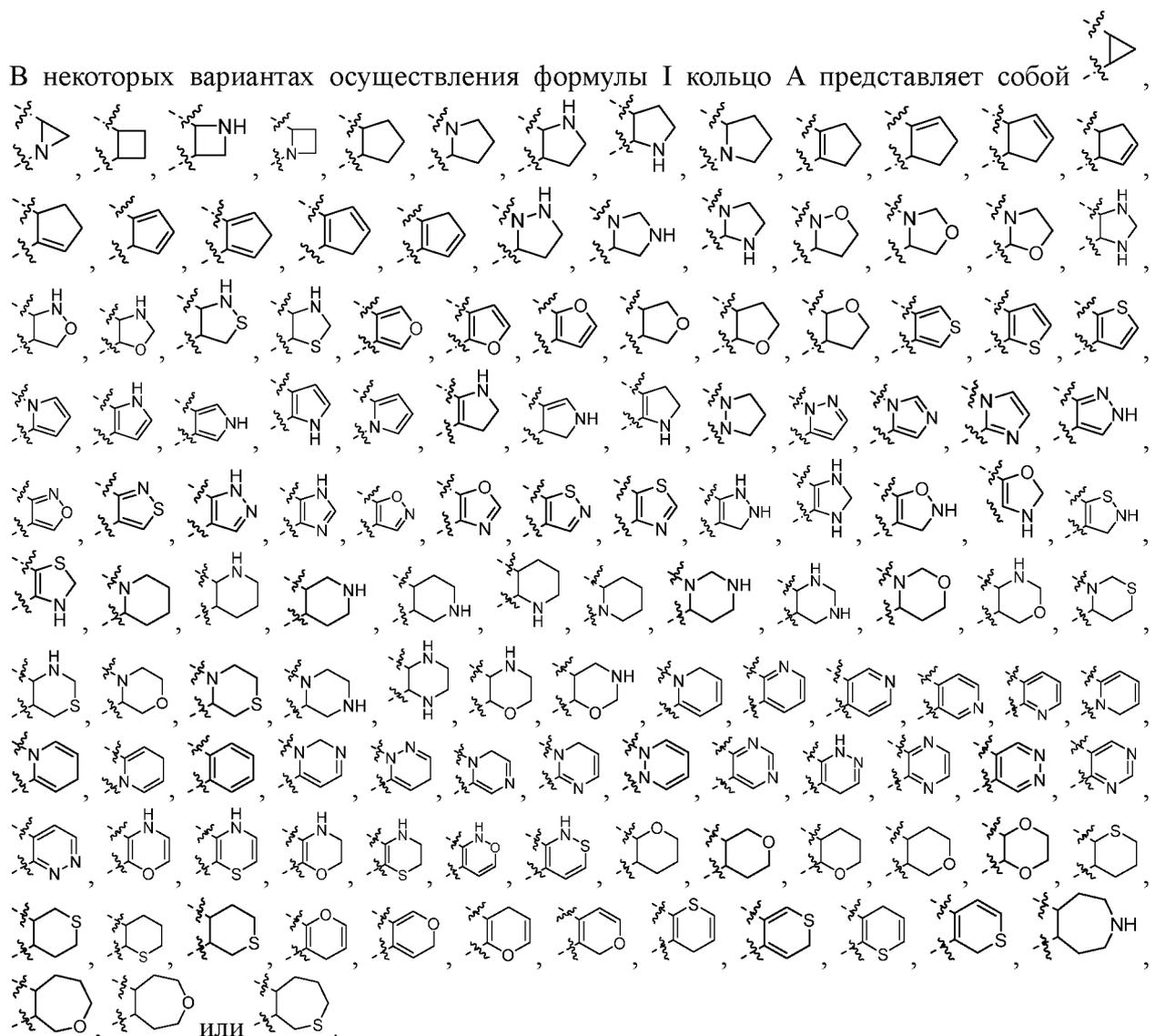
В некоторых вариантах осуществления формулы I W представляет собой NR<sub>w</sub>, и R<sub>w</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -CO-C<sub>1-3</sub>алкил, -COOC<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алкил-CO-C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкил.

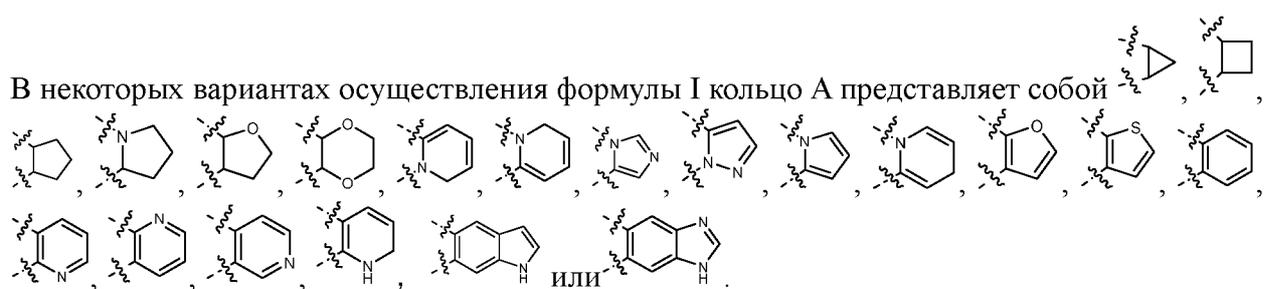
В некоторых вариантах осуществления формулы I W представляет собой NR<sub>w</sub>, и R<sub>w</sub> представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; метил-CO-метил; -C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I кольцо A представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 9-членный арил, 10-членный арил; 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил; 3-членный гетероциклил, 4-членный

гетероцикл, 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл, 9-членный гетероцикл, 10-членный гетероцикл; 3-членный карбоцикл, 4-членный карбоцикл, 5-членный карбоцикл, 6-членный карбоцикл, 7-членный карбоцикл, 8-членный карбоцикл, 9-членный карбоцикл или 10-членный карбоцикл; и каждый гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S; каждый гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O.

В некоторых вариантах осуществления формулы I кольцо A представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил; 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил; 3-членный гетероцикл, 4-членный гетероцикл, 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл; 3-членный карбоцикл, 4-членный карбоцикл, 5-членный карбоцикл, 6-членный карбоцикл, 7-членный карбоцикл или 8-членный карбоцикл; и каждый гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; каждый гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O.





В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$ , и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксилил; -C<sub>1-3</sub>алкил; -C<sub>1-3</sub>алкокси; -C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилком, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси; или -C<sub>1-6</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилком, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилком, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или -C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилком, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H или метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $R_{2a}$  представляет собой -H или метил, и  $R_{2b}$  представляет собой -H.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  оба представляют собой -H.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой CH или N, и  $Y_3$  представляет собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой CH, и  $Y_3$  представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $Y_2$  представляет собой N, и  $Y_3$  представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1-3</sub>алкил, -C<sub>1-3</sub>алкокси, или -C<sub>1-6</sub>алкил, или -C<sub>1-6</sub>алкокси, замещенный-F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси.

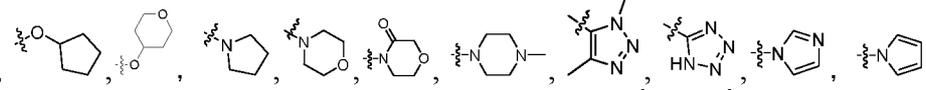
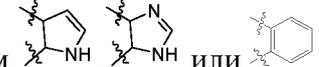
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, карбоксил, -C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-OR<sub>6a</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероарил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>-CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -CO-C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-NR<sub>6a</sub>-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -CO-NR<sub>6a</sub>-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -CO-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -O-C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-OR<sub>6a</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -O-C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -O-C<sub>5-10</sub>карбоцикллил, -NR<sub>6a</sub>-CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -NR<sub>6a</sub>-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-CO-C<sub>5-10</sub>гетероарил, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>3-10</sub>гетероцикллил, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероарил, -S-C<sub>1-6</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил, -PO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>5-10</sub>гетероцикллил или -C<sub>5-10</sub>гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, оксо, =O, замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом; или два смежных  $R_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила; 3-членного карбоциклила, 4-членного карбоциклила, 5-членного карбоциклила, 6-членного карбоциклила; 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила; 3-членного гетероциклила, 4-членного гетероциклила, 5-членного гетероциклила или 6-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероцикллил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной галогеном, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, =O, оксо, карбоксилем, -CONH<sub>2</sub>, -PO(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, замещенным или незамещенным -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-6</sub>алкилом.

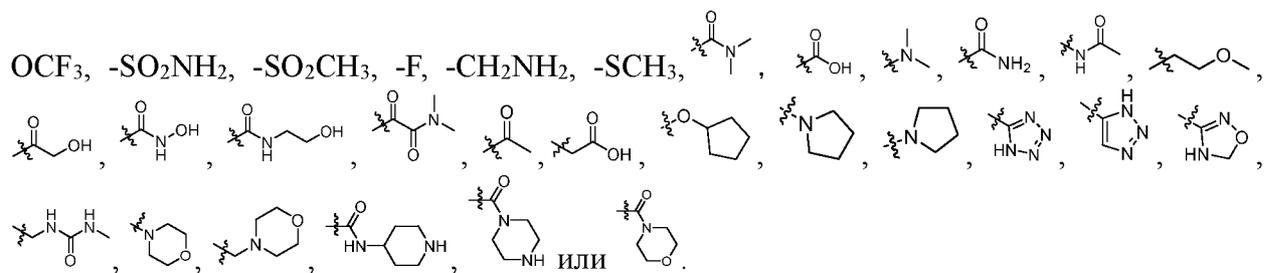
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, карбоксил, -C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-OR<sub>6a</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероарил, -C<sub>1-6</sub>алкилен-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -CO-NR<sub>6a</sub>-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -CO-C<sub>5-10</sub>гетероцикллил, -O-C<sub>5-10</sub>карбоцикллил, -NR<sub>6a</sub>-CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -NR<sub>6a</sub>-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-6</sub>алкилен-C<sub>3-10</sub>гетероцикллил, -S-C<sub>1-6</sub>алкил,

$-\text{SO}_2\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{C}_{5-10}$ гетероцикл или  $-\text{C}_{5-10}$ гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , карбоксилем, оксо,  $=\text{O}$ , метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или два смежных  $\text{R}_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила, 5-членного карбоциклила, 5-членного гетероарила или 5-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероцикл содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  или  $\text{S}$ ; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ , оксо, карбоксилем,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2$ , метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

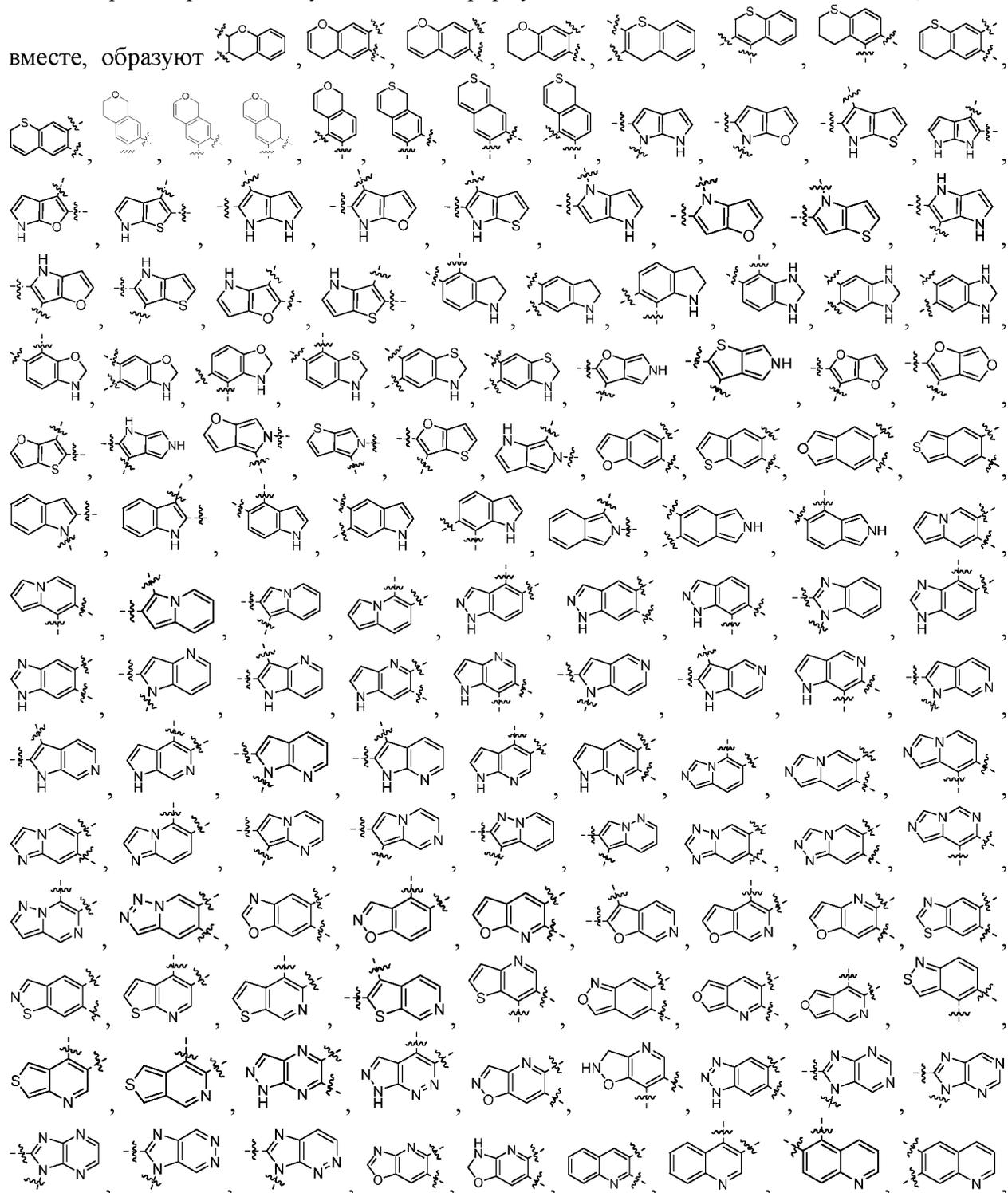
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $\text{R}_6$  независимо представляет собой  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , оксо,  $=\text{O}$ , карбоксил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $-\text{C}_{1-3}$ алкил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ алкил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{CO}-\text{OR}_{6a}$ ,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{C}_{5-6}$ гетероцикл,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{C}_{5-6}$ гетероарил,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{CO}-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{NR}_{6a}-\text{CO}-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ алкил,  $-\text{CO}-\text{NR}_{6a}-\text{C}_{5-6}$ гетероцикл,  $-\text{CO}-\text{C}_{5-6}$ гетероцикл,  $-\text{O}-\text{C}_{5-6}$ карбоцикл,  $-\text{NR}_{6a}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{NR}_{6a}-\text{CO}-\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{NR}_{6a}-\text{C}_{1-3}$ алкилен- $\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{NR}_{6a}-\text{C}_{1-6}$ алкилен- $\text{C}_{3-6}$ гетероцикл,  $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ алкил,  $-\text{SO}_2\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ алкил,  $-\text{C}_{5-6}$ гетероцикл или  $-\text{C}_{5-6}$ гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным одним или более заместителями, при этом каждый независимо выбран из  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ , карбоксила, оксо,  $=\text{O}$ , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или два смежных  $\text{R}_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила; 5-членного карбоциклила, 5-членного гетероарила или 5-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из  $\text{N}$ ,  $\text{O}$  или  $\text{S}$ ; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной одним или более заместителями, при этом каждый независимо выбран из  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ , оксо, карбоксила,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2$ , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

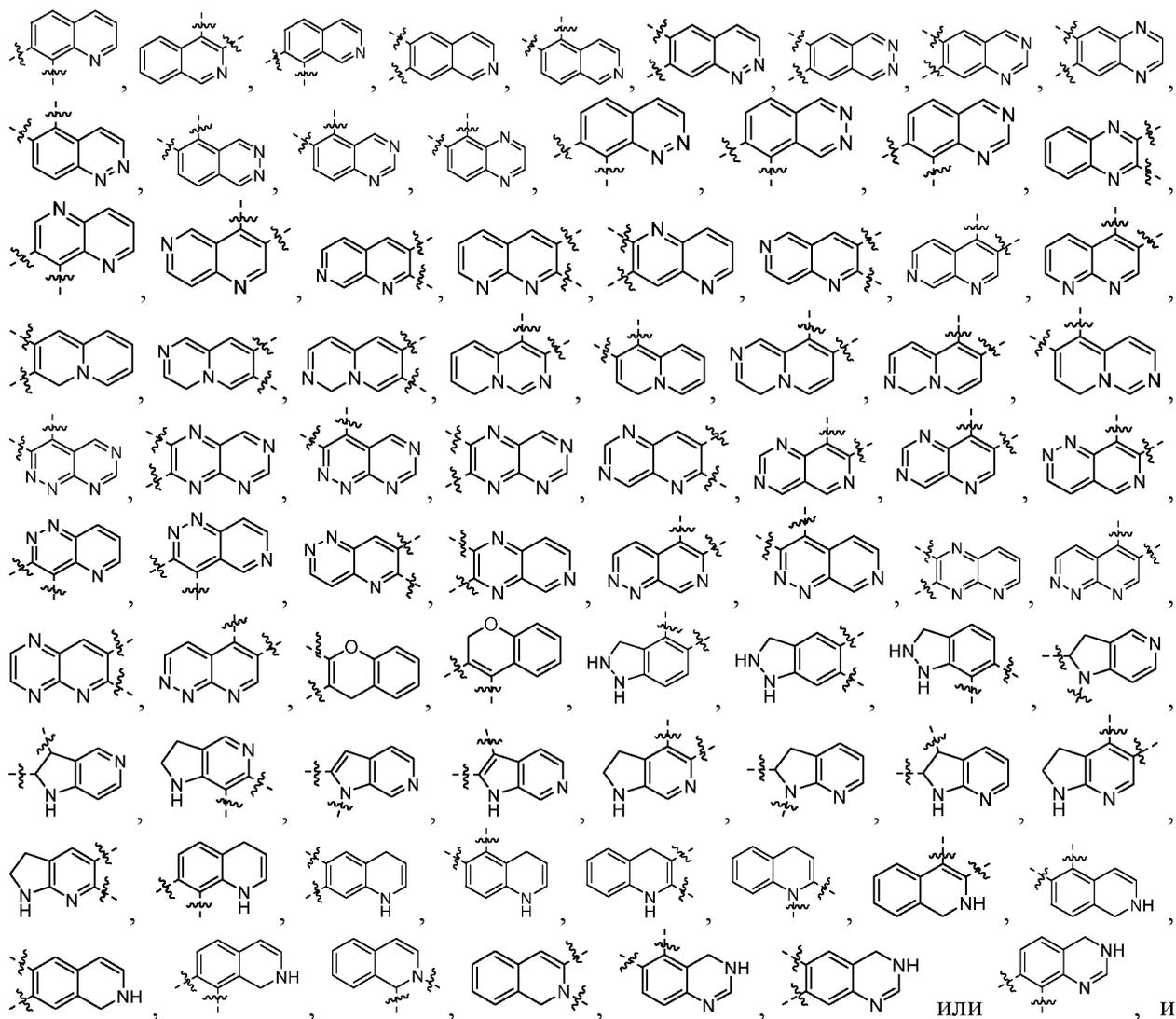
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $\text{R}_6$  независимо представляет собой  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{C})(\text{C})(\text{C})$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{C})(\text{C})(\text{OH})$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SOCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C})(\text{C})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C})(\text{C})(\text{C})$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCONHCH}_3$ ,  или два смежных  $\text{R}_6$  могут быть объединены вместе с образованием .

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый  $\text{R}_6$  независимо представляет собой метил, этил, изопропил, метокси, этокси,  $=\text{O}$ , оксо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CF}_3$ , -



В некоторых вариантах осуществления формулы I кольцо A и два смежных R<sub>6</sub>, взятые





и каждое из колец А независимо является необязательно замещенным иными одним или более  $R_6$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы I  $n$  равняется 0, 1, 2 или 3.

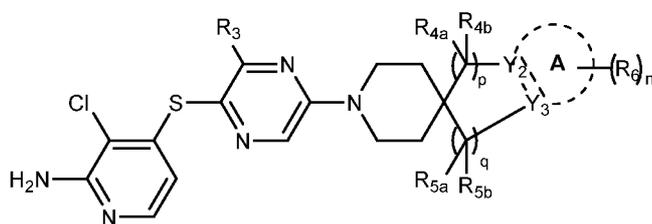
В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил; -C<sub>1</sub>-алкил; -C<sub>1</sub>-алкокси; -C<sub>1</sub>-алкил, замещенный галогеном, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1</sub>-алкилом или -C<sub>1</sub>-алкокси; или -C<sub>1</sub>-алкокси, замещенный галогеном, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1</sub>-алкилом или -C<sub>1</sub>-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C<sub>1</sub>-алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или -C<sub>1</sub>-алкокси, замещенный -F, -Cl, Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; карбоксил; метил; этил; изопропил; метокси; метил, замещенный -F, -Cl, -NH<sub>2</sub>, -OH, карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; этил, замещенный -F, -Cl, -NH<sub>2</sub>, -OH, карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или пропил, замещенный -F, -Cl, -NH<sub>2</sub>, -OH, карбоксил, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы I каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение представлено формулой II:



## II

$R_3$  представляет собой -H или -NH<sub>2</sub>;

каждый из  $R_{4a}$  или  $R_{4b}$  независимо представляет собой -H, галоген, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкил; или

$R_{4a}$  и  $R_{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C=O, C=NH или C=N-OH;

$p$  равняется 0, 1, 2 или 3;

каждый из  $R_{5a}$  или  $R_{5b}$  независимо представляет собой -H, галоген, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкил; или

$R_{5a}$  и  $R_{5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-10-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной;

$q$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

кольцо A отсутствует или представляет собой 3-10-членное кольцо;

=== представляет одинарную или двойную связь;

если кольцо А отсутствует,  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}R_{2b}$ ,  $NR_{2a}$  или О, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}R_{3b}$ ,  $NR_{3a}$  или О;

если кольцо А представляет собой 3-10-членное кольцо и

i)  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N, если === представляет собой одинарную связь; или

ii)  $Y_2$  представляет собой С, и  $Y_3$  представляет собой С, если === представляет собой двойную связь;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо, =O, карбоксил,  $-C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен-О- $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкилен-СО- $OR_{6a}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероциклил,  $-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-C_{1-6}$ алкилен-СО- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}$ -СО- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}$ -СО- $C_{1-6}$ алкил,  $-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-CO-NR_{6a}-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-CO-C_{3-10}$ гетероциклил,  $-O-C_{1-6}$ алкилен-СО- $OR_{6a}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен-СО- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-O-C_{3-10}$ карбоциклил,  $-NR_{6a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-NR_{6a}-CO-NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-CO-C_{5-10}$ гетероарил,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{3-10}$ гетероциклил,  $-NR_{6a}-C_{1-6}$ алкилен- $C_{5-10}$ гетероарил,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SONR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$ ,  $-SO-C_{1-6}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил,  $-PO(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-C_{3-10}$ гетероциклил или  $-C_{5-10}$ гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным; и n равняется 0, 1, 2 или 3; или два смежных  $R_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного арила, 5-членного гетероарила, 6-членного гетероарила,  $-C_{3-6}$ гетероциклила или  $-C_{3-6}$ карбоциклила, и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной;

каждый из  $R_{6a}$  и  $R_{6b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из  $R_{4a}$  или  $R_{4b}$  независимо представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или

незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>4a</sub> и R<sub>4b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C=O.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>4a</sub> или R<sub>4b</sub> независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; карбоксил; метил; этил; метокси; этокси; метил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, метокси или этокси; этил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, метокси или этокси; метокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, метокси или этокси; или этокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом, этилом, метокси или этокси; или R<sub>4a</sub> и R<sub>4b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C=O.

В некоторых вариантах осуществления формулы II  $p$  равняется 0, 1 или 2.

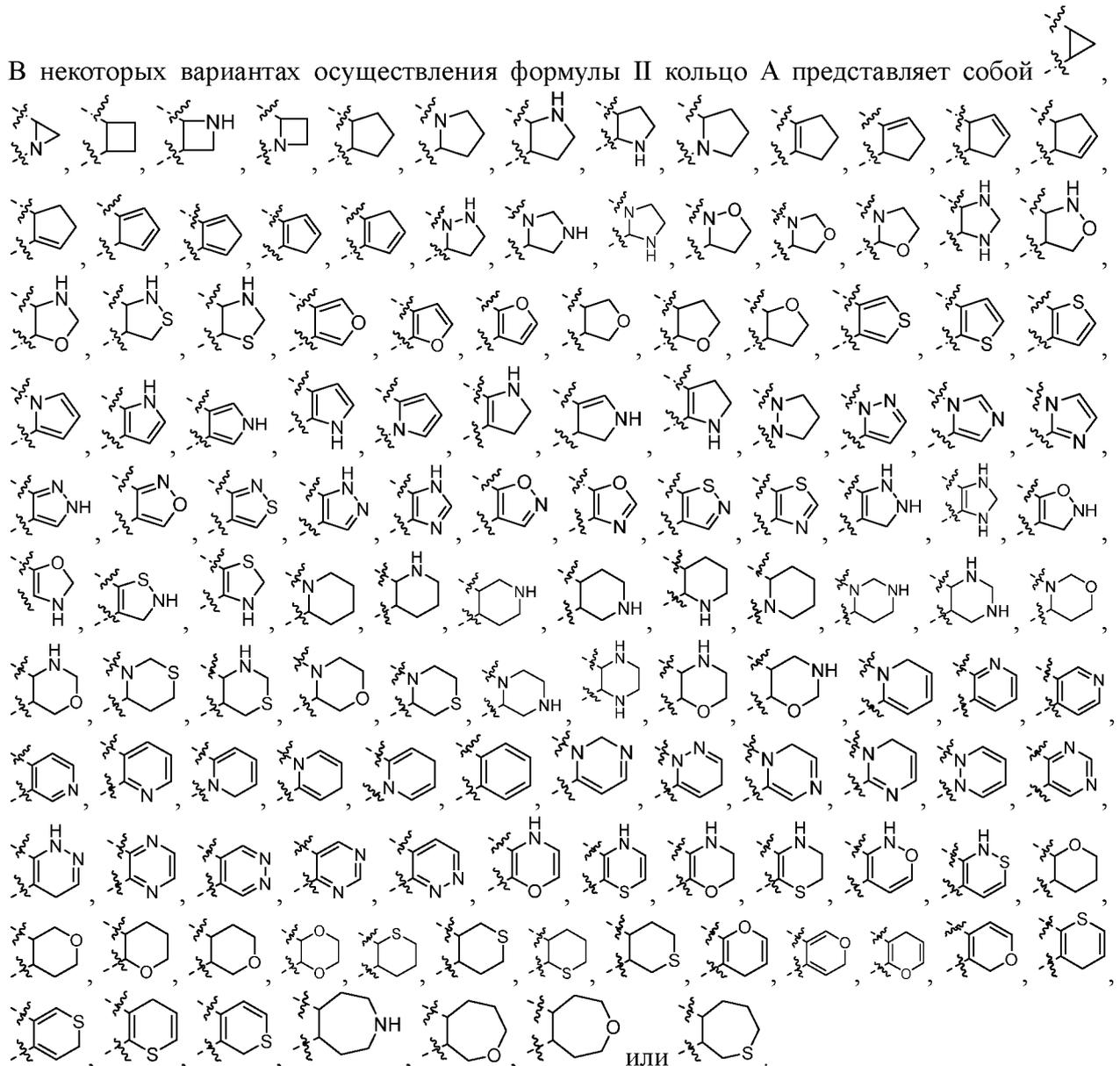
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub> независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; карбоксил; -C<sub>1-3</sub>алкил; -C<sub>1-3</sub>алкокси; -C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси; или -C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1-3</sub>алкилом или -C<sub>1-3</sub>алкокси; или R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют 3-членный гетероцикл, 4-членный гетероцикл, 5-членный гетероцикл или 6-членный гетероцикл; и каждый гетероцикл содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, -C<sub>1-6</sub>алкилом или -C<sub>1-6</sub>алкокси.

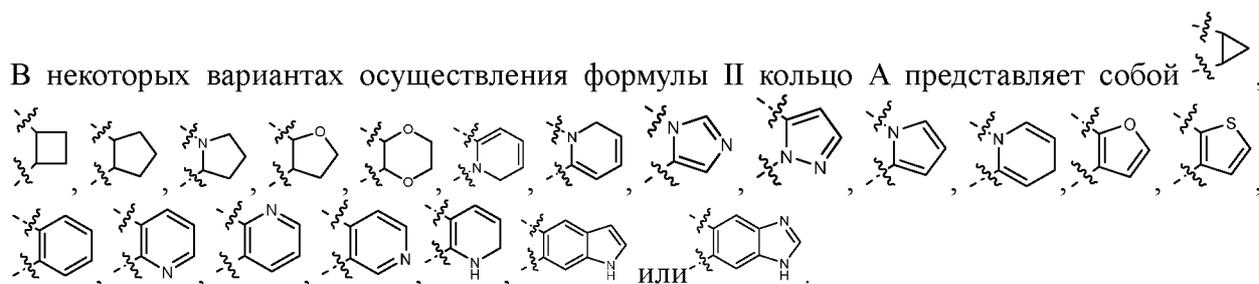
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>5a</sub> или R<sub>5b</sub> независимо представляет собой -H; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -OH; карбоксил; метил; этил; метокси; этокси; метил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом или метокси; этил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом или метокси; метокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом или метокси; или этокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метилом или метокси; или R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub> вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют , и \*C представляет атом углерода, к которому присоединены R<sub>5a</sub> и R<sub>5b</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы II кольцо A представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 9-членный арил; 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил; 3-членный гетероцикл, 4-членный гетероцикл, 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл, 7-членный гетероцикл, 8-членный гетероцикл, 9-членный

гетероциклил, 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 7-членный карбоциклил, 8-членный карбоциклил или 9-членный карбоциклил; и каждый гетероарил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S; каждый гетероциклил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O.

В некоторых вариантах осуществления формулы II кольцо А представляет собой 6-членный арил, 7-членный арил, 8-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил, 7-членный гетероциклил, 8-членный гетероциклил; 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 7-членный карбоциклил или 8-членный карбоциклил; и каждый гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S; каждый гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O.





В некоторых вариантах осуществления формулы II  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N,  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H; -F; -Cl; -Br; -NH<sub>2</sub>; -CN; -OH; -NO<sub>2</sub>; карбоксил; метил; этил; пропил; изопропил; метокси; этокси; пропокси; изопропокси; -C<sub>1-3</sub>алкил, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси; или -C<sub>1-3</sub>алкокси, замещенный -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксилем, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, метокси, этокси, пропокси или изопропокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  независимо представляет собой -H или метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{3a}$  и  $R_{3b}$  – все представляют собой -H.

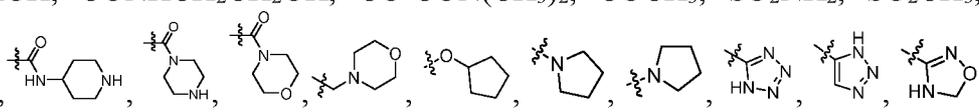
В некоторых вариантах осуществления формулы II  $Y_2$  представляет собой CH или N, и  $Y_3$  представляет собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы II  $Y_2$  представляет собой C, и  $Y_3$  представляет собой C.

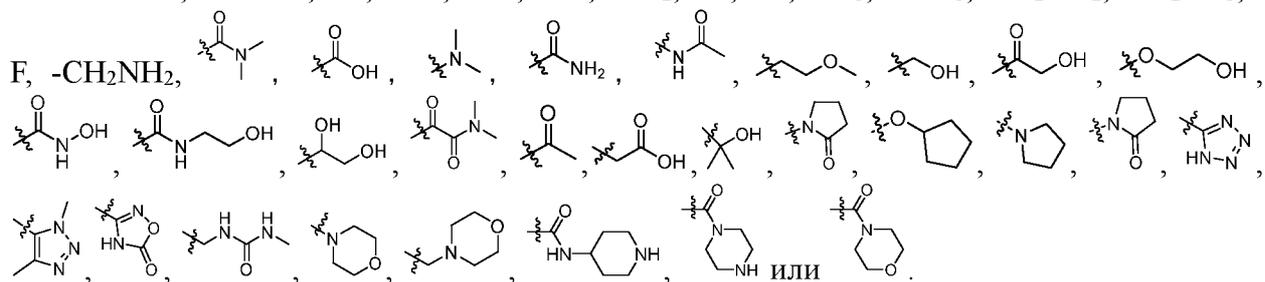
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый  $R_6$  независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, карбоксил, -C<sub>1-3</sub>алкокси, -C<sub>1-3</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C<sub>1-3</sub>алкилен-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-COO-C<sub>1-3</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>5-10</sub>гетероцикл, -C<sub>1-3</sub>алкилен-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CH<sub>2</sub>NH-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -COCO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -CO-C<sub>1-3</sub>алкил, -CONH-C<sub>5-10</sub>гетероцикл, -CO-5-членный гетероцикл, -CO-6-членный гетероцикл, -O-5-членный карбоцикл, -O-6-членный карбоцикл, -NH-CO-C<sub>1-3</sub>алкил, -NR<sub>6a</sub>-CO-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-3</sub>алкилен-NR<sub>6a</sub>R<sub>6b</sub>, -NR<sub>6a</sub>-C<sub>1-3</sub>алкилен-C<sub>5-10</sub>гетероцикл, -S-C<sub>1-3</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил, и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом; или два смежных  $R_6$  могут быть объединены вместе с образованием 6-членного

арила; 3-членного карбоциклила, 4-членного карбоциклила, 5-членного карбоциклила, 5-членного гетероарила, 3-членного гетероциклила, 4-членного гетероциклила или 5-членного гетероциклила; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной; -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, =O, оксо, карбоксил, -CONH<sub>2</sub>, -PO(C<sub>1-3</sub>алкил)<sub>2</sub>, замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом.

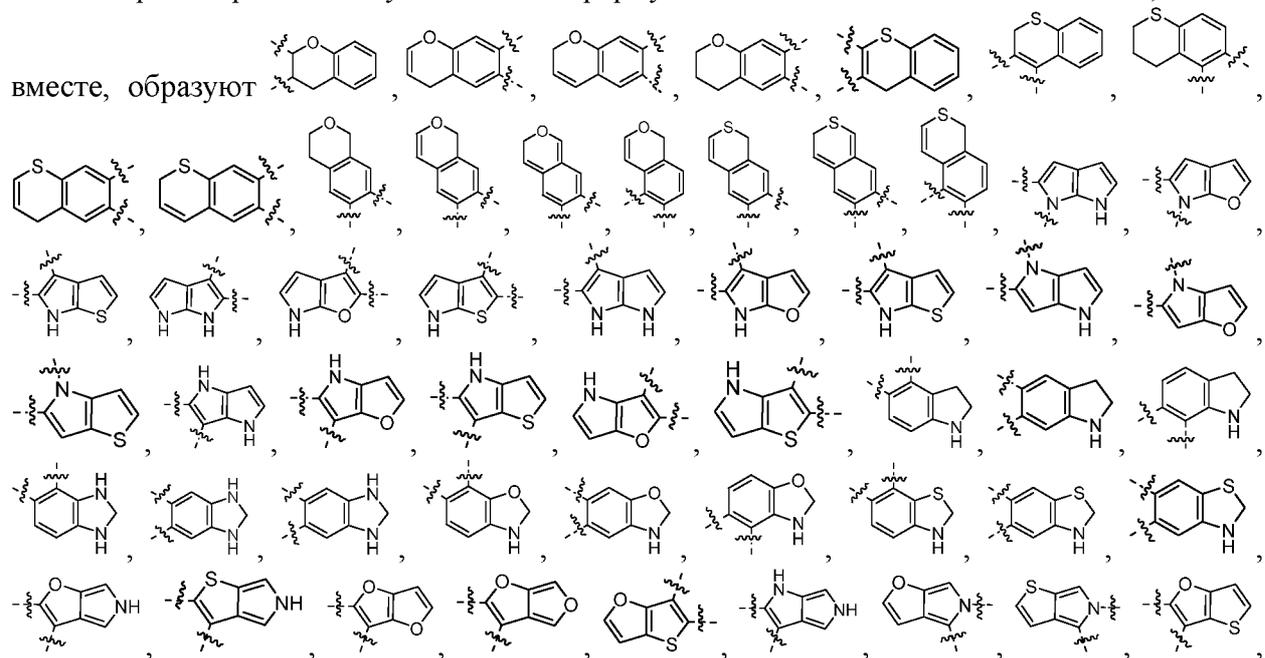
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый R<sub>6</sub> независимо представляет собой -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, карбоксил, метокси, этокси, метил, этил, изопропил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>NH-CONHCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONHOH, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CO-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

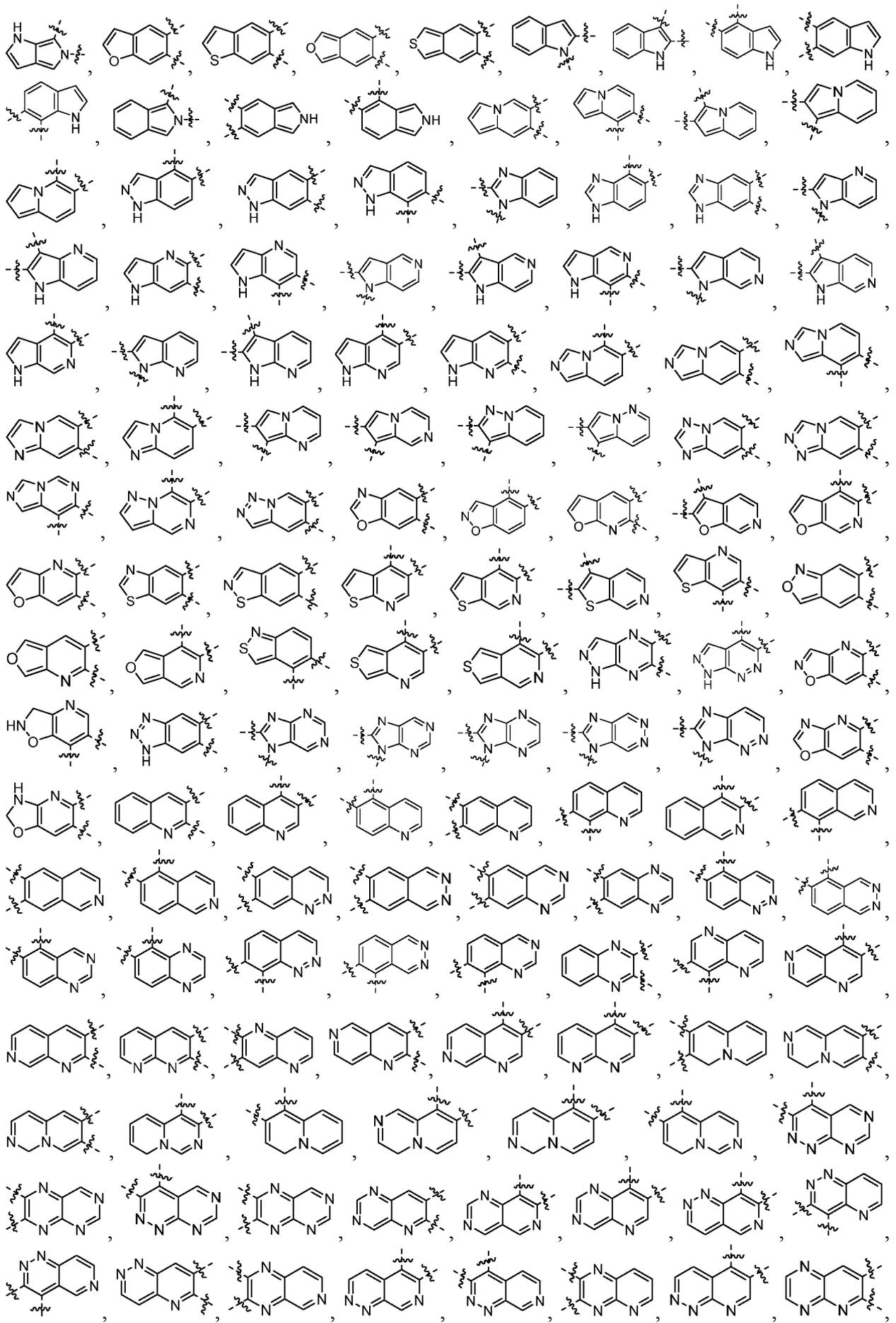
-SCH<sub>3</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>,  или , и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -NH<sub>2</sub>, -OH, оксо, =O, или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом.

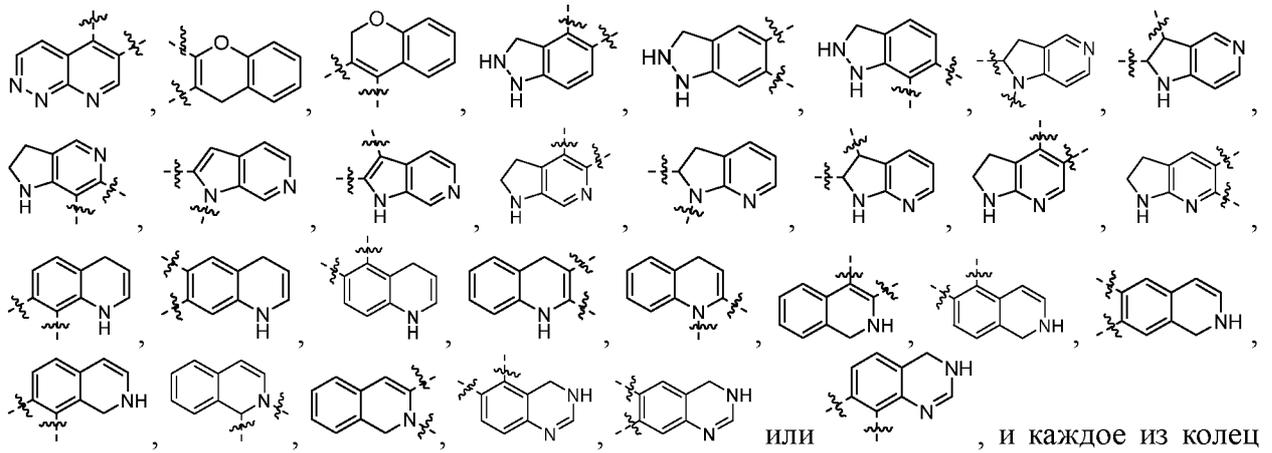
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый R<sub>6</sub> независимо представляет собой метил, метокси, =O, оксо, -OH, -CN, -NH<sub>2</sub>, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -

F, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 

В некоторых вариантах осуществления формулы II кольцо A и два смежных R<sub>6</sub>, взятые

вместе, образуют 





A независимо является необязательно замещенным одним или более R<sub>6</sub>.

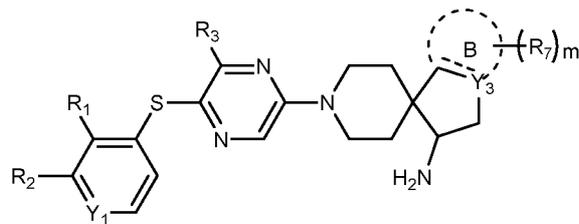
В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>6a</sub> и R<sub>6b</sub> независимо представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>6a</sub> и R<sub>6b</sub> независимо представляет собой -H, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -OH, карбоксил, метил, этил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метил, замещенный -OH, или этил, замещенный -OH.

В некоторых вариантах осуществления формулы II каждый из R<sub>6a</sub> и R<sub>6b</sub> независимо представляет собой -H, -CH<sub>3</sub>, -OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

В некоторых вариантах осуществления формулы II n равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение представлено формулой III:



III

R<sub>1</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-6</sub>алкил; или

R<sub>1</sub> объединен с R<sub>2</sub>, который является смежным с ним, с образованием 5-10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной галогеном, -

$\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил, оксо,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CONH}_2$ , замещенным или незамещенным  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси, замещенным или незамещенным  $-\text{C}_{1-6}$ алкилом или  $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ алкилом;

$Y_1$  представляет собой N или CH;

$R_3$  представляет собой -H или  $-\text{NH}_2$ ;

кольцо В представляет собой 6-членный арил, 5-6-членный гетероарил, 3-6-членный карбоциклил или 3-6-членный гетероциклил;

$Y_3$  представляет собой CH, N или C;

$R_7$  представляет собой галоген,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , карбоксил, оксо,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{COCH}_3$ , замещенный или незамещенный  $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-\text{C}_{1-6}$ алкил; и  $m$  равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы III  $R_1$  объединен с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием 5-членного гетероциклила, 6-членного гетероциклила, 7-членного гетероциклила, 8-членного гетероциклила, 9-членного гетероциклила или 10-членного гетероциклила; и каждый гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O; и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ , оксо,  $=\text{O}$ , замещенным или незамещенным  $-\text{C}_{1-3}$ алкокси, замещенным или незамещенным  $-\text{C}_{1-3}$ алкилом или  $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы III  $R_1$  соединяется с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием ; и кольцевая система является необязательно замещенной  $-\text{F}$  или  $-\text{COCH}_3$ .

В некоторых вариантах осуществления формулы III  $R_1$  соединяется с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием .

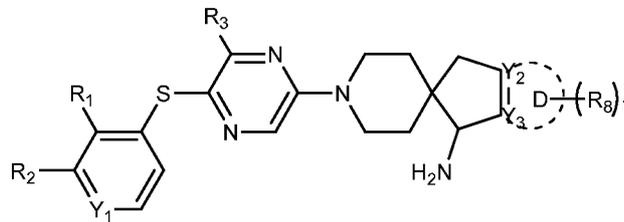
В некоторых вариантах осуществления формулы III кольцо В представляет собой 6-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы III кольцо В представляет собой , , , , , ,  или .

В некоторых вариантах осуществления формулы III  $R_7$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-CN$ , оксо,  $=O$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NH-COCH_3$ , метил или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы III  $m$  равняется 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение представлено формулой IV:



IV

$R_1$  представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_2$  представляет собой  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-NHC_{1-6}$ алкил,  $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ , замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или

$R_1$  объединен с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием 5-12-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, оксо,  $=O$ ,  $-CONH_2$ , замещенным или незамещенным  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенным или незамещенным  $-C_{1-6}$ алкилом или  $-CO-C_{1-6}$ алкилом;

$Y_1$  представляет собой N или CH;

$R_3$  представляет собой  $-H$  или  $-NH_2$ ;

кольцо D представляет собой 6-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил;

=== представляет собой одинарную или двойную связь; и

i)  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N, если === представляет собой одинарную связь; или

ii)  $Y_2$  представляет собой C, и  $Y_3$  представляет собой C, если === представляет собой двойную связь;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{3a}$  представляет собой -H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил;

$R_8$  представляет собой галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, оксо,  $=O$ ,  $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$ ,  $-S-C_{1-6}$ алкил,  $-SO-C_{1-6}$ алкил,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкил,  $-CO-NR_{8a}R_{8b}$ ,  $-PO(C_{1-6}$ алкил) $_2$ ,  $-PO(C_{1-6}$ алкокси) $_2$ ,  $-NR_{8a}-CO-C_{1-6}$ алкил,  $-NR_{8a}-CO-NR_{8a}R_{8b}$ ,  $-O-C_{5-10}$ карбоциклл,  $-O-C_{5-10}$ гетероциклл,  $-C_{5-10}$ гетероциклл или  $-C_{5-10}$ гетероарил,  $-C_{5-10}$ арил,  $-C_{1-6}$ алкокси или  $-C_{1-6}$ алкил; и каждый из которых независимо является необязательно замещенным; и  $t$  равняется 0, 1, 2 или 3; и

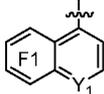
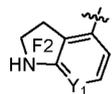
каждый из  $R_{8a}$  и  $R_{8b}$  независимо представляет собой H, галоген,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_2$  представляет собой -H, -F, -Cl, -Br,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил, замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкокси или замещенный или незамещенный  $-C_{1-6}$ алкил; или  $R_1$  объединен с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием 5-10-членного гетероциклического кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N или O, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной галогеном,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, оксо,  $=O$ ,  $-CONH_2$ , замещенным или незамещенным  $-C_{1-6}$ алкокси, замещенным или незамещенным  $-C_{1-6}$ алкилом или  $-CO-C_{1-6}$ алкилом;

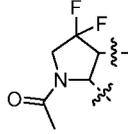
в некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_2$  представляет собой -H, -F, -Cl, -Br,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-NHC_{1-3}$ алкил,  $-N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ ,  $-C_{1-3}$ алкокси,  $-C_{1-3}$ алкил; или  $R_1$  объединен с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием 5-, 6- или 7-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N или O, и каждая из кольцевых систем независимо является необязательно замещенной -F, -Cl, -Br,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, оксо,  $=O$ ,  $-CONH_2$ , метокси, этокси, метилом, этилом,  $-CO$ -метилом или  $-CO$ -этилом;

в некоторых вариантах осуществления формулы IV,  $R_2$  представляет собой -H, -F, -Cl, -Br,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксил,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , метокси, этокси, метил или этил; или  $R_1$  объединен с  $R_2$ , который является смежным с ним, с образованием 5-членного гетероциклила, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N или O, или 6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 гетероатом, выбранный из N или O; и каждая кольцевая система независимо является необязательно замещенной -F, -Cl, -Br,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , карбоксилем, оксо,  $=O$ ,  $-CONH_2$ , метокси, этокси, метилом, этилом,  $-CO$ -метилом или  $-CO$ -этилом;

в некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_1$  и  $R_2$ , вместе с ароматическим

кольцом, к которому они присоединены, образуют  или , и кольцо F1 или F2 независимо является необязательно замещенным -F или -COCH<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>1</sub> соединен с R<sub>2</sub>, который является

смежным с ним, с образованием .

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>2</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>1</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>1</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метокси, этокси, метил или метил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогенов.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>1</sub> представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, метил или метил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из -F, -Cl или -Br.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>1</sub> представляет собой -Cl.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV кольцо D представляет собой 6-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 3-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV кольцо D представляет собой 6-членный арил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 3-членный карбоциклил, 4-членный карбоциклил, 5-членный карбоциклил, 5-членный гетероциклил или 6-членный гетероциклил; и каждый гетероарил или гетероциклил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV кольцо D представляет собой , , , , , , , , , , , , ,  или .

В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $Y_2$  представляет собой  $CR_{2a}$  или N, и  $Y_3$  представляет собой  $CR_{3a}$  или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{3a}$  представляет собой -H, -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенный или незамещенный -C<sub>1-3</sub>алкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{3a}$  представляет собой -H, метил или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $Y_2$  представляет собой CH или N, и  $Y_3$  представляет собой CH или N.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV оба  $Y_2$  и  $Y_3$  представляют собой C.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_8$  представляет собой -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, оксо, =O, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -S-C<sub>1-6</sub>алкил, -CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -NR<sub>8a</sub>-CO-C<sub>1-6</sub>алкил, -NR<sub>8a</sub>-CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -O-C<sub>5-10</sub>карбоциклил, -C<sub>5-10</sub>гетероциклил, -C<sub>5-10</sub>гетероарил, -C<sub>1-6</sub>алкокси или -C<sub>1-6</sub>алкил; и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкокси или замещенным или незамещенным -C<sub>1-3</sub>алкилом.

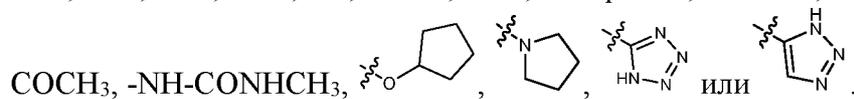
В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_8$  представляет собой -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, оксо, =O, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -S-C<sub>1-3</sub>алкил, -CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -NH-CO-C<sub>1-3</sub>алкил, -NH-CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -O-C<sub>5-10</sub>карбоциклил, -C<sub>5-10</sub>гетероциклил, -C<sub>5-10</sub>гетероарил, -C<sub>1-3</sub>алкокси или -C<sub>1-3</sub>алкил; и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, -C<sub>1-3</sub>алкокси или -C<sub>1-3</sub>алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV  $R_8$  представляет собой -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, карбоксил, оксо, =O, метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -SO<sub>2</sub>NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -S-C<sub>1-3</sub>алкил, -CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -NH-CO-C<sub>1-3</sub>алкил, -NH-CO-NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>, -O-C<sub>5-10</sub>карбоциклил, -C<sub>5-10</sub>гетероциклил или -C<sub>5-10</sub>гетероарил; и каждый из которых независимо является необязательно замещенным -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, метокси, этокси, метилом или этилом.

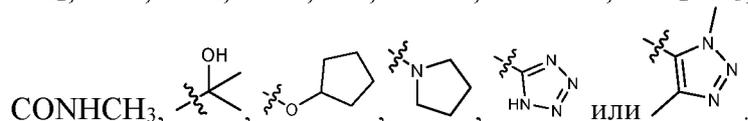
В некоторых вариантах осуществления формулы IV C<sub>5-10</sub>карбоциклил представляет собой 5-членный карбоциклил, 6-членный карбоциклил, 7-членный карбоциклил, 8-членный карбоциклил, 9-членный карбоциклил или 10-членный карбоциклил; C<sub>5-10</sub>гетероциклил представляет собой 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил, 7-членный гетероциклил, 8-членный гетероциклил, 9-членный гетероциклил или 10-членный гетероциклил; и C<sub>5-10</sub>гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил или 10-

членный гетероарил; и каждый гетероциклил или гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>8</sub> представляет собой -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, метил, этил, изопропил, метокси, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -NH-



В некоторых вариантах осуществления формулы IV R<sub>8</sub> представляет собой -F, -Cl, -Br, -NH<sub>2</sub>, -CN, -OH, оксо, =O, метил, метокси, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -NH-COCH<sub>3</sub>, -NH-



В некоторых вариантах осуществления формулы IV t равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы I II, III или IV соединение представляет собой:

1	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
2	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
3	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин
4	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-6-амин
5	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
6	(R)-1-(4-((3-амино-5-(2-амино-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
7	1-(4-((3-амино-5-((2R)-2-аминспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
8	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-

	1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин
9	(R)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-7'-амин
10	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
11	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
12	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин
13	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил
14	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
15	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
16	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-карбонитрил
17	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-карбоксаимид
18	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
19	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
20	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин
21	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-

	дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин
22	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
23	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
24	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилсульфонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
25	(1S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилсульфинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
26	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид
27	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-N,N-диметил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид
28	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
29	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
30	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
31	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[циклопента[a]нафталин-2,4'-пиперидин]-3-амин
32	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
33	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,6-диамин
34	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-

	1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)диметилфосфина оксид
35	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
36	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
37	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1H-пиррол-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
38	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
39	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
40	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
41	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид
42	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил
43	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид
44	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
45	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амин
46	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)мочевина
47	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-бром-1,3-

	дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
48	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
49	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
50	(S)-1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
51	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
52	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
53	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
54	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
55	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
56	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3Н-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амин
57	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид
58	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
59	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон

60	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-морфолино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
61	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6,7-трифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
62	(S)-4-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)морфолин-3-он
63	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)метансульфонамид
64	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[циклопента[b]хинолин-2,4'-пиперидин]-1-амин
65	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
66	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
67	(1R,3R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,3-диамин
68	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин
69	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин
70	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-5(1H)-он
71	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[индолин-2,4'-пиперидин]-3-амин
72	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин

73	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
74	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилтио)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
75	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
76	(S)-1'-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
77	(S)-1'-(6-амино-5-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
78	(S)-1-(4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
79	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-(трет-бутил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин
80	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоновая кислота
81	(2R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-2-амин
82	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин
83	(S)-1'-(5-(хиолин-4-илтио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
84	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
85	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

86	(S)-1'-(5-(пиридин-4-илтио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
87	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
88	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
89	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(метиламин)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
90	диэтил(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)фосфонат
91	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
92	(S)-1'-(5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
93	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
94	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
95	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
96	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[фуоро[2,3-b]пиридин-2,4'-пиперидин]-3-амин
97	(S)-1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
98	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

99	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
100	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
101	(S)-1'-(5-((5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
102	(S)-1'-(6-амино-5-((5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
103	(S)-1-(4-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
104	(S)-1'-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
105	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
106	(S)-1'-(5-((4-хлорпиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
107	(S)-1'-(6-амино-5-((4-хлорпиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
108	(S)-1'-(5-((3-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
109	(S)-1'-(6-амино-5-((3-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
110	(S)-1'-(5-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
111	(S)-1'-(6-амино-5-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

112	(S)-1'-(5-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
113	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
114	(S)-1'-(6-амино-5-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
115	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
116	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
117	(S)-3-((5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)пиколинонитрил
118	(S)-3-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)пиколинонитрил
119	(S)-1'-(5-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
120	(S)-1'-(6-амино-5-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
121	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
122	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
123	1'-(6-амино-5-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
124	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

125	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
126	1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
127	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
128	1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
129	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
130	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
131	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
132	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
133	(S)-4-((5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол
134	(S)-4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол
135	(S)-4-((5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол
136	(S)-4-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол
137	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол

138	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ол
139	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин
140	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1H)-он (2 мг)
141	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-5(1H)-он
142	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-имино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
143	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-имино-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
144	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(4-имино-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
145	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-бром-4-имино-4H,6H-спиро[циклопента[c]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
146	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(4-имино-4H,6H-спиро[циклопента[c]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
147	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(2-бром-4-имино-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин
148	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
149	(Z)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она оксим
150	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин

151	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
152	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
153	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
154	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин
155	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин
156	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин
157	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
158	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)этан-1-он
159	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)этан-1-он
160	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1-метилспиро[индолин-2,4'-пиперидин]-3-амин
161	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
162	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин
163	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-6-амин

164	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин
165	(1'S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин
166	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин
167	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин
168	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин
169	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин
170	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин
171	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-2-амин
172	1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-3'-он
173	(1'S)-1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-3'-он
174	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин
175	(3R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин
176	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(11-окса-1,7-диазадиспиро[2.0.5 <sup>4</sup> .3 <sup>3</sup> ]додекан-7-ил)пиразин-2-амин

177	1-(4-((3-амино-5-(2-аминоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
178	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1-метилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-4-амин
179	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1-метилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-4-амин
180	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-3,4'-пиперидин]-2-амин
181	(2R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-3,4'-пиперидин]-2-амин
182	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидро-1H-спиро[пентален-2,4'-пиперидин]-1-амин
183	(1R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидро-1H-спиро[пентален-2,4'-пиперидин]-1-амин
184	1-(4-((3-амино-5-(2-амино-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он
185	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
186	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
187	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-6,4'-пиперидин]-5-амин
188	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-6,4'-пиперидин]-5-амин
189	1-(4-((3-амино-5-(11-окса-1,7-диазадиспиро[2.0.5 <sup>4</sup> .3 <sup>3</sup> ]додекан-7-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он

190	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]-5-амин
191	(5S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]-5-амин
192	6-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он
193	(R)-6-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он
194	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидро-5H-спиро[индолизин-1,4'-пиперидин]-5-он
195	(S)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидро-5H-спиро[индолизин-1,4'-пиперидин]-5-он
196	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[хроман-4,4'-пиперидин]-3-амин
197	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[хроман-4,4'-пиперидин]-3-амин
198	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
199	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин
200	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-7'-амин
201	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин
202	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин

203	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин
204	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин
205	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-диметокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
206	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-диметокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
207	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол
208	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
209	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин
210	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил
211	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
212	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,6-диамин
213	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ол
214	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
215	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

216	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2,5-диамин
217	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2,5-диамин
218	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
219	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин
220	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин
221	(S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин
222	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин
223	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбоксамид
224	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбоксамид
225	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбонитрил
226	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбонитрил
227	N-(2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-ил)ацетамид
228	(R)-N-(2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-ил)ацетамид

229	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
230	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
231	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
232	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
233	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилтио)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
234	2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол
235	(S)-2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол
236	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилсульфонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
237	N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)ацетамид
238	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)ацетамид
239	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид
240	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
241	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

242	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1H)-он
243	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол
244	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол
245	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[циклопента[f]индол-6,4'-пиперидин]-7-амин
246	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[циклопента[f]индол-6,4'-пиперидин]-7-амин
247	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[индено[5,6-d]имидазол-6,4'-пиперидин]-7-амин
248	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[индено[5,6-d]имидазол-6,4'-пиперидин]-7-амин
249	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
250	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин
251	1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина
252	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина
253	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или фармацевтически приемлемую соль формулы I, II, III или IV и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Кроме того, в композиции весовое соотношение указанного

соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы I, II, III или IV и указанного вспомогательного вещества находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение вышеуказанной фармацевтической композиции для получения лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного активностью SHP2.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак, метастазирование рака, сердечно-сосудистое заболевание, иммунологическое нарушение, фиброз или нарушение, связанное с глазами.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, является одним или более, выбранными из синдрома Нунан, синдрома LEOPARD, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, нейробластомы, меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, опухоли пищевода, рака легких, рака толстой кишки, рака головы, карциномы желудка, лимфомы, глиобластомы, рака желудка, рака поджелудочной железы и их комбинации.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы I, II, III или IV для получения лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного активностью SHP2.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак, метастазирование рака, сердечно-сосудистое заболевание, иммунологическое нарушение, фиброз или нарушение, связанное с глазами.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой одно или более, выбранных из синдрома Нунан, синдрома LEOPARD, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, нейробластомы, меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, опухоли пищевода, рака легких, рака толстой кишки, рака головы, карциномы желудка, лимфомы, глиобластомы, рака желудка, рака поджелудочной железы и их комбинации.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрено применение по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы I, II, III или IV,

или фармацевтической композиции, описанной выше, предназначенных для получения лекарственного препарата.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного активностью SHP2.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак, метастазирование рака, сердечно-сосудистое заболевание, иммунологическое нарушение, фиброз или нарушение, связанное с глазами.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой одно или более, выбранных из синдрома Нунан, синдрома LEOPARD, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, нейробластомы, меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, опухоли пищевода, рака легких, рака толстой кишки, рака головы, карциномы желудка, лимфомы, глиобластомы, рака желудка, рака поджелудочной железы и их комбинации.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения пациента, у которого имеется состояние, опосредованное активностью SHP2, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы I, II, III или IV, или фармацевтической композиции, описанной выше.

В некоторых вариантах осуществления состояние, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак, метастазирование рака, сердечно-сосудистое заболевание, иммунологическое нарушение, фиброз или нарушение, связанное с глазами.

В некоторых вариантах осуществления состояние, опосредованное активностью SHP2, представляет собой синдром Нунан, синдром LEOPARD, ювенильные миеломоноцитарные лейкозы, рак печени, нейробластому, меланому, плоскоклеточный рак головы и шеи, острый миелоидный лейкоз, рак молочной железы, рак пищевода, рак легких, рак толстой кишки, рак головы, карциному желудка, нейробластому, лимфому, глиобластому, рак желудка, рак поджелудочной железы и их комбинацию.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения рака, выбранного из группы, состоящей из синдрома Нунан, синдрома LEOPARD, ювенильных миеломоноцитарных лейкозов, рака печени, нейробластомы, меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака пищевода, рака легких, рака толстой кишки, рака головы, карциномы желудка, нейробластомы, лимфомы, глиобластомы, рака желудка, рака поджелудочной железы и их комбинаций, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного

количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли формулы I II, III или IV, или фармацевтической композиции, описанной выше.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительные галогенные группы включают F, Cl и Br. Термины «галоген-С<sub>1-6</sub>алкил», «галоген-С<sub>2-6</sub>алкенил», «галоген-С<sub>2-6</sub>алкинил» и «галоген-С<sub>1-6</sub>алкокси» означают С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил или С<sub>1-6</sub>алкокси, в которых один или более (в частности, 1, 2 или 3) атомов водорода заменены атомами галогена, главным образом атомами фтора или хлора. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются фтор-С<sub>1-6</sub>алкил, фтор-С<sub>2-6</sub>алкенил, фтор-С<sub>2-6</sub>алкинил и фтор-С<sub>1-6</sub>алкоксигруппы, в частности фтор-С<sub>1-3</sub>алкил, например, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и фтор-С<sub>1-3</sub>алкоксигруппы, например, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> или OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, и в особенности CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> и OCHF<sub>2</sub>.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «алкил» включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы с прямым, разветвленным или циклическим фрагментами. Например, алкильные радикалы включают метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклобутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, циклопентил, н-гексил, 2-гексил, 2-метилпентил и циклогексил. Аналогичным образом, С<sub>1-8</sub>, как например в С<sub>1-8</sub>алкиле, определен для идентификации группы, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации.

Термин «алкилен» означает бифункциональную группу, полученную за счет удаления атома водорода из алкильной группы, которая определена выше. Например, метилен (т. е. -CH<sub>2</sub>-), этилен (т. е. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- или -CH(CH<sub>3</sub>)-) и пропилен (т. е. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)- или -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-).

Алкоксирадикалы представляют собой кислородсодержащие эфиры, образованные из ранее описанных алкильных групп с прямой, разветвленной цепью или циклических алкильных групп.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «арил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам. Предпочтительными арилами являются фенил и нафтил. Наиболее предпочтительным арилом является фенил.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «гетероциклил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к незамещенной и замещенной моно- или полициклической неароматической, частично ненасыщенной или полностью насыщенной кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и S, в том числе N-оксиды, оксиды серы и

диоксиды. Предпочтительно кольцо является от трехчленного до восьмичленного, и либо является полностью насыщенным, либо характеризуется степенью ненасыщенности, равной единице или больше. В настоящее определение включены несколько степеней замещения, предпочтительно одна, две или три.

Примеры таких гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксоазепинил, азепинил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон и оксадиазолил.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «гетероарил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ароматической кольцевой системе, содержащей атом(-ы) углерода и по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим или полициклическим, замещенным или незамещенным. Моноциклическая гетероарильная группа может содержать от 1 до 4 гетероатомов в кольце, тогда как полициклический гетероарил может содержать от 1 до 10 гетероатомов. Полициклическое гетероарильное кольцо может содержать конденсированное, спиро- или мостиковое кольцевое соединение, например, бициклический гетероарил представляет собой полициклический гетероарил. Бициклические гетероарильные кольца могут содержать от 8 до 12 атомов-членов. Моноциклические гетероарильные кольца могут содержать от 5 до 8 атомов-членов (атомы углерода и гетероатомы). Примеры гетероарильных групп включают без ограничения тиенил, фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, индолил, азаиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, аденинил, хинолинил или изохинолинил.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «циклоалкил», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к замещенной или незамещенной моноциклической, бициклической или полициклической неароматической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, которая необязательно включает алкиленовый линкер, посредством которого может быть присоединен циклоалкил. Типичные «циклоалкильные» группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

Термины «карбонил», «-C=O», «C=O», «-CO», «-C(O)» и «CO» относятся к группе .

Термин «оксо» относится к радикалу =O.

Если не указано иное, то каждый раз, когда термин «алкил», или «арил», или любой из их префиксных корней встречается в названии заместителя (например, аралкил или диалкиламино), сам по себе или как часть другого заместителя, его следует интерпретировать как включающий те ограничения, которые приведены выше для «алкила» и «арила». Обозначенные числа атомов углерода (например, C<sub>1-6</sub>) следует независимо относить к числу атомов углерода в алкильном фрагменте или к алкильной части более крупного заместителя, в котором алкил появляется в качестве его префиксного корня.

Два заместителя «R<sub>1</sub>» формулы I, II, III или IV могут быть одинаковыми или различными. Аналогично «Y<sub>1</sub>» и два «Y<sub>1</sub>» формулы I, II, III или IV могут быть одинаковыми или различными.

Соединения, описанные в данном документе, такие как определенные соединения формулы I, II, III или IV, могут содержать асимметрично замещенные атомы углерода (или хиральные центры) в R- или S-конфигурации. Настоящее изобретение включает рацемические смеси, стереоизомеры с относительной и абсолютной конфигурацией и смеси стереоизомеров с относительной и абсолютной конфигурацией.

Если соединения, описанные в данном документе, конкретно обозначены как R- или S-изомер, либо в химическом названии, либо на изображении, то их следует принимать за обогащенный R-изомер или S-изомер соответственно. Например, в любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, такой обозначенный как обогащенный R- или S-изомер может практически не содержать (например, содержит менее чем 5%, менее чем 1% или не выявляемое путем хиральной ВЭЖХ количество) другого изомера соответствующего хирального центра. Обогащенные R- или S-изомеры могут быть получены с помощью способов, приведенных в качестве примера в данной заявке, согласно которым в синтезе используется хиральное вспомогательное вещество, такое как R- или S-трет-бутилсульфинамид. Другие способы получения обогащенных R- или S-изомеров в данном документе включают без ограничения способы очищения стереоизомерной смеси, такой как рацемическая смесь, путем хиральной ВЭЖХ. Общие способы разделения стереоизомеров (таких как энантиомеры и/или диастереомеры) с применением ВЭЖХ известны в данной области техники.

Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в меченой изотопом или обогащенной изотопом форме, содержащей один или несколько атомов, имеющих атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа,

наиболее распространенных в природе. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными изотопами. Изотопы таких атомов, как водород, углерод, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают без ограничения  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ . Соединения, содержащие другие изотопы таких и/или других атомов входят в объем данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов водорода любого из соединений, описанных в данном документе, могут быть замещены дейтерием с получением соответствующих меченных или обогащенных дейтерием соединений.

Термин «субъект» (в качестве альтернативы называемый в данном документе «пациентом»), используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Если не указано иное, то используемый в данном документе термин «кольцевая система», включает без ограничения карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, гетероароматическое кольцо и т. п., также может включать только гетероциклическое кольцо и/или гетероароматическое кольцо и т. д., главным образом включает кольца, которые должны быть определены в соответствии с контекстом, но в любом случае «кольцевая система» не включает циклоалкил на основе группы  $\text{C}_{1-6}$ алкила или  $\text{C}_{1-3}$ алкила и не включает циклоалкокси на основе группы  $\text{C}_{1-6}$ алкокси или  $\text{C}_{1-3}$ алкокси.

Соединения формулы I, II, III или IV могут иметь различные изомерные формы. Например, любой асимметричный атом углерода может быть представлен в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации, предпочтительно в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при двойной связи или, особенно, в кольце могут быть представлены цис-(= Z-) или транс-(= E-) формой. Таким образом, соединения могут быть представлены как смеси изомеров или предпочтительно как чистые изомеры, предпочтительно как чистые диастереомеры или чистые энантиомеры.

Если применяется форма множественного числа (например, соединения, соли), то она включает форму единственного числа (например, одно соединение, одну соль). Термин «соединение» не исключает того, что (например, в фармацевтическом составе) присутствует больше одного соединения формулы I, II, III или IV (или его соль), несмотря на то, что «соединение» является формой единственного числа. Таким образом, форму единственного числа предпочтительно рассматривать как «один или более», менее предпочтительно – как альтернативу «одному».

«SHP2» означает «фосфатазу, содержащую гомологичный Src домен 2» и также известна как SH-PTP2, SH-PTP3, Syr, PTPID, PTP2C, SAP-2 или PTPN11.

Раковые заболевания, несущие «мутации RPTNII», включают без ограничения: N58Y, D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A: D61Y; E69V; F71K; A72V; T731; E76 G, K; R289 G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T731; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71L; A72V; E76A (MDS), Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (нейробластома); V46L; N58S; E76V (рак легких), R138Q (меланома); E76G (рак толстой кишки).

Используемый в данном документе термин «композиция» предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который непосредственно или опосредованно получают из комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, как и способы получения необходимых соединений, также являются частью настоящего изобретения. Более того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов и, собственно, предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т. е. гидраты) или с обычными органическими растворителями, и такие сольваты также должны быть включены в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению также могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Для применения в медицине соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным «фармацевтически приемлемым солям». Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно принимает форму, в которой азотистое основание подвергается протонированию с помощью неорганической или органической кислоты. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, хлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксипансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариную или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают без ограничения алюминиевые, кальциевые, хлорпрокаиновые, холиновые, диэтаноламиновые, этилендиаминовые, литиевые, магниевые, калиевые, натриевые и цинковые соли.

В объем настоящего изобретения включены пролекарства на основе соединений по настоящему изобретению. Как правило, такие пролекарства будут функциональными производными соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое соединение. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин «введение»

должен охватывать лечение различных описанных нарушений с помощью конкретно раскрытого соединения или с помощью соединения, которое может не быть конкретно раскрытым, но которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Обычные процедуры отбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Предполагается, что определение любого заместителя или переменного значения в определенном месте в молекуле не зависит от его определений в другом месте в этой молекуле. Подразумевается, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы посредством методик, известных в данной области, а также с помощью тех способов, которые изложены в данном документе.

Настоящее изобретение включает описанные соединения, которые могут содержать один или более асимметричных центров, и таким образом могут приводить к образованию диастереоизомеров и оптических изомеров. Настоящее изобретение включает все возможные такие диастереоизомеры, а также их рацемические смеси, их практически чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли.

Приведенная выше формула I, II, III или IV показана без определенной стереохимии в конкретных положениях. Настоящее изобретение включает все стереоизомеры формулы I, II, III или IV и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, также включены смеси стереоизомеров, а также выделенные конкретные стереоизомеры. В ходе процедур синтеза, применяемых для получения таких соединений, или при применении процедур рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области, продукты таких процедур могут представлять собой смесь стереоизомеров.

В том случае, если существует таутомер соединения формулы I, II, III или IV, настоящее изобретение включает любые возможные таутомеры, и их фармацевтически приемлемые соли, и их смеси, за исключением тех случаев, когда специально указано иное.

В том случае, если соединение формулы I, II, III или IV и его фармацевтически приемлемые соли существуют в форме сольватов или полиморфных форм, настоящее изобретение включает любые возможные сольваты и полиморфные формы. Тип растворителя, который образует сольват, конкретно не ограничен при условии, что растворитель является фармацевтически приемлемым. Например, можно использовать воду, этанол, пропанол, ацетон или им подобные.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. В том случае, если

соединение по настоящему изобретению является кислотным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, в том числе неорганических и органических оснований. В том случае, если соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, в том числе неорганических и органических кислот. Поскольку соединения формулы I, II, III или IV предназначены для фармацевтического применения, то они предпочтительно обеспечиваются в практически чистой форме, например, с чистотой, составляющей по меньшей мере 60%, более предпочтительно по меньшей мере 75%, особенно по меньшей мере 98% (значения % относятся к весу по отношению к весу основы).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат соединение, представленное формулой I, II, III или IV (или его фармацевтически приемлемую соль), в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другие терапевтические ингредиенты или вспомогательные средства. Композиции предусматривают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного) введения, хотя наиболее подходящий путь в том или ином случае будет зависеть конкретно от того, кто ее получает, а также от природы и тяжести состояний, при которых вводят активный ингредиент. Фармацевтические композиции для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и получены с применением любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

На практике соединения, представленные формулами I, II, III или IV, или пролекарство на их основе, или метаболит, или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии со стандартными методиками получения фармацевтических составов. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемого для введения, например перорального или парентерального (в том числе внутривенного). Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде отдельных единиц, подходящих для перорального введения, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно установленное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, в виде гранул, в виде раствора, в виде суспензии в водной жидкости, в виде неводной жидкости, в виде эмульсии типа «масло-в-воде» или в виде эмульсии типа «вода-в-масле». В дополнение к вышеизложенным обычным лекарственным формам соединения, представленное формулой I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть введены с помощью средств контролируемого высвобождения и/или устройств для доставки. Композиции могут быть получены с помощью любого из

фармацевтических способов. Как правило, такие способы включают стадию приведения в ассоциацию активного ингредиента с носителем, в состав которого включены один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими. Затем продукт можно легко подвергнуть формованию с получением необходимой лекарственной формы.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение, или фармацевтически приемлемую соль, формулы I II, III или IV. Соединения формулы I II, III или IV или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в фармацевтические композиции в комбинации с одним или более другими терапевтически активными соединениями.

Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердое вещество, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот. При получении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любые подходящие фармацевтические среды. Для получения жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, эликсиры и растворы, можно использовать, например, воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические средства, консерванты, красящие средства и им подобные; тогда как для получения твердых препаратов для перорального введения, таких как порошки, капсулы и таблетки, можно использовать носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазочные вещества, связующие вещества, разрыхлители и им подобные. Из-за легкости введения таблеток и капсул они являются предпочтительными пероральными дозированными единицами, в случае которых используют твердые фармацевтические носители. Необязательно таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных методик с использованием водной или неводной фазы.

Таблетка, содержащая композицию по настоящему изобретению, может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами или вспомогательными средствами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазочным веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного

инертным жидким разбавителем. Каждая таблетка предпочтительно содержит от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 г активного ингредиента, а каждое саше или капсула предпочтительно содержит от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 г активного ингредиента. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, может содержать от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 г активного средства, составленного с соответствующим и подходящим количеством материала носителя, которое может варьироваться от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов от общего состава. Стандартные лекарственные формы обычно будут содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 г активного ингредиента, как правило, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, могут быть получены в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено подходящее поверхностно-активное вещество, например такое, как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, для предупреждения роста вредных микроорганизмов может быть включен консервант.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть представлены в форме стерильных порошков для экстемпорального приготовления таких стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях конечная инъекционная форма должна быть стерильной и должна быть фактически текучей для возможности легкого перемещения через шприц. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях изготовления и хранения; таким образом, предпочтительно они должны быть защищены от контаминирующего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их подходящие смеси.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка или им подобные. Кроме того, композиции могут быть представлены в форме, подходящей для применения в трансдермальных устройствах. Эти составы могут быть получены с использованием соединения, представленного формулой I, II, III или IV, по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли с помощью стандартных способов обработки. Например, крем или мазь получают путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с от приблизительно 5 вес. % до приблизительно 10 вес. % соединения с получением крема или мази, обладающих требуемой консистенцией.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы смесь образовывала суппозитории, содержащие однократную дозу. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории могут быть легко получены путем сначала смешивания композиции с размягченным(размягченными) или расплавленным(расплавленными) носителем(носителями), а затем охлаждения и формования в формах.

В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам-носителям вышеописанные фармацевтические составы могут включать, если это необходимо, один или более дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, вкусоароматические средства, связующие вещества, поверхностно-активные средства, загустители, смазочные вещества, консерванты (в том числе антиоксиданты) и им подобные. Кроме того, для придания составу изотоничности с кровью предполагаемого реципиента могут быть включены другие вспомогательные средства. Композиции, содержащие соединение, описанное формулой I, II, III или IV, или его фармацевтически приемлемые соли, также могут быть получены в форме порошка или жидкого концентрата.

При лечении вышеуказанных состояний применимы, как правило, уровни доз порядка от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг массы тела в сутки или, в качестве альтернативы, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 7 г на пациента в сутки. Например, воспаление, рак, псориаз, аллергию/астму, заболевание и болезненные состояния иммунной системы, заболевание и болезненные состояния центральной нервной системы (ЦНС) можно эффективно лечить путем введения от приблизительно 0,01 до 50 мг соединения на килограмм массы тела в сутки или, в качестве альтернативы, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 3,5 г на пациента в сутки.

Однако подразумевается, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, длительности введения, пути введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии.

Эти и другие аспекты станут очевидными из следующего письменного описания настоящего изобретения.

## **Примеры**

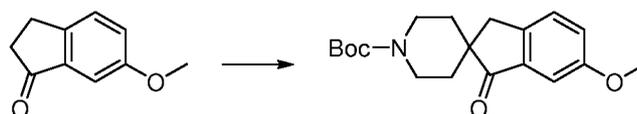
Следующие примеры представлены для лучшей иллюстрации настоящего изобретения. Все части и доли в процентах приведены по весу, а все значения температур – в градусах Цельсия, если четко не указано иное. В данных примерах использовали следующие

аббревиатуры:

DMF	N,N-Диметилформаид
EA	Этилацетат
Hex	Гексан
MeOH	Метанол
DCM	Дихлорметан
DCE	1,2-Дихлорэтан
EtOH	Этанол
t-BuOH	трет-Бутанол
AcOH	Ледяная уксусная кислота
AcONa	Ацетат натрия
THF	Тetraгидрофуран
Ti(OEt) <sub>4</sub>	Этоксид титана
NMP	1-Метил-2-пирролидинон
DMSO	Диметилсульфоксид
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
(Boc) <sub>2</sub> O	Ди-трет-бутил-дикарбонат
LDA	Лития диизопропиламид
PPA	Полифосфорная кислота
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тетраakis(трифенилфосфин) палладий
DBU	1,8-Диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен
XantPhos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
TEA	Триэтиламин
CH <sub>3</sub> I	Йодметан
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Диацетат палладия

Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
HATU	2-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
Cu <sub>3</sub> PN·BF <sub>4</sub>	Трициклогексилфосфония тетрафторборат
MsCl	Метансульфонилхлорид
n-BuLi	n-Бутиллитий
LAH	Алюмогидрид лития
t-BuOK	трет-Бутоксид калия
NaOEt	Этоксид натрия
TFA	Триэтиламин
HCl	Хлористоводородная кислота
к. т.	Комнатная температура
мин.	минута(-ы)
ч.	час(-ы)
водн.	водный
нас.	насыщенный
TLC	Тонкослойная хроматография
Pre-TLC	Препаративная тонкослойная хроматография

### Промежуточное соединение A1

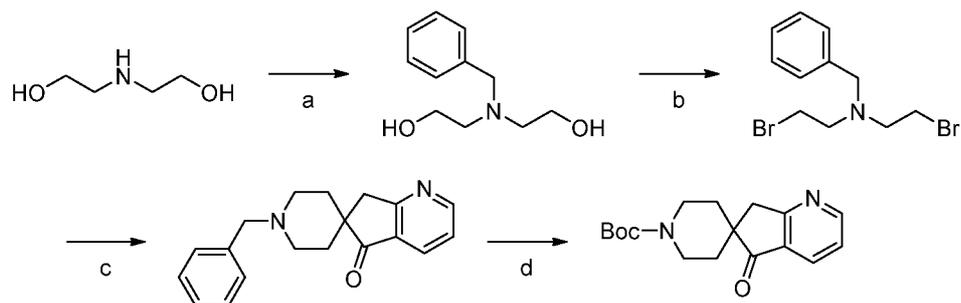


К раствору 6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (1,50 г, 9,25 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1,11 г, 27,75 ммоль). Смесь нагревали до 60°C, перемешивали в течение 20 мин. при данной температуре. Трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (2,46 г, 10,17 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 85 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EA (200 мл), промывали солевым раствором (3 × 200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:12, объем/объем) с получением трет-бутил-6-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (557 мг) в виде желтого твердого вещества. MS: *масса/заряд* 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 1**


### Промежуточное соединение А2



Стадия а. Раствор 2,2'-азандиилбис(этан-1-ол)а (198,15 г, 1,88 моль),  $K_2CO_3$  (520,95 г, 3,77 моль) и (бромметил)бензола (386,79 г, 2,26 моль) в ацетонитриле (2000 мл) перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 2,5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали с последующей промывкой с помощью EA ( $2 \times 100$  мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:10, объем/объем) с получением 2,2'-(бензилазандиил)бис(этан-1-ола) (89,44 г) в виде бесцветного масла. MS: *масса/заряд* 196 (M+H)<sup>+</sup>.

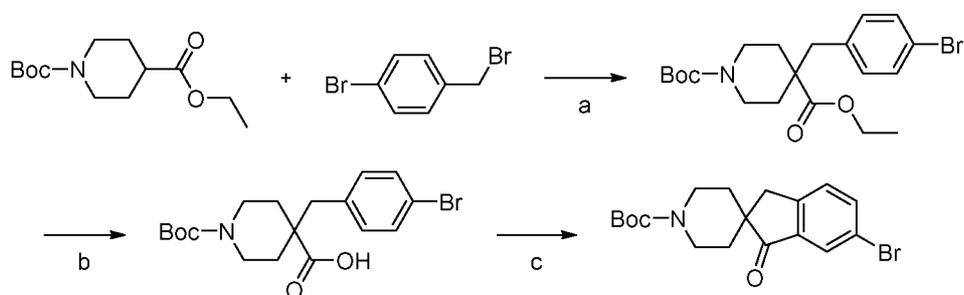
Стадия б. К раствору 2,2'-(бензилазандиил)бис(этан-1-ол)а (30,66 г, 0,16 моль) в толуоле (300 мл) с температурой  $0^\circ C$  добавляли по каплям трибромфосфан (69,13 г, 0,26 моль). Полученную смесь перемешивали при  $105^\circ C$  в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл) и значение pH регулировали до 9 с использованием NaOH. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 150$  мл), органические слои объединяли, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амина (41,58 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 320 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-она (1,70 г, 12,77 ммоль) в DMF (20 мл) с температурой  $0^\circ C$  в атмосфере азота добавляли тремя порциями NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 982 мг, 24,55 ммоль) и смесь нагревали до  $60^\circ C$ , перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре. Затем добавляли N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амин (4,54 г, 14,14 ммоль) и перемешивали при  $60^\circ C$  в течение еще 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь гасили с помощью воды (80 мл), экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 80$  мл). Объединенные органические слои промывали

водой (3 × 80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением 1'-бензилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7H)-она (1,14 г). MS: *масса/заряд* 293 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору 1'-бензилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7H)-она (1,05 г, 3,59 ммоль) в DCE (10 мл) с температурой 0°C добавляли 1-хлорэтилкарбонилхлорид (903 мг, 6,32 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и растворяли в DCM (20 мл). Добавляли DIEA (1,33 г, 10,32 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (1,38 г, 6,32 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (438 мг). MS: *масса/заряд* 303 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение А3



Стадия а. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (8,14 г, 31,64 ммоль) в THF (80 мл) с температурой -70°C в атмосфере азота добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 24 мл, 48,00 ммоль). После перемешивания в течение 70 мин. при данной температуре добавляли порциями 1-бром-4-(бромметил)бензол (7,91 г, 31,64 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при -70°C и осторожно гасили с помощью нас. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA (1 × 80 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4-бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,55 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без какой-

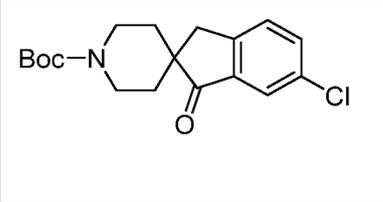
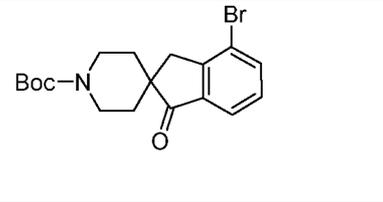
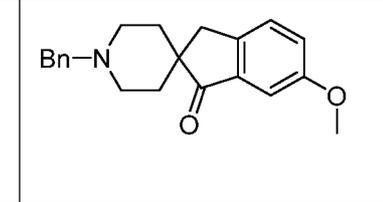
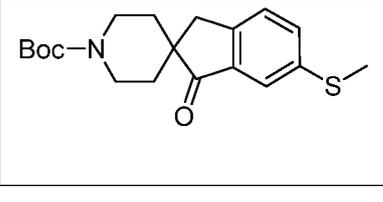
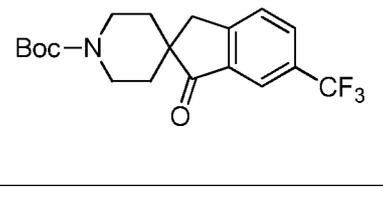
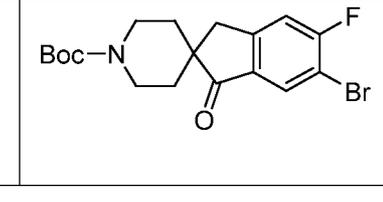
либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 426 (M+H)<sup>+</sup>.

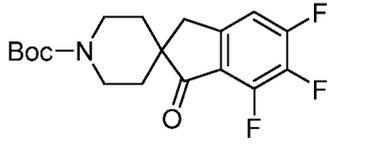
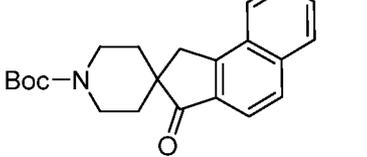
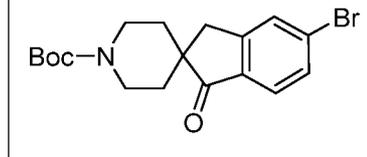
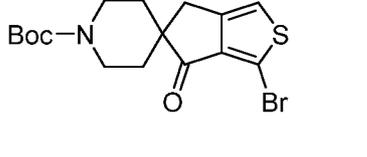
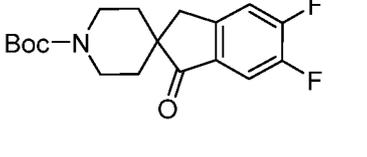
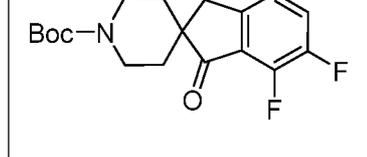
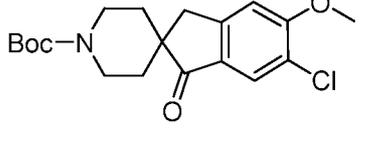
Стадия b. Раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4-бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,55 г, 34,13 ммоль) и NaOH (8,12 г, 203,00 ммоль) в MeOH (80 мл) и воде (80 мл) перемешивали в течение 16,5 ч. при 75°C. После охлаждения до к. т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4-бромбензил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (16,87 г), которую применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 398 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. Смесь 4-(4-бромбензил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (16,87 г, 42,36 ммоль) и PPA (60 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 120°C. Реакционную смесь выливали в лед/воду (300 мл), значение pH регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (13,86 г, 63,53 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (16,87 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 380 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 2**

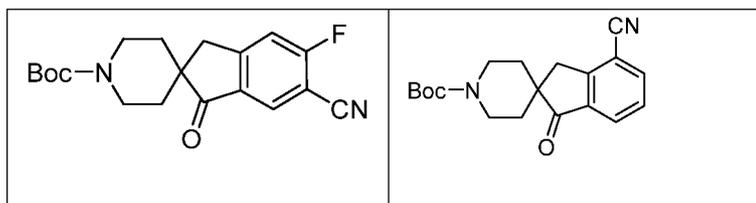
#### Промежуточное соединение А4



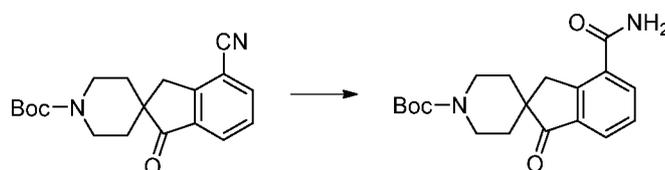
Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,06 г, 5,42 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (626 мг, 0,54 ммоль), DBU (252 мг, 1,66 ммоль), t-BuOH (15 мл), воды (15 мл) и тригидрата ферроцианида калия (1,16 г, 2,75 ммоль) перемешивали в течение 22,5 ч. при 90°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EA (30 мл), фильтровали, а затем промывали с помощью EA (15 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-6-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,86 г). MS: *масса/заряд* 327 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

Таблица 3



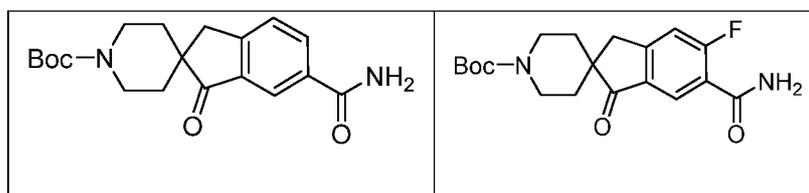
### Промежуточное соединение А5



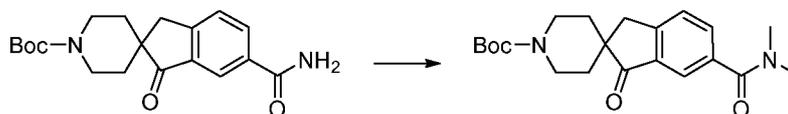
Раствор трет-бутил-4-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,93 г, 2,85 ммоль) и КОН (1,60 г, 28,50 ммоль) в MeOH (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью EA (60 мл, 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-карбамоил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,04 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 345 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

Таблица 4



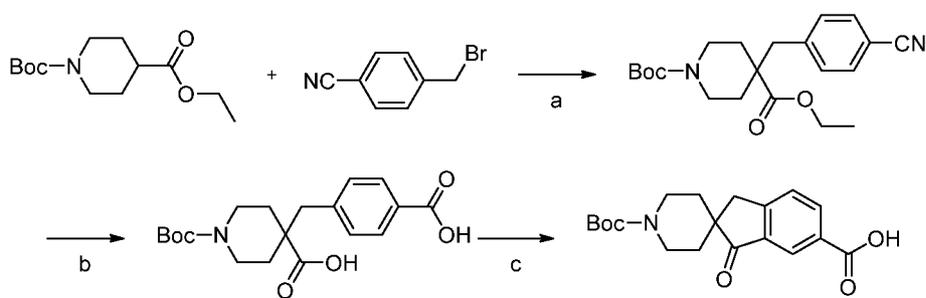
### Промежуточное соединение А6



К раствору трет-бутил-6-карбамоил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-

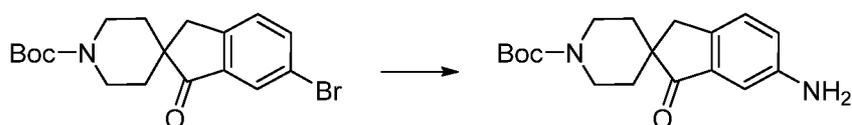
карбоксилата (1,57 г, 4,56 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,91 г, 22,79 ммоль) с последующим добавлением  $\text{CH}_3\text{I}$  (1 мл, 16,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили соевым раствором (50 мл), экстрагировали с помощью EA (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(диметилкарбамоил)-1-оксо-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,82 г). MS: *масса/заряд* 373 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A7

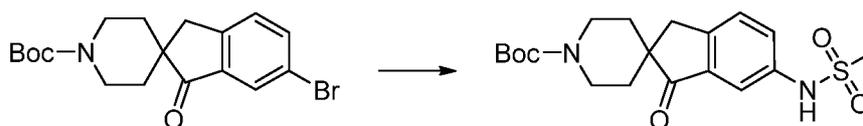


Стадии а-с. Стадии (а-с) промежуточного соединения A3 применяли для получения 1'-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксо-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоновой кислоты. MS: *масса/заряд* 346 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A8

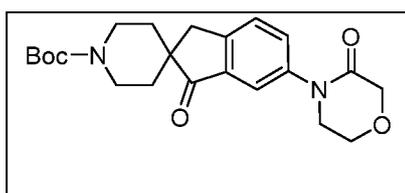
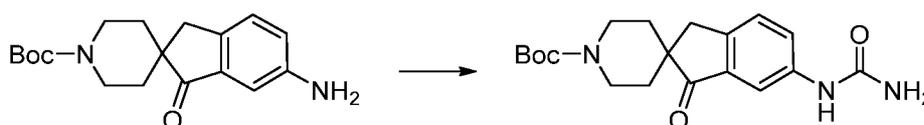


В герметичную пробирку объемом 50 мл загружали трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (998 мг, 2,62 ммоль), DMSO (8 мл), воду (4 мл),  $\text{CuI}$  (217 мг, 1,14 ммоль) и гидроксид аммония (25%, 4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней при 100°C. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли соевым раствором (20 мл) и EA (30 мл). Органический слой разделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-амино-1-оксо-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (750 мг). MS: *масса/заряд* 317 (M+H)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение А9**

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (534 мг, 1,40 ммоль), метансульфонамида (371 мг, 3,90 ммоль),  $K_2CO_3$  (1,10 г, 7,95 ммоль),  $N,N'$ -диметил-1,2-этандиамина (85 мг, 0,96 ммоль),  $CuI$  (72 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере азота перемешивали в течение 23 ч. при  $110^\circ C$ . Добавляли дополнительную порцию метансульфонамида (370 мг, 3,89 ммоль),  $N,N'$ -диметил-1,2-этандиамина (85 мг, 0,96 ммоль),  $CuI$  (75 мг, 0,39 ммоль) и перемешивали в течение еще 7 ч. при той же температуре. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой (30 мл), экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 2:3, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(метилсульфонамидо)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (562 мг). MS: *масса/заряд* 395 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

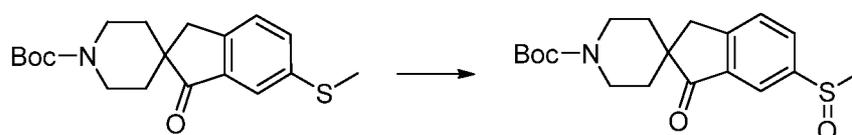
Следующее соединение синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 5****Промежуточное соединение А10**

К раствору трет-бутил-6-амино-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,66 г, 2,09 ммоль) в  $AcOH$  (5 мл) и воде (10 мл) добавляли по каплям раствор цианата натрия (0,28 г, 4,31 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь

перемешивали в течение 4 ч. при 50°C. После охлаждения до к. т. регулировали значение pH реакционной смеси до 12 с помощью гидроксида аммония (25 %) и экстрагировали ее с помощью DCM (60 мл, 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 60 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 2:1, объем/объем) с получением трет-бутил-1-оксо-6-уреидо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,39 г). MS: *масса/заряд* 360 (M+H)<sup>+</sup>.

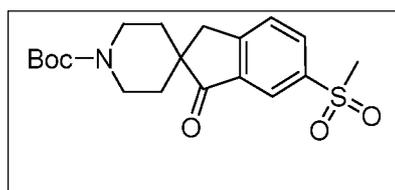
### Промежуточное соединение A11



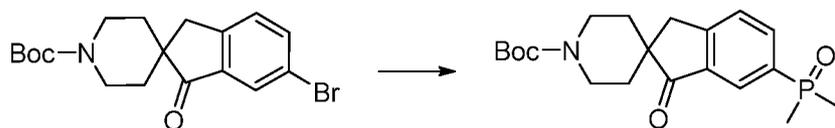
К раствору трет-бутил-6-(метилтио)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (336 мг, 0,97 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (20 мл) с температурой 0°C добавляли пероксимоносульфат калия (296 мг, 1,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл), летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 40 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 4:1, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(метилсульфинил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (285 мг). MS: *масса/заряд* 364 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующее соединение синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

### Таблица 6



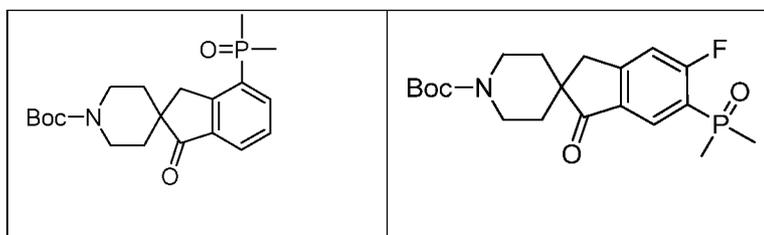
### Промежуточное соединение A12



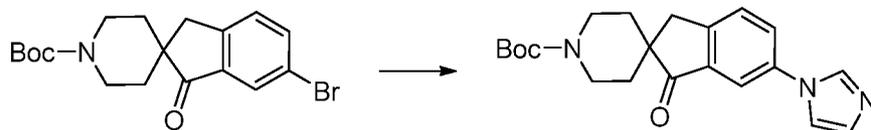
Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,51 г, 3,97 ммоль), диметил(оксо)фосфония (503 мг, 6,44 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,57 г, 7,40 ммоль) и DMF (30 мл) перемешивали в течение 16,5 ч. при 130°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили водой (120 мл), экстрагировали с помощью EA (3 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 120 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:30, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(диметилфосфорил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,81 г) в виде белого твердого вещества. MS: масса/заряд 378 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

Таблица 7



### Промежуточное соединение A13

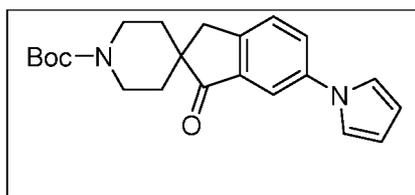


Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,09 г, 2,87 ммоль), 1H-имидазола (180 мг, 2,64 ммоль), CuBr (34 мг, 0,24 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (851 мг, 2,61 ммоль), 1,2,3,4-тетрагидро-8-гидроксихинолина (74 мг, 0,49 ммоль) и DMSO (10 мл) перемешивали в течение 23 ч. при 110°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали с

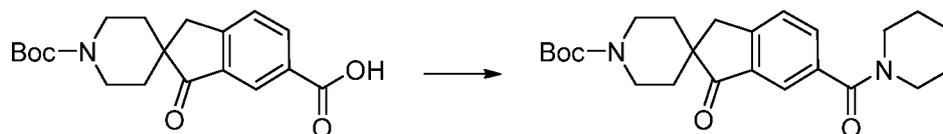
помощью EA (1 × 40 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением трет-бутил-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (142 мг) в виде желтого твердого вещества. MS: *масса/заряд* 368 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующее соединение синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 8**

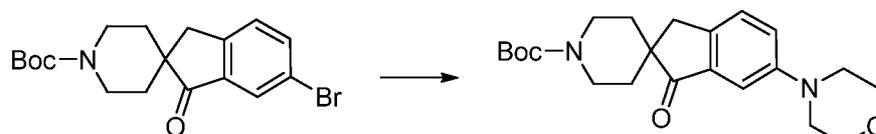


**Промежуточное соединение A14**



Смесь 1'-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоновой кислоты (345 мг, 1,00 ммоль), пиперидина (129 мг, 1,51 ммоль) и HATU (422 мг, 1,11 ммоль) в DMF перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и EA (30 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-оксо-6-(пиперидин-1-карбонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (380 мг). MS: *масса/заряд* 413 (M+H)<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение A15**

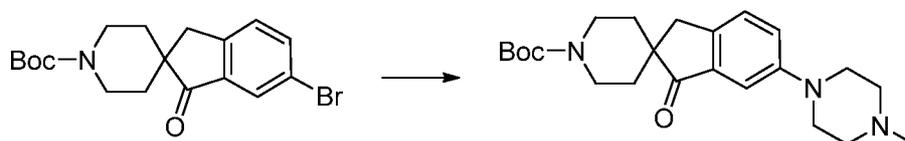


Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-

карбоксилата (1,02 г, 2,68 ммоль), морфолина (0,67 г, 7,69 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0,51 г, 2,81 ммоль), DBU (1,03 г, 6,77 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали в течение 23 ч. при  $130^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой (70 мл), экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-6-морфолино-1-оксо-1,3-дигидроспира

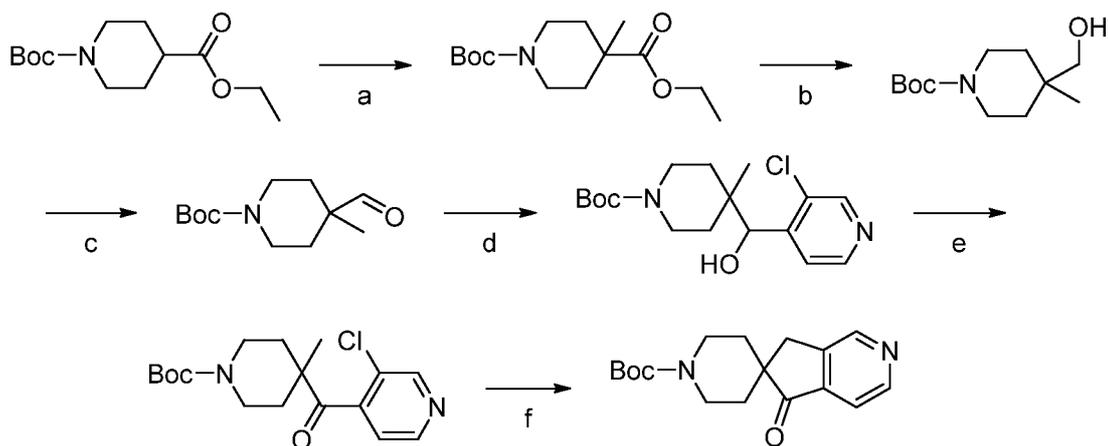
[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (467 мг). MS: *масса/заряд* 387 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A16



Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,31 ммоль), 1-метилпиперазина (270 мг, 2,70 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1306 мг, 4,01 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (66 мг, 0,07 ммоль) и XantPhos (75 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) перемешивали в течение 0,5 ч. при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EA ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 100$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,87 г, неочищенный), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 400 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A17



Стадия а. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (15,52 г, 60,31 ммоль) в THF (100 мл) с температурой  $-60^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 45,00 мл, 90,00 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до  $-20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 50 мин. Смесь охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям раствор  $\text{CH}_3\text{I}$  (8,56 г, 60,31 ммоль) в THF (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин. при данной температуре. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью нас. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл, 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,70 г), который применяли без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 216 ( $\text{M}+\text{H}-56$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,70 г, 65,23 ммоль) в THF (150 мл) с температурой  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{LiBH}_4$  (2 М раствор в THF, 98,00 мл, 196,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при  $70^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до к. т. добавляли по каплям воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (200 мл, 100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (12,90 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 174 ( $\text{M}+\text{H}-56$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору оксалилхлорида (10,71 г, 84,38 ммоль) в DCM (150 мл) с температурой  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор DMSO (10,99 г, 140,63 ммоль) в DCM (30 мл), перемешивали в течение 30 мин. при данной температуре. Добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (12,90 г,

56,25 ммоль) в DCM (30 мл), перемешивали в течение 30 мин. при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям триэтиламин (22,77 г, 225,02 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до  $-20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили водой (80 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM ( $1 \times 80$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 200$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:20, объем/объем) с получением трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (11,82 г). MS: *масса/заряд* 172 (M+H) $^{+}$ .

Стадия d. К раствору 3-хлорпиридина (2,25 г, 17,64 ммоль) в THF (50 мл) с температурой  $-70^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA (2 M раствор в THF/Hex, 11,00 мл, 22,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до  $-60^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,95 г, 17,37 ммоль) в THF (10 мл) при  $-70^{\circ}\text{C}$ . После перемешивали в течение 1 ч. смесь гасили водой (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA (60 мл, 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 80$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((3-хлорпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (8,10 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 341 (M+H) $^{+}$ .

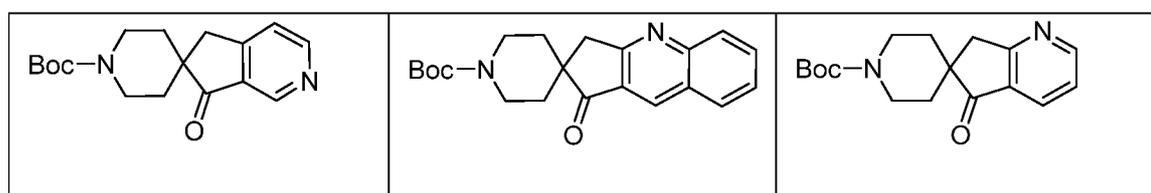
Стадия e. К раствору трет-бутил-4-((3-хлорпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (8,10 г, 23,76 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (20,12 г, 47,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали с помощью водн. раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (25%,  $1 \times 80$  мл), нас. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 80$  мл) и солевого раствора ( $1 \times 100$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-4-(3-хлоризоникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (4,81 г). MS: *масса/заряд* 339 (M+H) $^{+}$ .

Стадия f. Смесь трет-бутил-4-(3-хлоризоникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (6,31 г, 18,62 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,72 г, 21,90 ммоль), пивалевой кислоты (571 мг, 5,60 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,22 г, 0,98 ммоль) и  $\text{Cu}_3\text{PH}\cdot\text{BF}_4$  (0,70 г, 1,90 ммоль) в 1,3,5-

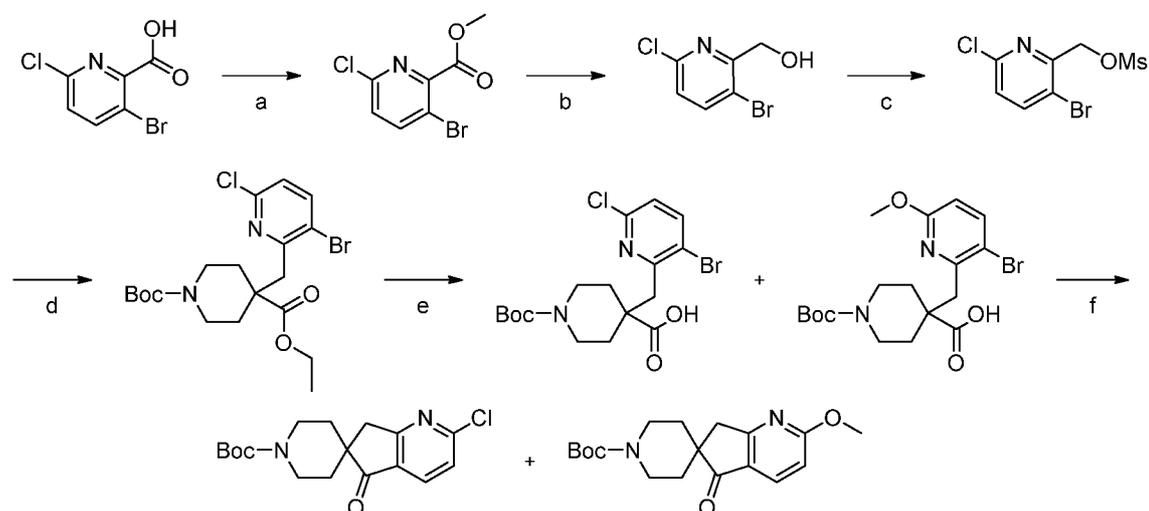
мезитиле (40 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 140°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали, а затем промывали с помощью ЕА (3 × 40 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью ЕА:Нех = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-5-оксо-5,7-дигидроспиро [циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,82 г). MS: *масса/заряд* 303 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 9**



**Промежуточное соединение А18**



Стадия а. К раствору 3-бром-6-хлорпиколиновой кислоты (9,98 г, 42,21 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли по каплям H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 10,00 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч. при 70°C. После охлаждения до к. т. значение pH реакционной смеси регулировали до 9 с помощью гидроксида аммония (25%). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (60 мл), экстрагировали с помощью ЕА (1 × 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 × 60 мл), сушили над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-бром-6-хлорпиколината (10,14 г) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: *масса/заряд* 250 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору метил-3-бром-6-хлорпиколината (10,14 г, 40,48 ммоль) в MeOH (150 мл) с температурой 0°C добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (4,62 г, 122,13 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (110 мл) и удаляли MeOH при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл, 80 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (8,31 г). MS: *масса/заряд* 222 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (8,31 г, 37,35 ммоль) и триэтиламина (7,63 г, 75,40 ммоль) в DCM (100 мл) с температурой -15°C добавляли по каплям MsCl (4,71 г, 41,12 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и отделяли водный слой. Органический слой промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метилметансульфоната (8,54 г). MS: *масса/заряд* 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,66 г, 37,54 ммоль) в THF (30 мл) с температурой -50 C добавляли по каплям LDA (2 M раствор в THF/Hex, 23,00 мл, 46,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре. Добавляли по каплям раствор (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метилметансульфоната (8,54 г, 28,41 ммоль) в THF (15 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (1 × 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,73 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 461 (M+H)<sup>+</sup>.

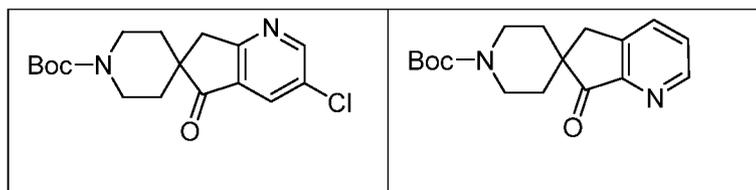
Стадия e. Раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)

пиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,73 г, 38,39 ммоль) и NaOH (8,03 г, 200,75 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 65°C. После охлаждения до к. т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученную смесь разбавляли водой (150 мл). Значение pH регулировали до 6 с помощью нас. водн. раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью EA (2 × 100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением смеси 4-((3-бром-6-хлорпиперидин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и 4-((3-бром-6-метоксипиперидин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (18,24 г). MS: *масса/заряд* 433 (M+H)<sup>+</sup>, MS: *масса/заряд* 429 (M+H)<sup>+</sup>.

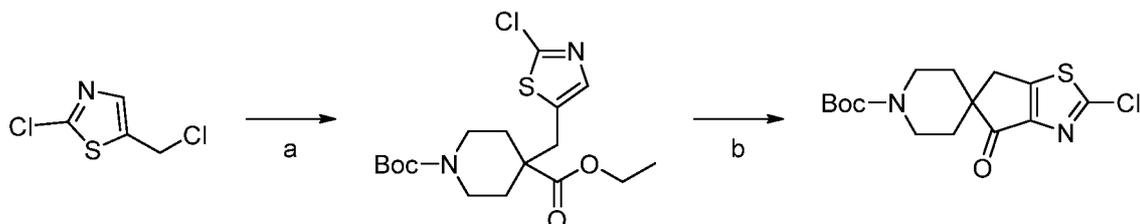
Стадия f. К раствору 4-((3-бром-6-хлорпиперидин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и 4-((3-бром-6-метоксипиперидин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,80 г, 8,76 ммоль) в THF (20 мл) с температурой -15°C добавляли порциями NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,42 г, 10,50 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч. при данной температуре смесь охлаждали до -60°C. К смеси добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M раствор в Hex, 5 мл, 12,50 ммоль), перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EA (1 × 40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением смеси трет-бутил-2-хлор-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-2-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,48 г). MS: *масса/заряд* 337 (M+H)<sup>+</sup>. MS: *масса/заряд* 333 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

## Таблица 10



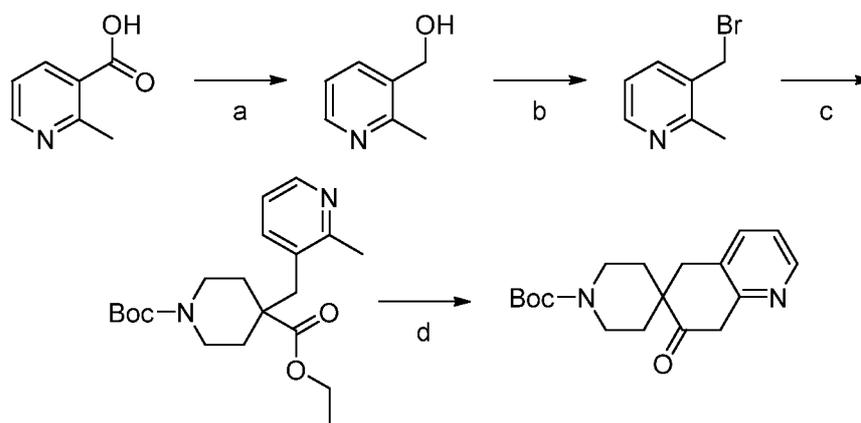
### Промежуточное соединение A19



Стадия а. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,83 г, 11,00 ммоль) в THF (50 мл) с температурой  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 6,00 мл, 12,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре. Добавляли по каплям 2-хлор-5-(хлорметил)тиазол (в 3 мл THF, 1,69 г, 10,06 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл), экстрагировали с помощью EA ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:20, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,15 г). MS: *масса/заряд* 389 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (900 мг, 2,31 ммоль) в THF (50 мл) с температурой  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 3,00 мл, 6,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при данной температуре, гасили солевым раствором (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA ( $2 \times 30$  мл), органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-хлор-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (832 мг). MS: *масса/заряд* 343 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A20



Стадия а. К раствору 2-метилникотиновой кислоты (4,56 г, 33,25 ммоль) в THF (50 мл) с температурой 0°C добавляли LАН (1,51 г, 39,90 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли нас. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Полученную смесь фильтровали, собирали органический экстракт и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-метилпиридин-3-ил)метанола в виде желтого масла (1,42 г). MS: *масса/заряд* 124 (M+H)<sup>+</sup>.

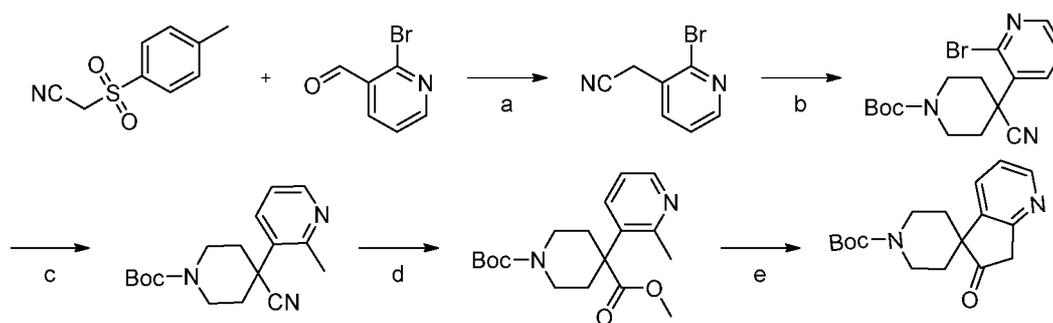
Стадия b. К смеси (2-метилпиридин-3-ил)метанола (1,41 г, 11,45 ммоль) в DCM (20 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям PBr<sub>3</sub> (1,86 г, 6,87 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч. pH реакционной смеси доводили до 8 с применением водн. раствора NaOH (5 M, 10 мл). Водный слой отделяли, а органический слой промывали солевым раствором (1 × 20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бромметил)-2-метилпиридина в виде желтого масла (3,52 г), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 186 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,63 г, 18,00 ммоль) в THF (30 мл) с температурой -50°C добавляли по каплям LDA (2 M раствор в THF/Hex, 12,00 мл, 24,00 ммоль), перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре. Добавляли 3-(бромметил)-2-метилпиридин (3,25 г, 18,00 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли нас. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Водный слой отделяли, а органический слой промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата в виде красного масла (4,87 г), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной

очистки. MS: *масса/заряд* 363 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,23 г, 11,67 ммоль) в THF (40 мл) с температурой -20°C добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 12,00 мл, 24,00 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли солевым раствором (50 мл). Водный слой отделяли, а органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-7'-оксо-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-1-карбоксилата (1,23 г) в виде желтого масла. MS: *масса/заряд* 317 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A21



Стадия a. К смеси t-BuOK (5,92 г, 52,76 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) с температурой -60°C добавляли по каплям раствор 2-тозилацетонитрила (5,08 г, 26,02 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл). К полученной смеси добавляли по каплям раствор 2-бромникотинальдегида (4,81 г, 25,86 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) при -60°C. После перемешивания в течение 1 ч. при данной температуре добавляли MeOH (50 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т., перемешивали в течение 1 ч. и нагревали до 85°C, перемешивали в течение еще 1 ч. После охлаждения до к. т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении, разбавляли солевым раствором (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 × 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением 2-(2-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (2,21 г). MS: *масса/заряд* 197 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору 2-(2-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (2,21 г, 11,21 ммоль) в DMF

(20 мл) с температурой 0°C добавляли порциями NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1,12 г, 28,03 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (3,26 г, 13,46 ммоль) к смеси и перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили соевым раствором (50 мл), экстрагировали с помощью EA (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 × 80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-4-(2-бромпиридин-3-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,56 г). MS: *масса/заряд* 366 (M+H)<sup>+</sup>.

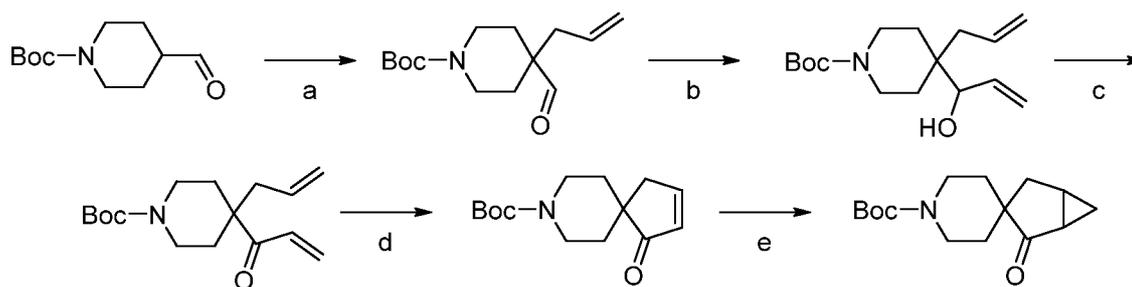
Стадия с. Смесь трет-бутил-4-(2-бромпиридин-3-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,56 г, 4,26 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,35 г, 17,04 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (1,07 г, 8,52 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (47 мг, 0,041 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 110°C в атмосфере азота. Добавляли дополнительную порцию 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (2,15 г, 17,13 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 мг, 0,039 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 ч. при 110°C. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли соевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (3 × 100 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 2:1, объем/объем) с получением трет-бутил-4-циано-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г). MS: *масса/заряд* 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору трет-бутил-4-циано-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г, 3,58 ммоль) в MeOH (50 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 45 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при температуре образования флегмы. После охлаждения до к. т. реакцию смесь выливали в лед/воду (200 мл), значение pH регулировали до 9 с помощью нас. водн. раствора NaOH. К смеси добавляли (Voc)<sub>2</sub>O (11,00 г, 50,40 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 100 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (467 мг). MS: *масса/заряд*

335 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия е. К раствору 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (467 мг, 1,40 ммоль) в THF (10,50 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям калия бис(триметилсилил)амид (1 М раствор в THF, 7,00 мл, 7,00 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 3,5 ч., затем гасили с помощью нас. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением трет-бутил-6-оксо-6,7-дигидроспиро [циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (170 мг). MS: *масса/заряд* 303 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A22



Стадия а. К смеси трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (15,00 г, 70,33 ммоль) в DMF (60 мл) с температурой 0°C добавляли порциями литий-2-метилпропан-2-олат (6,75 г, 84,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. К смеси добавляли по каплям 3-бромпроп-1-ен (9,73 г, 80,44 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (3 × 200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:20, объем/объем) с получением трет-бутил-4-аллил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (7,01 г). MS: *масса/заряд* 254 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору трет-бутил-4-аллил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (7,01 г, 27,63 ммоль) в THF (30 мл) с температурой -78°C добавляли по каплям аллилмагния бромид (1 М раствор в THF, 63,55 мл, 63,55 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной

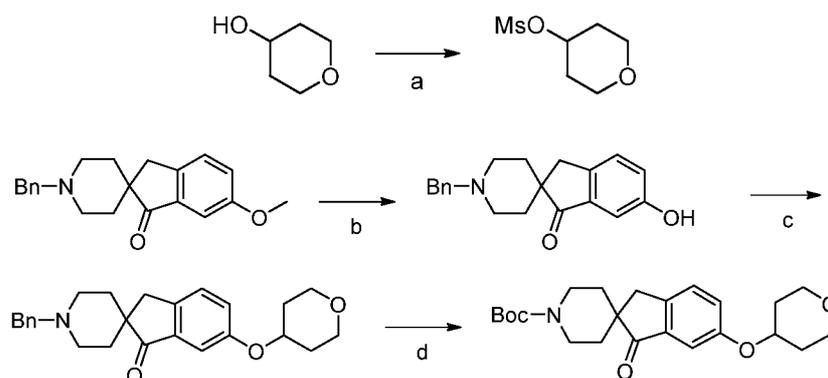
смеси до к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 200$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-аллил-4-(1-гидроксиаллил)пиперидин-1-карбоксилата (7,01 г). MS: *масса/заряд* 282 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору трет-бутил-4-аллил-4-(1-гидроксиаллил)пиперидин-1-карбоксилата (7,00 г, 24,88 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (12,66 г, 29,85 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч. при к. т. реакцию смесь разбавляли солевым раствором (150 мл) и экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (EA:Hex = 1:30, объем/объем) с получением трет-бутил-4-акрилоил-4-аллилпиперидин-1-карбоксилата (5,63 г). MS: *масса/заряд* 280 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь трет-бутил-4-акрилоил-4-аллилпиперидин-1-карбоксилата (5,63 г, 20,15 ммоль), катализатора ГраббсаII (428 мг, 0,50 ммоль) и толуола (30 мл) перемешивали в течение 3,5 ч. при 85°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:5, объем/объем) с получением трет-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилата (3,61 г). MS: *масса/заряд* 252 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. К раствору триметилсульфоксония йодида (3,79 г, 17,22 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли порциями NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 730 мг, 18,25 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин. добавляли по каплям трет-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат (раствор в DMSO, 3,61 г, 14,36 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (200 мл), экстрагировали с помощью EA ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $3 \times 200$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-оксоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3,60 г). MS: *масса/заряд* 266 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Промежуточное соединение A23**



Стадия а. К раствору тетрагидро-2H-пиран-4-ола (3,54 г, 34,66 ммоль), триэтиламина (4,65 г, 45,95 ммоль) в DCM (100 мл) с температурой  $-10^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям MsCl (4,61 г, 40,24 ммоль). После перемешивание в течение 30 мин. реакцию смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (100 мл, 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 50$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (6,74 г). MS: *масса/заряд* 181 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

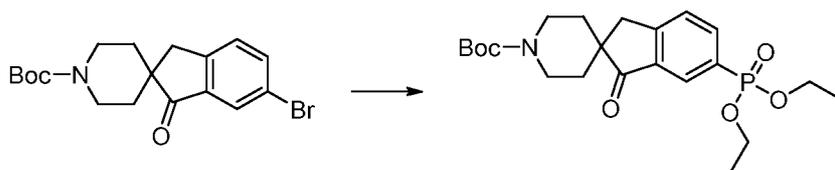
Стадия b. К раствору 1'-бензил-6-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (4,35 г, 13,53 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли  $\text{BBr}_3$  (1 M раствор в DCM, 15,00 мл, 15,00 ммоль), перемешивали в течение 13 ч. при  $45^{\circ}\text{C}$ . Добавляли дополнительную порцию  $\text{BBr}_3$  (1 M раствор в DCM, 5,00 мл, 5,00 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч. при  $45^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли водой (150 мл), добавляли порциями  $\text{NaHCO}_3$  (20,00 г). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 100$  мл), органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1'-бензил-6-гидроксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (2,80 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 308 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь 1'-бензил-6-гидроксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (2,80 г, 9,11 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (3,40 г, 18,87 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,23 г, 59,55 ммоль) в DMF (60 мл) перемешивали в течение 5,5 ч. при  $110^{\circ}\text{C}$ . Добавляли дополнительную порцию тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (1,10 г, 6,10 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,55 г, 32,92 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч. при  $110^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до к. т. смесь разбавляли водой (300 мл) и EA (600 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA ( $1 \times 200$  мл), органические слои объединяли, промывали с помощью воды ( $2 \times 300$  мл) и солевого раствора ( $1 \times 300$  мл), сушили над

безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью  $\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:40$ , объем/объем) с получением 1'-бензил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,70 г). MS: *масса/заряд* 392 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

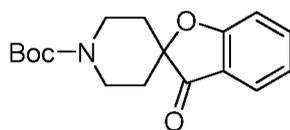
Стадия d. Смесь 1'-бензил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,70 г, 4,34 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (10% на угле, 1,21 г) в  $\text{MeOH}$  перемешивали в течение 3 ч. при к. т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли  $(\text{Voc})_2\text{O}$  (1,10 г, 5,04 ммоль) и перемешивали в течение 40 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью  $\text{EA}:\text{Hex} = 1:5$ , объем/объем) с получением трет-бутил-1-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,45 г). MS: *масса/заряд* 402 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение A24



Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1017 мг, 2,67 ммоль), диэтилфосфоната (564 мг, 4,08 ммоль), калия фосфата (1156 мг, 5,45 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (63 мг, 0,28 ммоль) и XantPhos (307 мг, 0,53 ммоль) в  $\text{DMF}$  (10 мл) перемешивали в течение 21 ч. при  $130^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакцию гасили водой (60 мл), фильтровали, а затем промывали с помощью  $\text{EA}$  ( $2 \times 30$  мл). Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EA}$  ( $2 \times 60$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью  $\text{EA}$ ) с получением трет-бутил-6-(диэтоксифосфорил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (134 мг), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 438 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

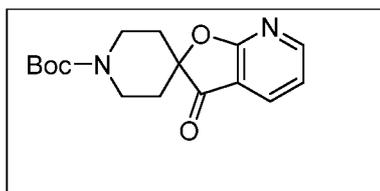
#### Промежуточное соединение A25



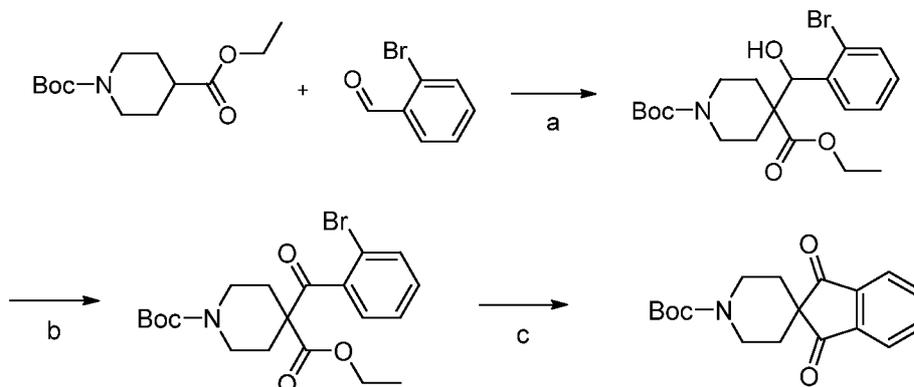
Следуя процедурам из *Y. Uto et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 746–754* получали **промежуточное соединение A25**.

Следующее соединение синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 11**



**Промежуточное соединение A26**

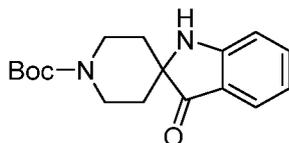


Стадия а. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (5,23 г, 20,32 ммоль) в THF (30 мл) с температурой  $-65^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 12,00 мл, 24,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч. при данной температуре. Добавляли по каплям 2-бромбензальдегид (3,44 г, 18,59 ммоль) при  $-70^{\circ}\text{C}$ . После перемешивали в течение 1 ч. смесь гасили соевым раствором (40 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-бромфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,15 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 442  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Стадия b. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-бромфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,15 г, 20,68 ммоль) в DCM (70 мл) с температурой  $-5^{\circ}\text{C}$  добавляли периодинан Десса-Мартина (18,02 г, 42,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь промывали с помощью водн. раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (25%,  $1 \times 80$  мл), нас. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  ( $1 \times 80$  мл) и солевого раствора ( $1 \times 100$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:5, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(2-бромбензоил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (7,16 г). MS: *масса/заряд* 440 (M+H)<sup>+</sup>.

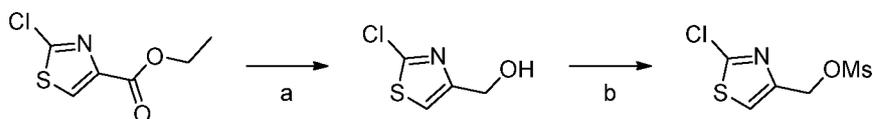
Стадия d. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(2-бромбензоил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,00 г, 4,54 ммоль) в THF (20 мл) с температурой  $-80^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M раствор в THF/Hex, 1,80 мл, 4,50 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором (30 мл) и экстрагировали с помощью EA ( $1 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-1,3-диоксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг). MS: *масса/заряд* 316 (M+H)<sup>+</sup>.

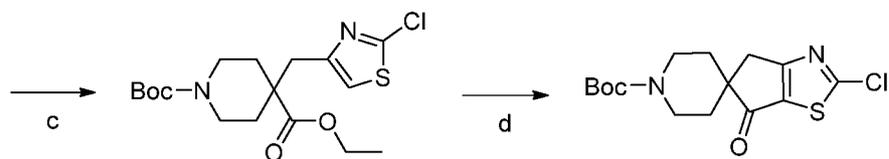
### Промежуточное соединение A27



Следуя процедурам из *J. Org. Chem.* 1999, 64, 5504-5510 получали **промежуточное соединение A27**.

### Промежуточное соединение A28





Стадия а. К раствору этил-2-хлортиазол-4-карбоксилата (24,95 г, 130,19 ммоль) в MeOH (250 мл) с температурой 0°C добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (17,29 г, 456,97 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2 × 200 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 400 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлортиазол-4-ил)метанола (18,88 г). MS: *масса/заряд* 150 (M+H)<sup>+</sup>.

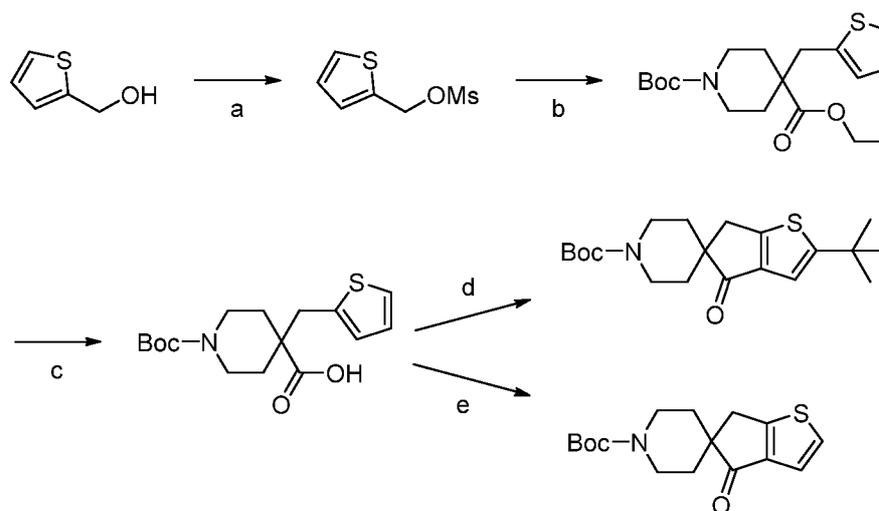
Стадия b. К раствору (2-хлортиазол-4-ил)-метанола (18,88 г, 130,19 ммоль) и триэтиламина (25,56 г, 252,57 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли по каплям MsCl (15,96 г, 139,30 ммоль) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 25 мин. при к. т. Реакционную смесь гасили солевым раствором (200 мл) и отделяли водный слой. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлортиазол-4-ил)метилметансульфоната, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 228 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (35,67 г, 138,62 ммоль) в THF (200 мл) с температурой -60°C добавляли по каплям LDA (2 M раствор в THF/Hex, 75,00 мл, 150,00 ммоль) в течение 30 мин. в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор (2-хлортиазол-4-ил)метилметансульфоната в THF (50 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (300 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (38,12 г). MS: *масса/заряд* 389 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (8,51 г, 21,88 ммоль) в THF (80 мл) с температурой -60°C добавляли по

каплям LDA (2 М раствор в THF/Hex, 11,00 мл, 22,00 ммоль) в атмосфере азота. После завершения реакцию смесь гасили соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,93 г). MS: *масса/заряд* 343 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A29



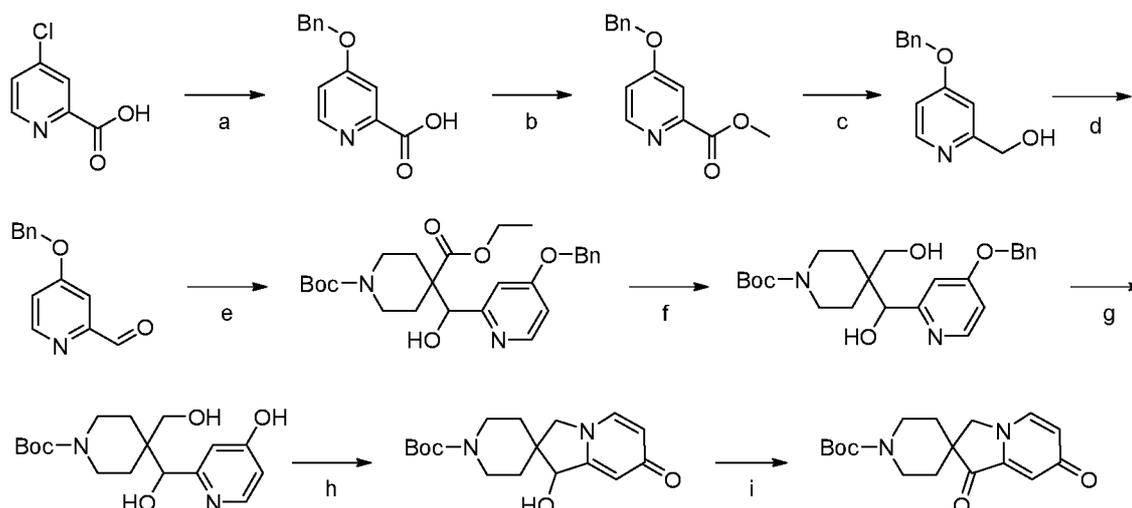
Стадии (a-c). Проводили стадии (b-c) промежуточного соединения A28 и стадию (b) промежуточного соединения A3 с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Стадия d. Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,92 г, 15,12 ммоль) и PPA (30,12 г) перемешивали в течение 5 ч. при 110°C. Реакционную смесь выливали в лед/воду (100 мл), значение pH регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Boc)<sub>2</sub>O (5,05 г, 23,14 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(трет-бутил)-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,70 г). MS: *масса/заряд* 364 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,88 г, 15,12 ммоль) и HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 8 мл) в DCM

(50 мл) перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли PPA (21,15 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 110°C. Реакционную смесь выливали в лед/воду (100 мл), значение pH регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Voc)<sub>2</sub>O (5,12 г, 23,46 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,71 г). MS: *масса/заряд* 308 (M+H)<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение A30



Стадия а. К раствору фенилметанола (5,15 г, 47,62 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли порциями NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 3,01 г, 75,25 ммоль), перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 4-хлорпиколиновую кислоту (2,68 г, 17,01 ммоль) и перемешивали в течение 3,5 ч. при 85°C. После охлаждения до к. т. добавляли HCl (4 M раствор в 1,4-диоксане, 10 мл). Полученную смесь применяли на следующей стадии. MS: *масса/заряд* 230 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь смешивали с NaHCO<sub>3</sub> (7,51 г, 89,39 ммоль), CH<sub>3</sub>I (1,5 мл) и DMF (10 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч. добавляли дополнительную порцию CH<sub>3</sub>I (1,5 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA (250 мл), фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (2 × 150 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением метил-4-(бензилокси)пиколината (1,50 г). MS: *масса/заряд* 244 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь метил-4-(бензилокси)пиколината (1,50 г, 6,17 ммоль), LiBH<sub>4</sub> (2 М раствор в THF, 9,00 мл, 18,00 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 50°C. Реакционную смесь разбавляли MeOH (15 мл) и водой (150 мл), экстрагировали с помощью EA (200 мл, 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением 4-(бензилокси)пиридин-2-ил)метанола (0,50 г). MS: *масса/заряд* 216 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь 4-(бензилокси)пиридин-2-ил)метанола (0,50 г, 2,32 ммоль), периодинана Десса-Мартина (1,25 г, 2,95 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. вод. раствором NaHSO<sub>3</sub>, нас. вод. раствором NaHCO<sub>3</sub> и DCM (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния с получением 4-(бензилокси)пиколинальдегида (0,40 г). MS: *масса/заряд* 214 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,52 г, 2,02 ммоль) в THF (15 мл) с температурой 0°C по каплям добавляли LDA (2 М раствор в THF/Hex, 1,30 мл, 2,60 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -70°C, добавляли раствор 4-(бензилокси)пиколинальдегида (0,40 г, 1,88 ммоль) в THF (5 мл). Обеспечивали нагревание полученной смеси до -15°C и перемешивали в течение 30 мин., затем гасили с помощью нас. вод. раствора NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (1 × 100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,25 г). MS: *масса/заряд* 471 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Смесь 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)

метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,25 г, 0,53 ммоль), LiBH<sub>4</sub> (2 М раствор в THF, 1,00 мл, 2,00 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали в течение 40 мин. при 55°C. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (10 мл), летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью EA (1 × 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((4-(бензилокси)пиперидин-2-ил)(гидроксиметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,22 г). MS: *масса/заряд* 429 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия g. Смесь трет-бутил-4-((4-(бензилокси)пиперидин-2-ил)(гидроксиметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,22 г, 0,51 ммоль), Pd (10% на угле, 0,12 г) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(гидроксипиперидин-2-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (154 мг). MS: *масса/заряд* 339 (M+H)<sup>+</sup>.

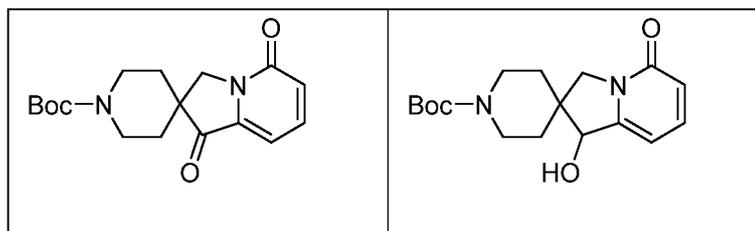
Стадия h. К смеси трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(гидроксипиперидин-2-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,36 ммоль) и трифенилфосфата (175 мг, 0,67 ммоль) в THF (10 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамид (158 мг, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:7, объем/объем) с получением трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг). MS: *масса/заряд* 321 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия i. Смесь трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,35 г, 1,09 ммоль), периодинана Десса-Мартина (0,72 г, 1,70 ммоль) и DCM (35 мл) перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Полученную смесь промывали нас. водн. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 × 20 мл) и нас. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1,7-диоксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,33 г). MS: *масса/заряд* 319 (M+H)<sup>+</sup>.

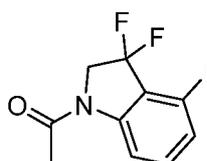
Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с

помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 12**

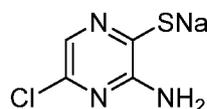


**Промежуточное соединение В1**



Следуя процедурам из **WO2017211303 A1** получали **промежуточное соединение В1** из 4-йодиндолин-2,3-диона в 3 стадии.

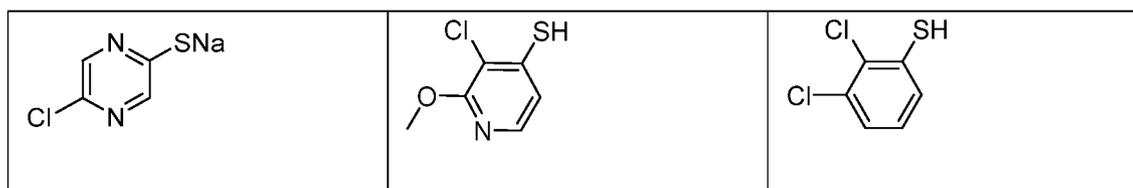
**Промежуточное соединение В2**

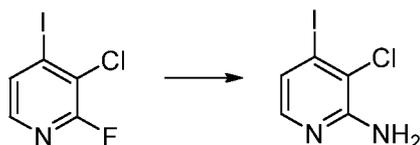


Следуя процедурам из **WO2017211303 A1** получали **промежуточное соединение В2** из 3-бром-6-хлорпирозин-2-амин в 2 стадии.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

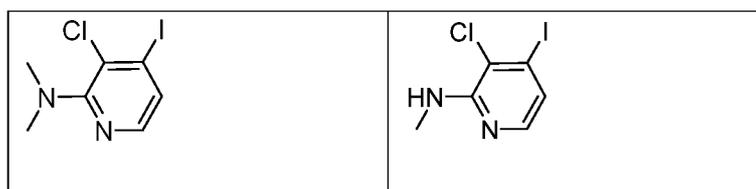
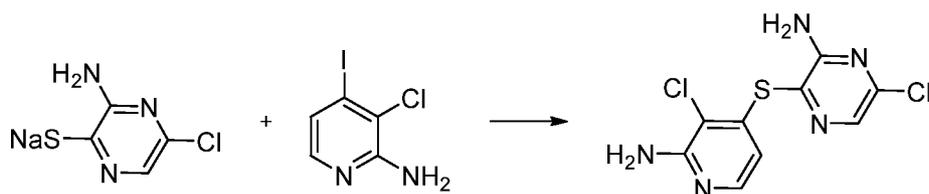
**Таблица 13**



**Промежуточное соединение В3**

В герметичную пробирку добавляли 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (10,10 г, 39,23 ммоль) и DMSO (50 мл), добавляли по каплям гидроксид аммония (25%, 50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь выливали в воду (250 мл), полученный осадок собирали, растворяли в DCM (280 мл), промывали солевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (7,01 г). MS: *масса/заряд* 255 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

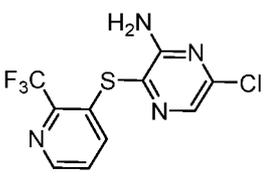
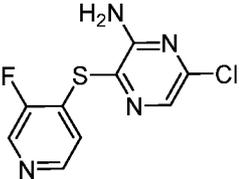
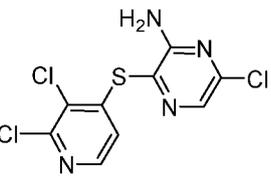
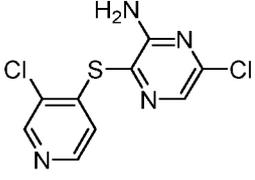
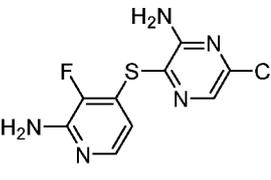
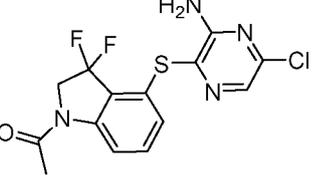
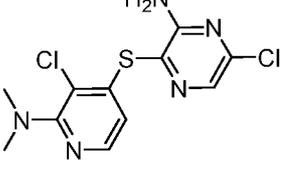
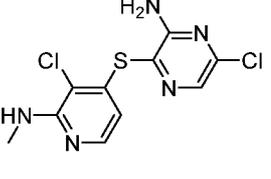
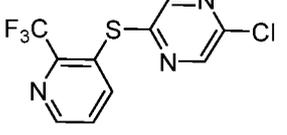
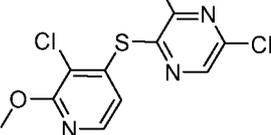
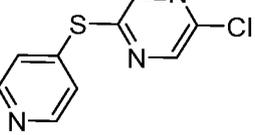
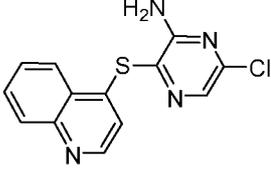
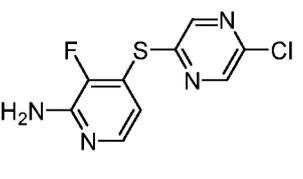
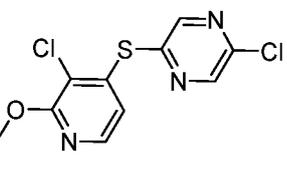
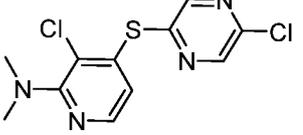
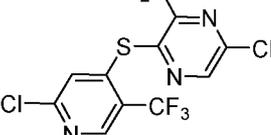
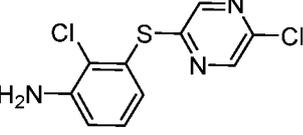
**Таблица 14****Промежуточное соединение В4**

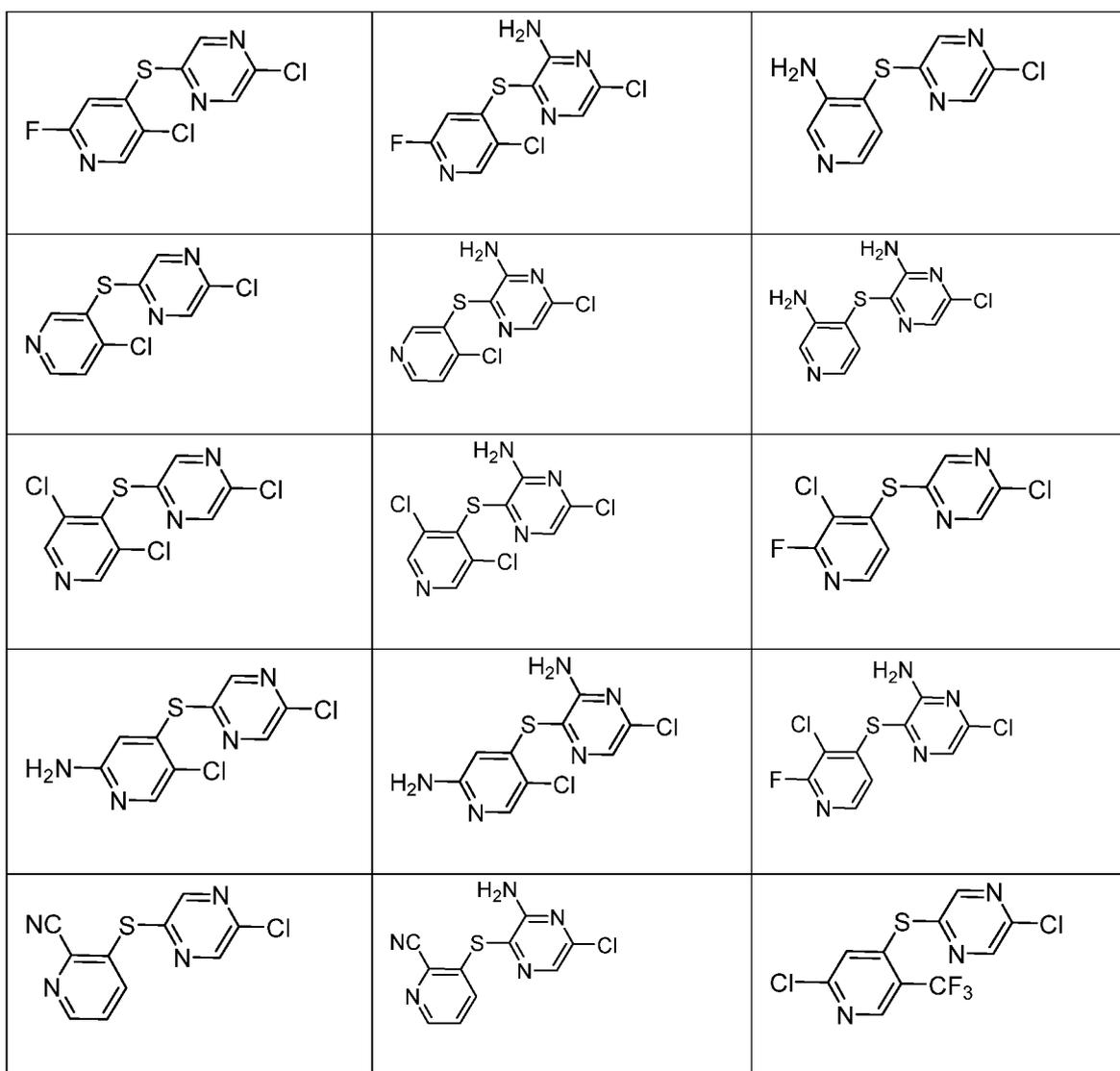
Смесь 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (25,53 г, 100,33 ммоль), натрий-3-амино-5-хлорпирозин-2-тиолата (20,18 г, 109,92 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,47 г, 4,88 ммоль), XantPhos (5,81 г, 10,04 ммоль) и DIEA (26,12 г, 202,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. при 70°C в атмосфере азота. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали 1,4-диоксаном (30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли DCM (100 мл) и EA (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Осадок собирали, сушили в

вакуумной печи с получением 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпирразин-2-амина (13,86 г). MS: *масса/заряд* 288 (M+H)<sup>+</sup>.

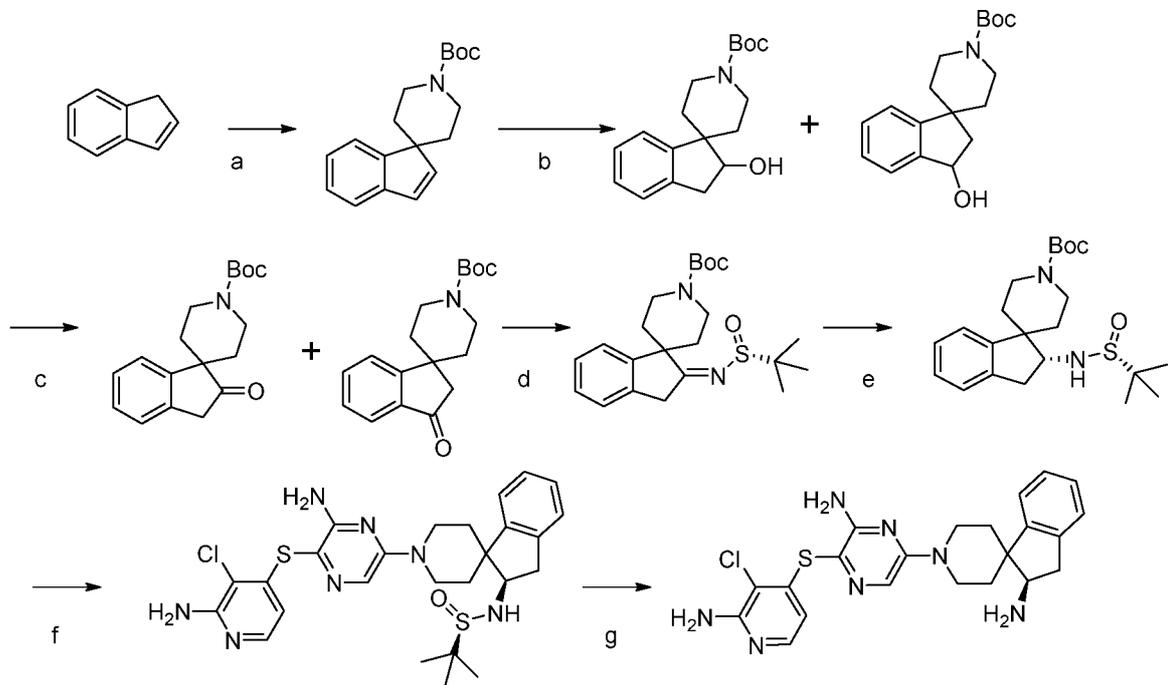
Следующие соединения синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 15**



## ПРИМЕР 1

**(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин**

Стадия а. Смесь соединения 1Н-инден (11,62 г, 0,10 моль) и LiHMDS (220 мл, 1 моль/л в THF) в THF(120 мл) перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (24,21 г, 0,10 моль) и перемешивали при  $-50^{\circ}\text{C}$  в течение 1ч. Реакцию гасили соевым раствором (300 мл). Органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (10,36 г, 36%). MS: 286 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь соединения трет-бутил-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (117,02 г, 0,41 моль) и комплекса боран-метилсульфид (10 моль/л, 220 мл) в THF (800 мл) перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов. Добавляли NaOH (2 моль/л, 1,2 л) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (300 мл) и перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Органические экстракты собирали, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo* с получением смеси трет-бутил-2-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в виде желтого масла (130,33 г, неочищенная). MS: 304 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь трет-бутил-2-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (130,02 г, 0,43 моль) и перодинана Десса-Мартина (364,76 г, 0,86 моль) в DCM (2 л) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л) и соевым раствором (1 л). Органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде белого твердого вещества (41,75 г, 34%, 2 стадии). MS: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (41,01 г, 0,14 моль) в этоксиде титана(IV) (80 мл) добавляли R-(+)-трет-бутилсульфинамид (49,46 г, 0,41 моль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли EA (0,5 л) и воду (0,5 л). Реакционную смесь фильтровали и органические экстракты собирали. Водный раствор экстрагировали с помощью EA (200 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo* с получением соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (132,05 г, неочищенное). MS: 405 (M+H)<sup>+</sup>. Без очистки приступали к следующей стадии.

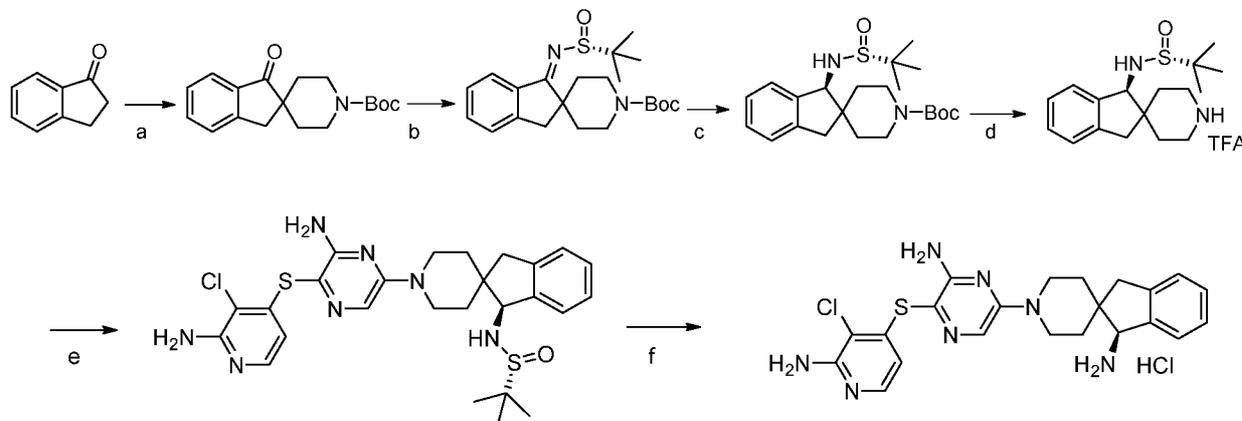
Стадия e. Смесь соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (132,02 г, 0,33 моль) в THF (200 мл) перемешивали при -50°C. В реакционную смесь добавляли NaBH<sub>4</sub> (7,71 г, 0,51 моль) и обеспечивали возврат до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Органические экстракты собирали, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R)-2-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде белого твердого вещества (27,25 г, 49%, 2 стадии). MS: 407 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Смесь соединения трет-бутил-(R)-2-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,16 г, 3,98 ммоль), CF<sub>3</sub>COOH (3,6 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в

NMP (15 мл), затем к смеси добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (1,03 г, 3,59 ммоль) и  $K_2CO_3$  (6,60 г, 47,76 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли  $H_2O$  (30 мл) и фильтровали осадок. Осадок на фильтре растворяли в DCM (40 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органические экстракты сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo* с получением соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,55 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия г. К раствору соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,52 г, 2,72 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа и осадок фильтровали. Осадок на фильтре диспергировали в DCM (30 мл) и для регулирования до  $pH > 10$  добавляли гидроксид аммония (5 мл). Смесь промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин в виде желтого твердого вещества (530 мг, 42%). MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, *DMSO-d6*)  $\delta$  7,64-7,66 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 3H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 1,91-2,09 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H).

## ПРИМЕР 2

**(S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин**

Стадия а. NaH (60%) (3,63 г, 90,80 ммоль) добавляли в раствор соединения 2,3-дигидро-1H-инден-1-он (4,00 г, 30,27 ммоль) в DMF (80 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при 16°C. Добавляли по каплям трет-бутил-бис(2-хлорэтил)-карбамат (8,06 г, 33,29 ммоль). А затем смесь перемешивали в течение 16 часов при 60°C. Смесь гасили соевым раствором (200 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл × 2). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После концентрирования остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,21 г, 13%) в виде темно-красного масла. MS: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. После нагревания этоксида титана(IV) (12,00 г) до 90°C добавляли соединение трет-бутил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,21 г, 4,01 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,22 г, 12,04 ммоль). Затем перемешивали в течение 19 часов при 90°C. Смесь выливали в EA (200 мл) и добавляли солевой раствор (200 мл). Затем перемешивали в течение 15 мин., твердые вещества отфильтровывали. Жидкость отделяли. Органический слой промывали соевым раствором (200 мл × 2) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R,E)-1-((tert-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,01 г, 62%) в виде черного твердого вещества. MS: 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Раствор соединения трет-бутил-(R,E)-1-((tert-бутилсульфинил)

имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,01 г, 2,50 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$ . Добавляли порциями  $\text{NaBH}_4$  (142 мг, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15,5 часа с естественным нагреванием до комнатной температуры и затем выливали в EA (100 мл). Смесь промывали солевым раствором (100 мл  $\times$  3). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (580 мг, 57%) в виде желтого масла. MS: 407 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь соединения трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (580 мг, 1,43 ммоль) и TFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 40 мин. при  $20^{\circ}\text{C}$ . Раствор концентрировали с получением соединения (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (520 мг, 90%) в виде желтого масла. MS: 307 (M+H)<sup>+</sup>.

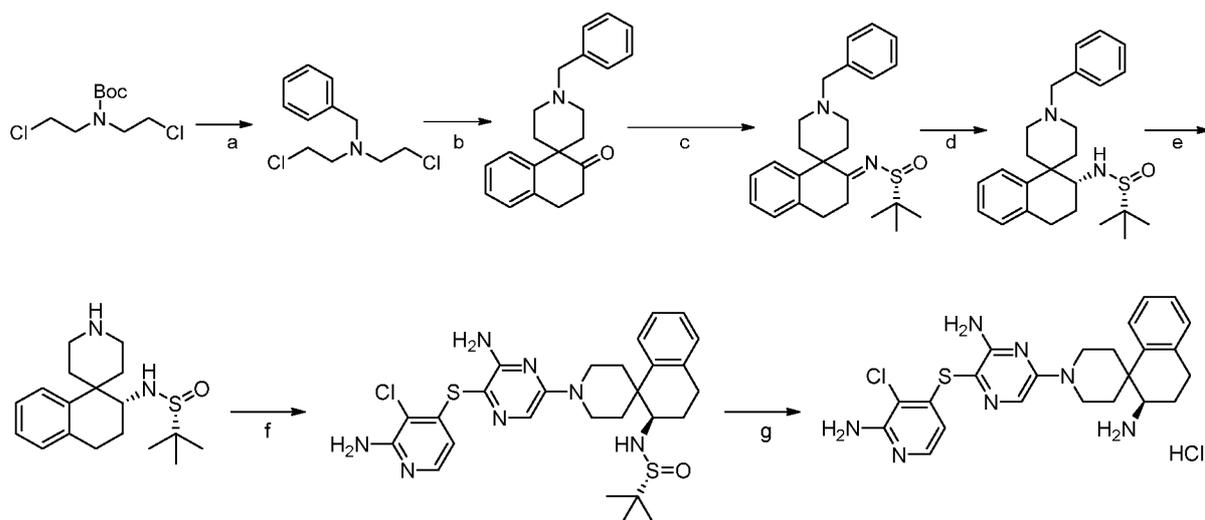
Стадия e. Смесь (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (260 мг, 0,62 ммоль), 3-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-хлорпиазин-2-амин (196 мг, 0,68 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (427 мг, 3,09 ммоль) в NMP (8 мл) перемешивали в течение 16 часов при  $100^{\circ}\text{C}$ . Смесь выливали в EA (200 мл) и промывали солевым раствором (200 мл  $\times$  3). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (260 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. MS: 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. Соединение (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (260 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и по каплям добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при  $20^{\circ}\text{C}$ . Смесь концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл). А также добавляли EA (5 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением соединения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (123 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400

МГц, *DMSO-d6*)  $\delta$  7,81 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 4,21-4,35 (m, 3H), 2,97-3,24 (m, 4H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H).

### ПРИМЕР 3

#### (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин



Стадия а. Раствор соединения трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (11,00 г, 45,43 ммоль) в HCl/диоксане (4 моль/л, 200 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 20°C. Раствор концентрировали и остаток растворяли в DCE (200 мл). К смеси добавляли триэтиламин (22,95 г, 227,14 ммоль) и бензальдегид (7,23 г, 68,14 ммоль). А затем порциями добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (24,07 г, 113,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 54 часов при 20°C и затем добавляли EA (300 мл) и солевой раствор (200 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток растворяли в растворе HCl (2 моль/л, 200 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл). Значение pH водного слоя регулировали до 9 насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагировали с помощью EA (200 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин (8,52 г, 81%) в виде бесцветного масла.

Стадия b. В раствор соединения N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин (8,52 г, 36,70 ммоль) и 3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (4,88 г, 33,36 ммоль) в THF (80 мл) и DMSO (50 мл) добавляли трет-бутилат калия (9,36 г, 83,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 часов при 20°C. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью EA (200 мл). А затем смесь промывали солевым раствором (200 мл  $\times$  3). Органический слой сушили

над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-она (2,32 г, 21%) в виде черного масла. MS: 306 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. В этоксид титана(IV) добавляли соединение 1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-он (2,32 г, 7,60 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,76 г, 22,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 19 ч. при 100°C. Добавляли EA (200 мл) и воду (200 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Жидкую смесь отделяли. Органический слой промывали солевым раствором (100 мл × 5), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R,E)-N-(1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (660 мг, 21%) в виде желтого масла. MS: 409 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Раствор соединения (R,E)-N-(1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (660 мг, 1,62 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до -50°C. А затем порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (122 мг, 3,23 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. с естественным нагреванием до комнатной температуры. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл × 2). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-N-((R)-1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (195 мг, 29%) в виде желтого масла. MS: 411 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия e. В раствор соединения (R)-N-((R)-1'-бензил-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (195 мг, 0,47 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли гидроксид палладия (20%, 120 мг). Смесь перемешивали в течение 18 ч. при 40°C в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения (R)-N-((R)-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (92 мг, 60%). MS: 321 (M+H)<sup>+</sup>.

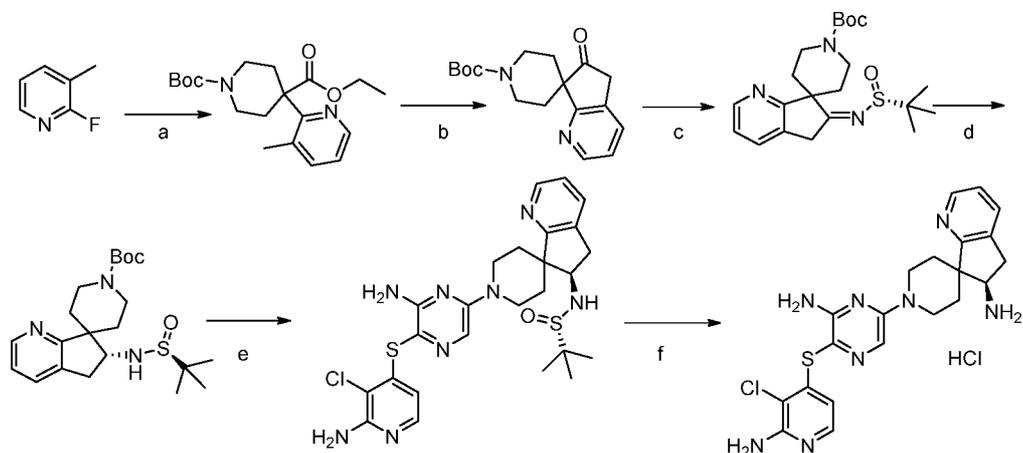
Стадия f. Соединение (R)-N-((R)-3,4-дигидро-2Н-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (92 мг, 0,29 ммоль) растворяли в NMP (3 мл). Добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпирозин-2-амин (91 мг, 0,32 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (198 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C и

разбавляли с помощью EA (30 мл), промывали солевым раствором (30 мл × 3). Органический слой сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (18 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия g. В раствор соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (18 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали и дважды промывали с помощью EA. Твердые вещества сушили в высоком вакууме с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин (14 мг, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

#### ПРИМЕР 4

##### (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-6-амин



Стадия a. NaHMDS (38 мл, 2 моль/л в THF) по каплям добавляли к смеси соединения 2-фтор-3-метилпиридин (5,56 г, 50,00 ммоль), 1-трет-бутил-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,15 г, 55,00 ммоль) в толуоле (50 мл) при 0°C, затем обеспечивали естественное нагревание до 20°C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили солевым раствором (100 мл). Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (6,32 г, 36%) в виде желтого масла. MS:

349 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. Смесь соединения 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (4,80 г, 13,78 ммоль), LDA (2 моль/л, 17 мл) в THF (48 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь удаляли при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-6-оксо-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,95 г, 23%) в виде красного масла. MS: 303 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору соединения трет-бутил-6-оксо-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,94 г, 3,11 моль) в этоксиде титана(IV) (5 мл) добавляли R-(+)-трет-бутилсульфинамид (1,13 г, 9,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли EA (30 мл) и воду (20 мл). Реакционную смесь фильтровали и органические экстракты собирали. Водный раствор экстрагировали с помощью EA (10 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo* с получением соединения трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,51 г, неочищенное) в виде красного масла. Без очистки приступали к следующей стадии. MS: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Раствор соединения трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,12 г, неочищенное) в THF (20 мл) перемешивали при -50°C. К реакционной смеси добавляли NaBH<sub>4</sub> (176 мг, 4,66 ммоль) и обеспечивали естественное охлаждение до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Органические экстракты собирали и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,21 г, 17%, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. MS: 408 (M+H)<sup>+</sup>.

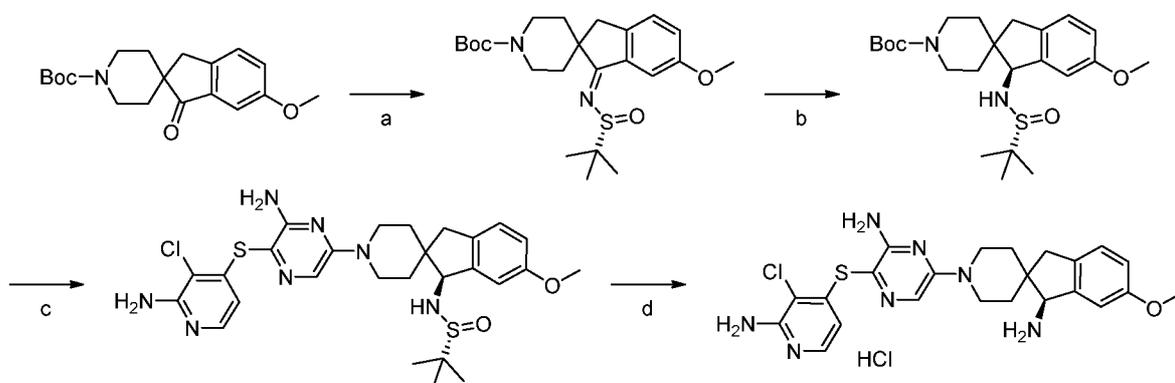
Стадия e. Смесь соединения трет-бутил-(R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (204 мг, 0,50 ммоль), CF<sub>3</sub>COOH (1 мл) в DCM(10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), затем в смесь добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-

хлорпиазин-2-амин (144 мг, 0,50 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,82 г, 6,00 ммоль) и перемешивали при  $95^\circ C$  в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли  $H_2O$  (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью EA (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении *in vacuo* с получением соединения (S)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиазин-7,4'-пиперидин]-6-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (302 мг, неочищенное). Без очистки приступали к следующей стадии. MS: 559 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия f. К раствору соединения (S)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиазин-7,4'-пиперидин]-6-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (302 мг, 0,54 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 1 мл). Полученную смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 1 часа и осадок фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в MeOH (2 мл), затем в него добавляли DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиазин-7,4'-пиперидин]-6-амин (163 мг, 71%, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. MS: 455 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,54-4,67 (m, 3H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,37-3,61 (m, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 1,93-2,20 (m, 3H).

## ПРИМЕР 5

### (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиазин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин



Стадия а. Смесь трет-бутил-6-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-

1'-карбоксилата (557 мг, 1,68 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (610 мг, 5,04 ммоль) в  $Ti(OEt)_4$  (5 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и водой (30 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали с помощью EA. Фильтрат промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,98 г), который применяли в следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: *масса/заряд* 435 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-6-метокси-

1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,98 г, 2,25 ммоль) в THF (10 мл) с температурой -50°C добавляли  $NaBH_4$  (0,17 г, 4,51 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EA (50 мл) и водой (50 мл), органический слой отделяли, промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:5, объем/объем) с получением трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (380 мг). MS: *масса/заряд* 437 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (380 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-хлорпиазин-2-амин (301 мг, 1,04 ммоль) и  $K_2CO_3$  (601 мг, 4,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и EA (50 мл). Водный слой отделяли, органический слой промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:20, объем/объем) с получением (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-

пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (254 мг). MS: *масса/заряд* 588 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (254 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли по каплям HCl (4 M раствор в 1,4-диоксане, 3 мл) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь фильтровали и собранный осадок сушили в вакуумной печи с получением (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (221 мг) в виде соли HCl. MS: *масса/заряд* 484 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,50-4,35 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,01-1,66 (m, 4H).

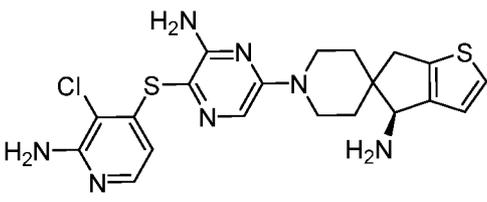
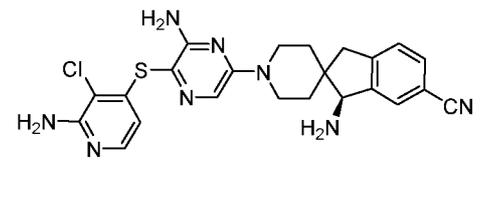
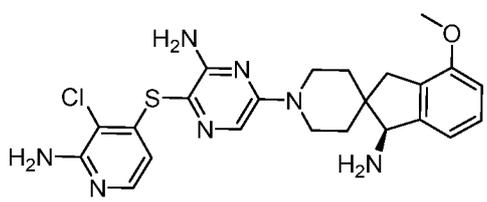
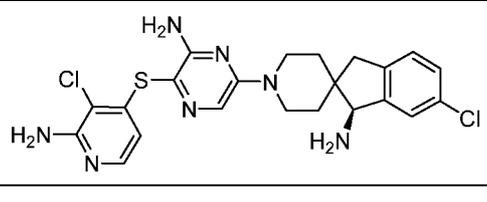
Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с использованием соответствующего промежуточного соединения А и промежуточного соединения В.

Следующие примеры представляют собой соединения в форме **свободного основания** или фармацевтически приемлемой соли.

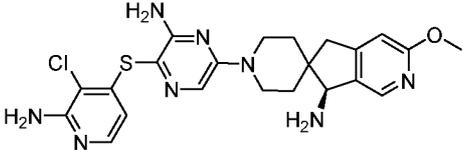
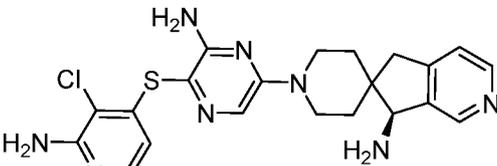
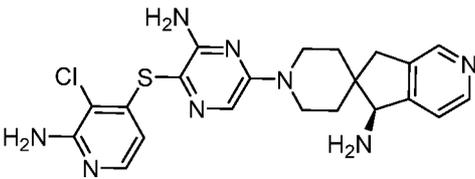
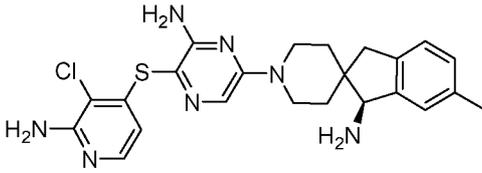
**Таблица 16**

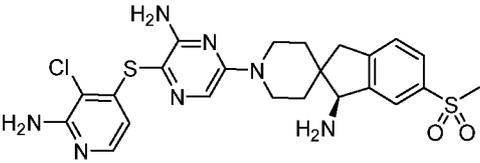
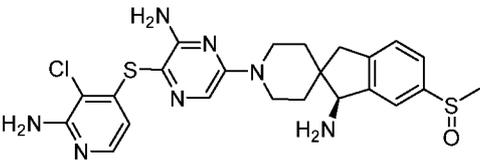
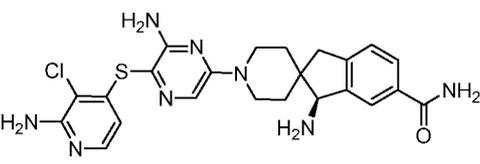
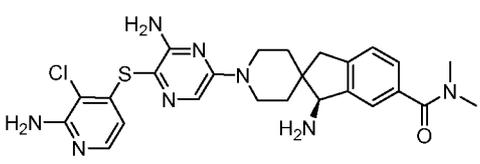
№ пр.	Химическое название	Структура	<sup>1</sup> H ЯМР и MS: (M+H) <sup>+</sup>
6	(R)-1-(4-((3-амино-5-(2-амино-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,07 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,28-4,12 (m, 3H), 3,57-3,53 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01-1,65 (m, 4H). MS: 523 (M+H) <sup>+</sup> .
7	1-(4-((3-амино-5-((2R)-2-аминоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,24 (d,

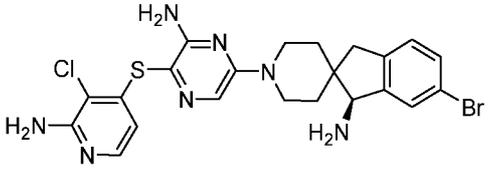
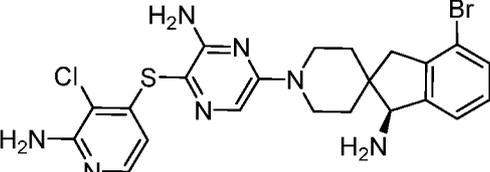
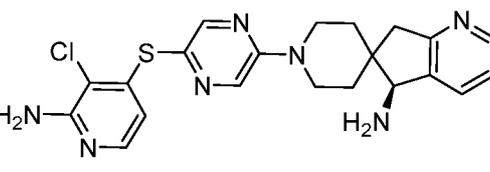
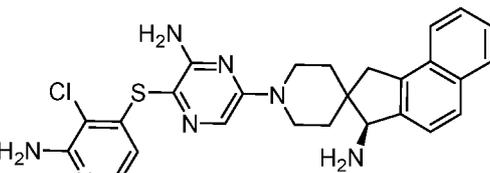
			1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 1,71-1,39 (m, 8H). MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> .
8	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,81-1,52 (m, 3H). MS: 468 (M+H) <sup>+</sup> .
9	(R)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-7'-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,83 (d, 1H), 1,71(d, 1H). MS: 469 (M+H) <sup>+</sup> .
10	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,31 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,75 (d, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,53 (d, 1H), 1,13 (d, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
11	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92-6,79 (m, 2H), 6,11 (d, 1H),

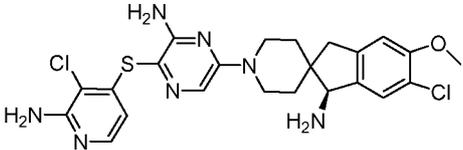
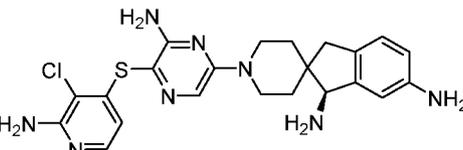
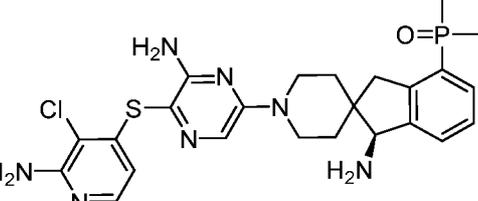
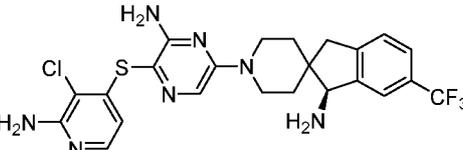
	2,4'-пиперидин]-1-амин		4,37-4,15 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H). MS: 484 (M+H) <sup>+</sup> .
12	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,47-3,12 (m, 4H), 2,11-1,78 (m, 4H). MS: 460 (M+H) <sup>+</sup> .
13	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,40-3,07 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H). MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> .
14	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,79 (d, 1H), 1,66 (d, 1H). MS: 484 (M+H) <sup>+</sup> .
15	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-хлор-1,3-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41-7,35 (m,

	дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		2H), 6,12 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,23-2,94 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H). MS: 488 (M+H) <sup>+</sup> .
16	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-карбонитрил		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,89-7,76 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,52-3,36 (m, 4H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H). MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> .
17	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-карбоксамид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,78-7,60 (m, 4H), 7,52-7,42 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,45-3,25 (m, 4H), 1,95-1,56 (m, 4H). MS: 497 (M+H) <sup>+</sup> .
18	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		MS: 454 (M+H) <sup>+</sup> .
19	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,32-3,18 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> .

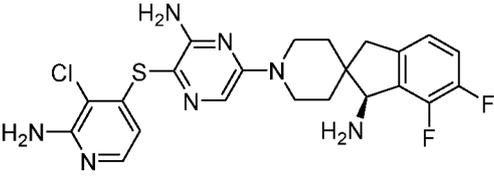
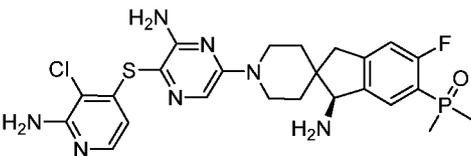
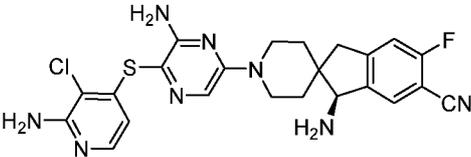
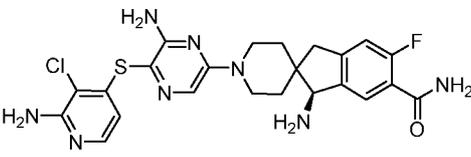
20	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,08 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,47-3,34 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,71 (d, 1H). MS: 485 (M+H) <sup>+</sup> .
21	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,16 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43-4,13 (m, 2H), 3,73-3,12 (m, 4H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
22	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,92 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,46-3,29 (m, 3H), 2,19-1,65 (m, 4H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
23	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,40-4,13 (m, 3H), 3,28-3,04 (m, 3H), 2,98-2,85 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 2H). MS: 468 (M+H) <sup>+</sup> .

24	(S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(метилсульфонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73-7,54 (m, 3H), 5,98 (d, 1H), 4,47-4,31 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,34-3,20 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,02 (d, 1H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 2H). MS: 532 (M+H) <sup>+</sup> .
25	(1S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(метилсульфинил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,86-7,79 (m, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,40-4,26 (m, 3H), 3,32-3,11 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H). MS: 516 (M+H) <sup>+</sup> .
26	(S)-1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62-7,61 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,35-3,17 (m, 4H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,70 (d, 1H), 1,61 (d, 1H). MS: 497 (M+H) <sup>+</sup> .
27	(S)-1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-N,N-диметил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,61 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,36-4,28 (m, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,22-3,15 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H). MS: 525 (M+H) <sup>+</sup> .

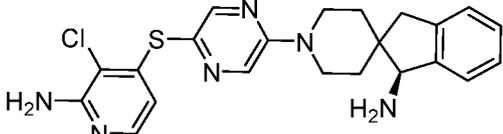
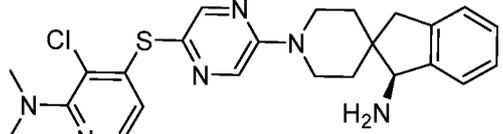
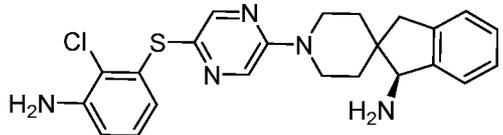
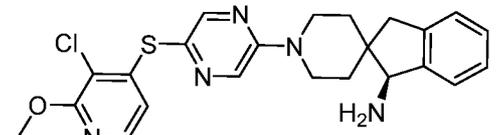
28	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-6-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,67 (d, 1H). MS: 532 (M+H) <sup>+</sup> .
29	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,03-1,62 (m, 4H). MS: 532 (M+H) <sup>+</sup> .
30	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,39 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 2H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
31	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[циклопента[a]нафталин-2,4'-пиперидин]-3-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,01-7,58 (m, 8H), 6,51 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,73 (d, 1H).

32	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		MS: 504 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,64-7,63 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,01 (d, 1H), 2,63 (d, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,17 (d, 1H). MS: 518 (M+H) <sup>+</sup> .
33	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,6-диамин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,64 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,08 (d, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,76 (d, 2H), 1,65 (d, 1H). MS: 469 (M+H) <sup>+</sup> .
34	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)диметилфосфина оксид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,80-7,68 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41-4,24 (m, 3H), 3,48-3,31 (m, 4H), 1,96-1,79 (m, 8H), 1,71-1,55 (m, 2H). MS: 530 (M+H) <sup>+</sup> .
35	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,34-4,23 (m, 2H), 3,37-3,31 (d, 1H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,09-3,05 (d, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,56-

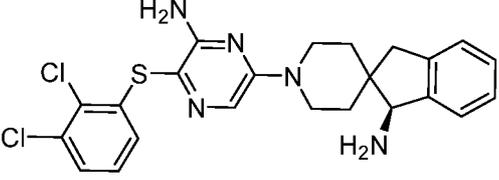
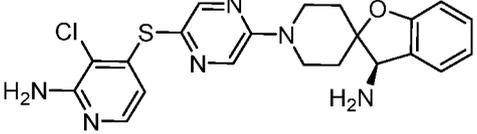
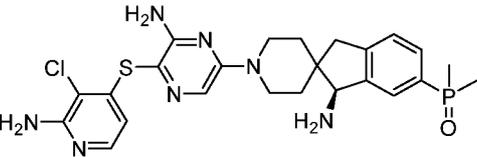
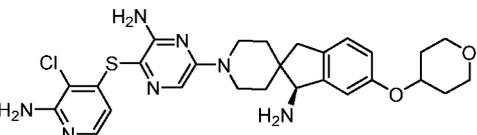
			1,53 (m, 2H). MS: 522 (M+H) <sup>+</sup> .
36	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 9,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71-7,52 (m, 5H), 6,15 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,63-3,23 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 520 (M+H) <sup>+</sup> .
37	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1H-пиррол-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,81 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,34-6,29 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,72 (d, 1H). MS: 519 (M+H) <sup>+</sup> .
38	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H). MS: 550 (M+H) <sup>+</sup> .
39	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,82 (d, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,36-4,20 (m,

	амин		3H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,99-2,95 (d, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H). MS: 490 (M+H) <sup>+</sup> .
40	(S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6,7-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,62 (d, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,11 (d, 1H). MS: 490 (M+H) <sup>+</sup> .
41	(S)-((1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,34-3,21 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 8H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 1H). MS: 548 (M+H) <sup>+</sup> .
42	(S)-1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,90 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,47-3,20 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H). MS: 497 (M+H) <sup>+</sup> .
43	(S)-1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,87 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,31-4,26 (d, 2H), 4,04 (s, 1H),

	карбоксамид		3,39-3,18 (m, 3H), 2,90-2,86 (d, 1H), 1,96-1,74 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H). MS: 515 (M+H) <sup>+</sup> .
44	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 3H). MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> .
45	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,32-4,20 (m, 3H), 3,33-3,29 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 3H). MS: 456 (M+H) <sup>+</sup> .
46	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)мочевина		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,68 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,43-4,25 (m, 3H), 3,31-3,11 (m, 4H), 1,88-1,60 (m, 4H). MS: 512 (M+H) <sup>+</sup> .
47	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,50-4,28 (m, 3H), 3,51-3,35 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H).

48	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		MS: 532 (M+H) <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,23 (d, 1H), 4,43-4,31 (m, 3H), 3,38-3,23 (m, 3H), 3,03-2,99 (d, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> .
49	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,68 (d, 1H). MS: 467 (M+H) <sup>+</sup> .
50	(S)-1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,02-2,98 (d, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H). MS: 438 (M+H) <sup>+</sup> .
51	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,52 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H),

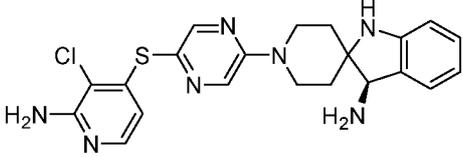
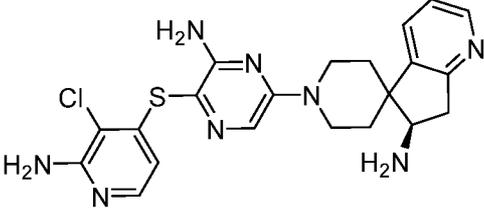
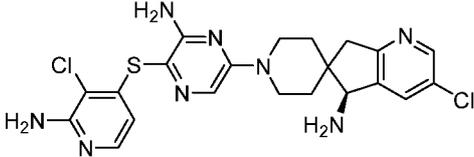
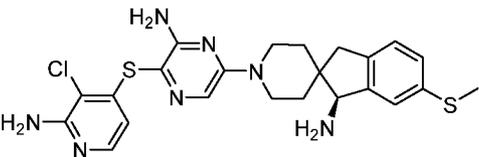
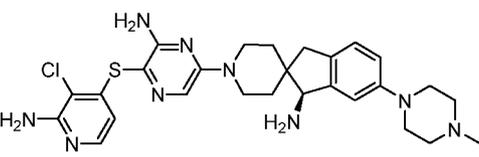
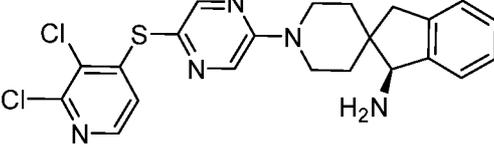
	амин		6,33 (d, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 3,23 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H). MS: 454 (M+H) <sup>+</sup> .
52	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 6,24 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,27-3,11 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,02-2,93 (d, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 2H). MS: 482 (M+H) <sup>+</sup> .
53	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,61 (d, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,00-6,93 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,19-3,28 (m, 3H), 3,21 (d, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H). MS: 453 (M+H) <sup>+</sup> .
54	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,87 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,19-3,06 (m, 3H), 2,71-2,67 (d, 1H), 1,82-1,58 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 1H). MS: 469 (M+H) <sup>+</sup> .

55	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,22-3,13 (m, 3H), 3,02-2,98 (d, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H). MS: 472 (M+H) <sup>+</sup> .
56	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 4H). MS: 441 (M+H) <sup>+</sup> .
57	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,77 (d, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,94-1,73 (m, 8H), 1,51 (d, 1H), 1,37 (d, 1H). MS: 530 (M+H) <sup>+</sup> .
58	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,62-7,60 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,59-4,54 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,28

			(d, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 5H). MS: 554 (M+H) <sup>+</sup> .
59	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,61 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,39-4,27 (m, 3H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 1,88-1,50 (m, 10H). MS: 565 (M+H) <sup>+</sup> .
60	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-морфолино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,12 (t, 4H), 3,07 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H). MS: 539 (M+H) <sup>+</sup> .
61	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6,7-трифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,63 (d, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,30-3,12 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, 1H). MS: 508 (M+H) <sup>+</sup> .
62	(S)-4-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,68-7,55 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H),

	1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)морфолин-3-он		5,92 (d, 1H), 4,45-4,25 (m, 5H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,90-1,60 (m, 4H). MS: 553 (M+H) <sup>+</sup> .
63	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)метансульфонамид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,59 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H). MS: 547 (M+H) <sup>+</sup> .
64	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[циклопента[b]хинолин-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 9,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,45 (t, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H). MS: 505 (M+H) <sup>+</sup> .
65	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 5,93 (d, 1H), 4,40-4,33 (m, 3H), 3,55-3,02 (m, 4H), 1,92-1,53 (m, 4H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
66	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42-7,32 (m,

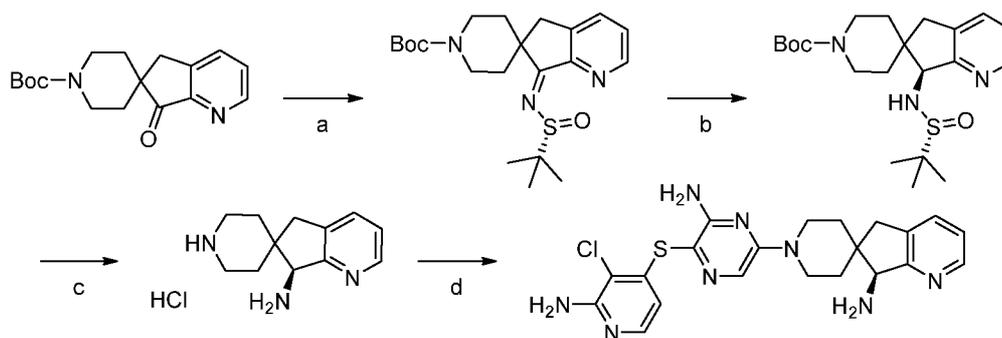
	2,4'-пиперидин]-1-амин		3H), 6,73 (d, 1H), 4,45-4,43 (m, 3H), 3,42-3,20 (m, 4H), 2,02-1,62 (m, 4H). MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> .
67	(1R,3R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,3-диамин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,74-7,62 (m, 4H), 7,62-7,52 (m, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,02-3,82 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H). MS: 469 (M+H) <sup>+</sup> .
68	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,91-2,71 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 3H). MS: 480 (M+H) <sup>+</sup> .
69	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин		MS: 495 (M+H) <sup>+</sup>
70	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-5(1H)-он		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,84 (d, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,61-4,38 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,81 (d, 1H). MS: 471 (M+H) <sup>+</sup> .

71	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[индолин-2,4'-пиперидин]-3-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 5,95 (d, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
72	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроspиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин		MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
73	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3-хлор-5,7-дигидроspиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> .
74	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилтио)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		MS: 500 (M+H) <sup>+</sup> .
75	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		MS: 552 (M+H) <sup>+</sup> .
76	(S)-1'-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-		MS: 458 (M+H) <sup>+</sup> .

	амин		
77	(S)-1'-((6-амино-5-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин])-1-амин		MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> .
78	(S)-1-(4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		MS: 523 (M+H) <sup>+</sup> .
79	(S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-(трет-бутил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин])-4-амин		MS: 516 (M+H) <sup>+</sup> .
80	(S)-1-амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин])-6-карбоновая кислота		MS: 498 (M+H) <sup>+</sup> .
81	(2R)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин])-2-амин		MS: 418 (M+H) <sup>+</sup> .

**ПРИМЕР 82**

**(S)-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин])-7-амин**



Стадия а. Смесь трет-бутил-7-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (936 мг, 3,10 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1045 мг, 8,62 ммоль) в  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (8 мл) перемешивали в течение 2 ч. при  $100^\circ\text{C}$ . После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли EA (50 мл) и водой (50 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали с помощью EA. Органический слой отделяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R,Z)-7-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,41 г). MS: *масса/заряд* 406 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору трет-бутил-(R,Z)-7-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,41 г, 3,48 ммоль) в THF (50 мл) с температурой  $-40^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{BH}_3$  (1 М раствор в THF, 10,00 мл, 10,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором (100 мл). Водный слой отделяли, экстрагировали с помощью EA (1 × 60 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и перемешивали в течение 15 ч. при  $80^\circ\text{C}$ . После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:60, объем/объем) с получением трет-бутил-(S)-7-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (309 мг). MS: *масса/заряд* 408 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору трет-бутил-(S)-7-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (309 мг, 0,76 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 М раствор в EA, 2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-5,7-дигидроспиро

[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (227 мг). MS: *масса/заряд* 204 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (соль HCl, 227 мг, 1,12 ммоль), 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиазин-2-амина (249 мг, 0,86 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1149 мг, 8,31 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали в течение 44 ч. при температуре образования флегмы. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (2 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:6, объем/объем) с получением (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (77 мг). MS: *масса/заряд* 455 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,49-4,30 (m, 3H), 3,37-3,09 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

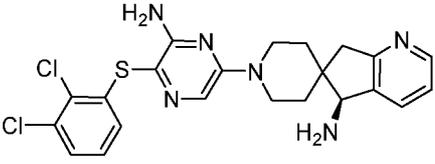
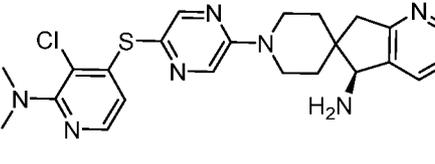
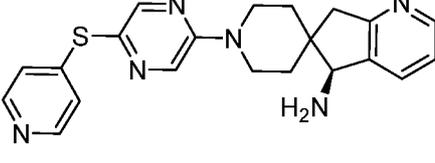
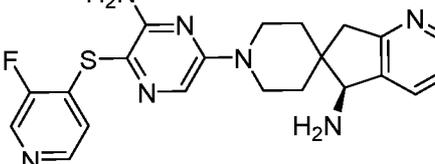
Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с использованием соответствующего промежуточного соединения **A** и промежуточного соединения **B**.

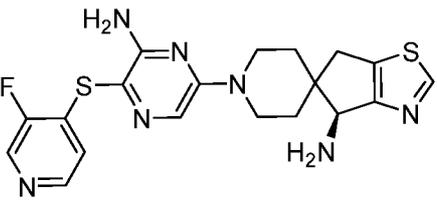
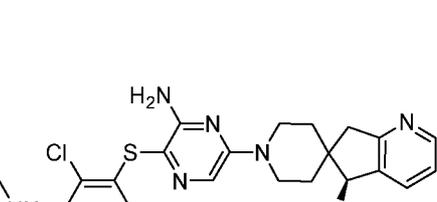
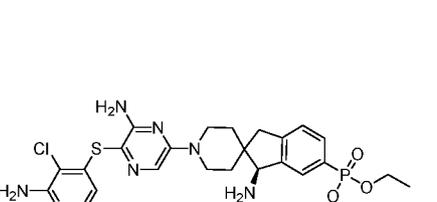
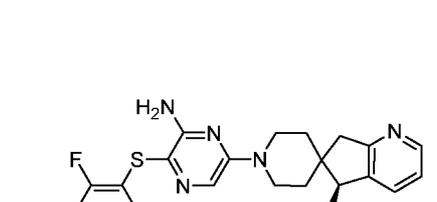
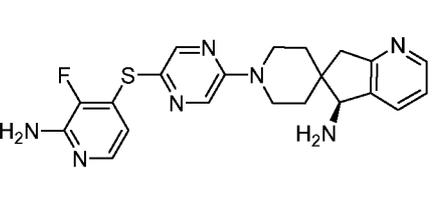
На стадии (a) из примера 82 вместо (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида применяли 2-метилпропан-2-сульфинамид с получением рацемических соединений.

Следующие примеры представляют собой соединения в форме **свободного основания** или фармацевтически приемлемой соли.

**Таблица 17**

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
83	(S)-1'-(6-амино-5-(хинолин-4-илтио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,57 (d, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,34-3,23 (m, 3H), 2,98-2,94 (d, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d,

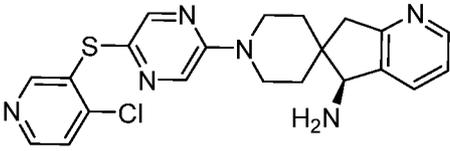
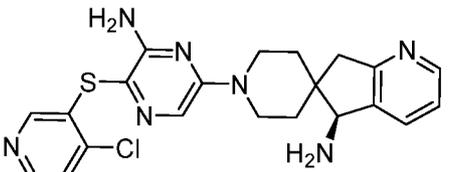
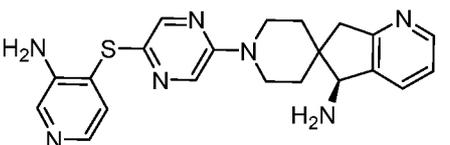
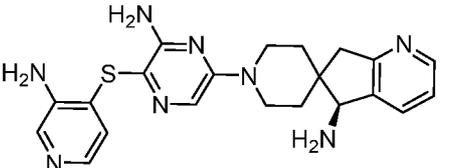
84	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,16-7,10 (t, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,19 (m, 3H), 2,94-2,90 (d, 1H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> .
85	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,50-8,46 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,43-3,29 (m, 3H), 3,17-3,10 (d, 1H), 2,97 (s, 6H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H). MS: 468 (M+H) <sup>+</sup> .
86	(S)-1'-(5-(пиридин-4-илтио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,46 (d, 1H), 8,33-8,28 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,43-4,31 (m, 3H), 3,36-3,28 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H). MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> .
87	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,58 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,33-3,20 (m, 4H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H). MS: 424 (M+H) <sup>+</sup> .

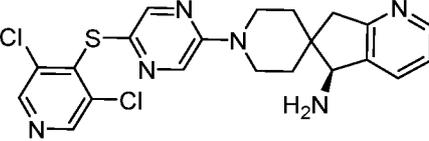
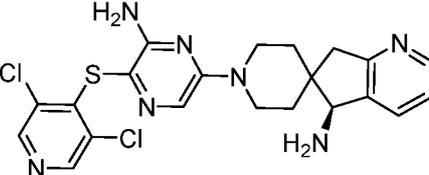
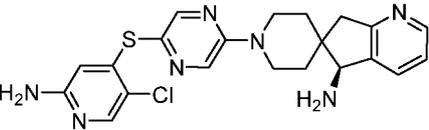
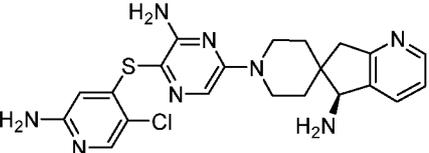
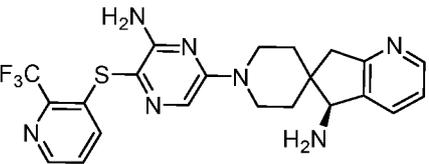
88	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,43-4,28 (m, 3H), 3,32-3,05 (m, 4H), 2,09-1,72 (m, 4H). MS: 430 (M+H) <sup>+</sup>
89	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(метиламин)пиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,39 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,33-3,23 (m, 3H), 2,97-2,94 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 469 (M+H) <sup>+</sup>
90	диэтил(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)фосфонат		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,93 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 5,92 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,18-4,09 (m, 4H), 3,38-3,13 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,36 (t, 6H). MS: 590 (M+H) <sup>+</sup>
91	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,98-1,77 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup>
92	(S)-1'-(5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,42-8,37 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,14-6,10 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,38-

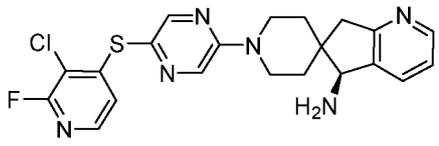
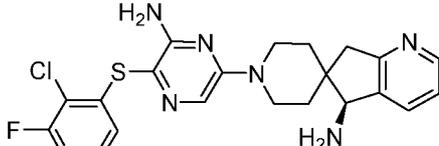
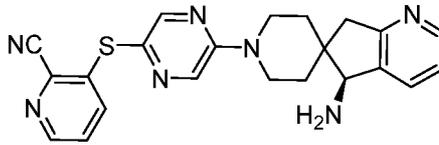
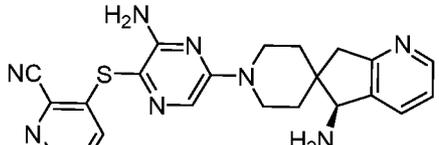
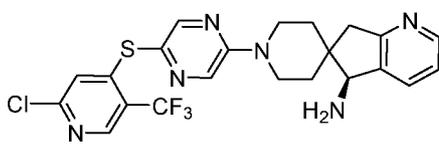
			3,27 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H). MS: 424 (M+H) <sup>+</sup> .
93	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,43 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,38-4,25 (m, 3H), 3,40-3,00 (m, 4H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
94	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,41 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,34-3,23 (m, 3H), 3,02-2,99 (d, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,50 (d, 1H). MS: 483 (M+H) <sup>+</sup> .
95	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,02-2,71 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 3H), 1,34-1,09 (m, 1H). MS: 480 (M+H) <sup>+</sup> .
96	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[фуоро[2,3-b]пиридин-2,4'-пиперидин]-3-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,58-3,41 (m, 2H), 2,16-1,81 (m, 4H). MS: 457 (M+H) <sup>+</sup> .
97	(S)-1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,38-7,20 (m, 1H),

	6,4'-пиперидин]-5-амин		6,98-6,85 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,44-3,19 (m, 3H), 3,04-2,89 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 1H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> .
98	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,43 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,41-4,26 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,39-3,15 (m, 3H), 3,10-2,96 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H). MS: 454 (M+H) <sup>+</sup> .
99	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,46-8,37 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47-3,24 (m, 3H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
100	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,41 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,43-3,17 (m, 3H), 3,09-2,95 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H). MS: 470 (M+H) <sup>+</sup> .
101	(S)-1'-(5-((5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,14 (s, 1H),

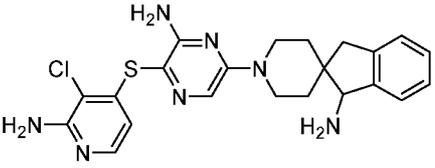
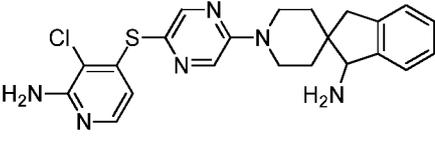
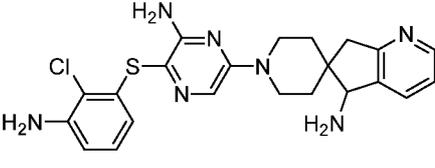
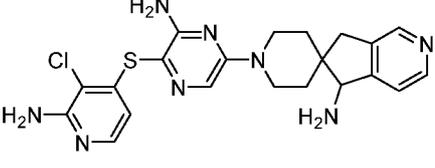
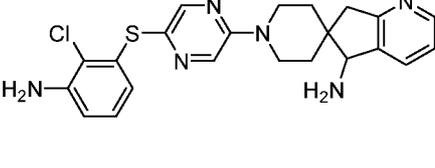
	дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		7,87 (d, 1H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,48-3,23 (m, 3H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H). MS: 443 (M+H) <sup>+</sup> .
102	(S)-1'-(6-амино-5-((5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,47-3,16 (m, 3H), 3,08-2,89 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H). MS: 458 (M+H) <sup>+</sup> .
103	(S)-1-(4-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пирозин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,41 (d, 1H). MS: 524 (M+H) <sup>+</sup> .
104	(S)-1'-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,40-3,24 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> .
105	(S)-1'-(6-амино-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[цикло		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,34 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,32 (d, 2H),

	пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		4,03 (s, 1H), 3,31-3,21 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,41 (d, 1H). MS: 474 (M+H) <sup>+</sup> .
106	(S)-1'-(5-((4-хлорпиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,36-8,32 (m, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 425 (M+H) <sup>+</sup> .
107	(S)-1'-(6-амино-5-((4-хлорпиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,36 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
108	(S)-1'-(5-((3-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,48 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 3,34-3,26 (m, 3H), 3,11 (d, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H). MS: 406 (M+H) <sup>+</sup> .
109	(S)-1'-(6-амино-5-((3-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,46 (d, 1H). MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> .

110	(S)-1'-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,53 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,44 (d, 1H). MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> .
111	(S)-1'-((6-амино-5-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		MS: 474 (M+H) <sup>+</sup> .
112	(S)-1'-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,37 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,37-3,24 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,58 (d, 1H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
113	(S)-1'-((6-амино-5-(2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,35-3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
114	(S)-1'-((6-амино-5-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,62 (d,

			1H), 1,44 (d, 1H). MS: 474 (M+H) <sup>+</sup> .
115	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		MS: 443 (M+H) <sup>+</sup> .
116	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,44 (d, 1H). MS: 458 (M+H) <sup>+</sup> .
117	(S)-3-((5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)пиколинитрил		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H). MS: 416 (M+H) <sup>+</sup> .
118	(S)-3-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)пиколинитрил		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,43-8,42 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,32-3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> .
119	(S)-1'-(5-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[цикло		MS: 493 (M+H) <sup>+</sup> .

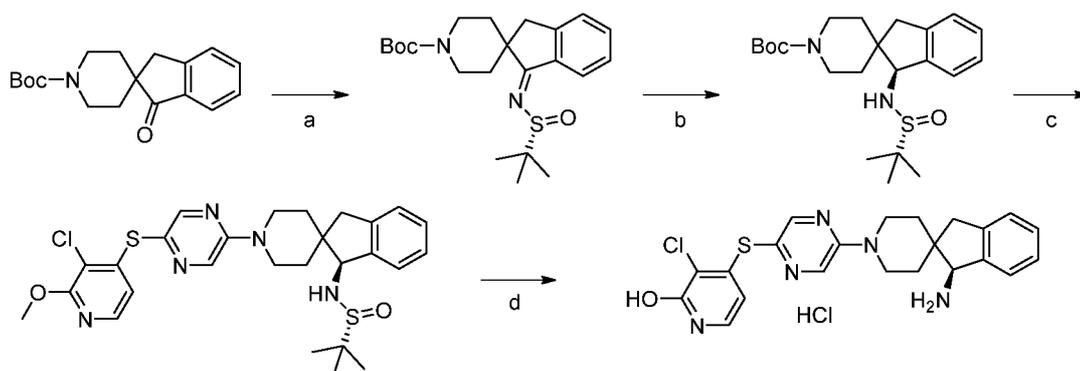
	пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		
120	(S)-1'-(6-амино-5-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,35-3,24 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 508 (M+H) <sup>+</sup> .
121	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,46-3,18 (m, 3H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
122	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,45-8,35 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,52-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,48-3,18 (m, 3H), 3,11-2,94 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .
123	1'-(6-амино-5-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i> ) $\delta$ 8,36 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) <sup>+</sup> .

124	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,68-7,57 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 3,41-3,16 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H). MS: 454 (M+H) <sup>+</sup> .
125	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,33 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,81 (d, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> .
126	1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,38 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 454 (M+H) <sup>+</sup> .
127	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,43 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,35-3,21 (m, 3H), 2,90 (d, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,34 (d, 1H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
128	1'-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,39 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 1H),

			3,35-3,26 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> .
129	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,59 (t, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, 1H), 1,53 (d, 1H). MS: 532 (M+H) <sup>+</sup> .
130	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92-1,71 (m, 4H). MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> .
131	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,44-4,28 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,35-3,31 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,98-1,78 (m, 4H). MS: 480 (M+H) <sup>+</sup> .
132	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 5,97 (d, 1H), 4,36-4,14 (m, 3H), 3,67-3,52 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 3H). MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> .

**ПРИМЕР 133**

**(S)-4-((5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол**



Стадии а-с. Стадии (а-с) из примера 5 применяли для получения (R)-N-((S)-1'-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. MS: *масса/заряд* 558 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия d. Смесь (R)-N-((S)-1'-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (112 мг, 0,20 ммоль), DCM (5 мл) и HCl (4 M раствор в 1,4-диоксане, 10 мл) перемешивали в течение 17 ч. при к. т. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в MeOH (10 мл) и перемешивали в течение дополнительных 23 ч. при 60°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в MeOH (2 мл) и EA (20 мл), полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением (S)-4-((5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ола (73 мг). MS: *масса/заряд* 440 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,40-4,28 (m, 3H), 3,38-3,21 (m, 3H), 3,02-2,99 (d, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

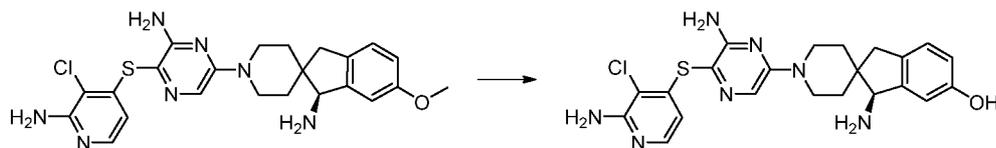
Следующий примеры представляют собой соединения или фармацевтически приемлемую соль.

Таблица 18

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
134	(S)-4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,19-3,00 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H). MS: 455 (M+H) <sup>+</sup> .
135	(S)-4-((5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,38-8,32 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,42-4,38 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,31-3,25 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 441 (M+H) <sup>+</sup> .
136	(S)-4-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,43-3,19 (m, 3H), 3,08-2,92 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H). MS: 456 (M+H) <sup>+</sup> . MS: 456 (M+H) <sup>+</sup> .

ПРИМЕР 137

**(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол**



К смеси (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (74 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли VBr3 (1 М раствор в DCM, 0,71 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, полученное твердое вещество отфильтровывали и значение pH фильтрата регулировали до 7 с помощью нас. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили в вакуумной печи с получением (S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ола (7 мг). MS: масса/заряд 470 (M+H)<sup>+</sup>.

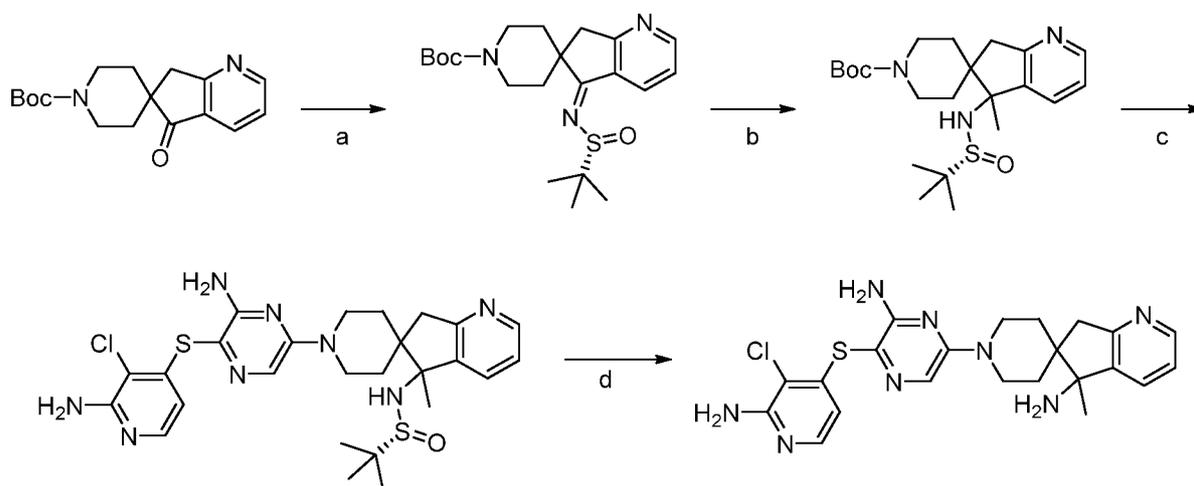
Следующий пример синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 19**

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
138	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ол		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,36-3,18 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 1H), 1,43 (d, 1H).  MS: 470 (M+H) <sup>+</sup> .

**ПРИМЕР 139**

**1'-(6-Амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин**



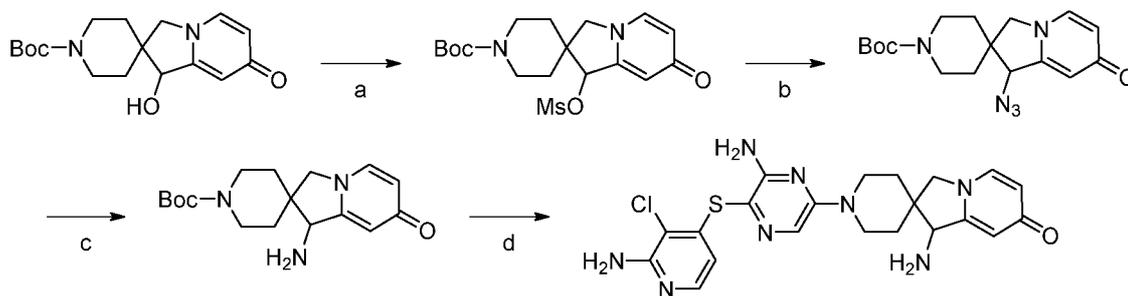
Стадия а. Стадию (а) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(*R,Z*)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: *масса/заряд* 406 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия b. К раствору трет-бутил-(*R,Z*)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,49 г, 3,67 ммоль) в THF (15 мл) с температурой -60°C по каплям добавляли метиллитий (1,3 М раствор в диэтиловом эфире, 14 мл, 18,20 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и EA (20 мл). Водный слой собирали, добавляли NaOH (1,00 г, 25,00 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (0,50 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2 × 50 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-5-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (823 мг). MS: *масса/заряд* 422 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадии (с-d). Стадии (с-d) из примера 5 применяли для получения 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (71 мг). MS: *масса/заряд* 469 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*4) δ 8,50-8,44 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,23-3,08 (m, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

## ПРИМЕР 140

**1-Амино-1'-((6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1Н)-он**



Стадия а. К раствору трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-

2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (157 мг, 1,55 ммоль) в THF (10 мл) с температурой  $-10^{\circ}\text{C}$  и DCM (2 мл) добавляли MsCl (66 мг, 0,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-((метилсульфонил)окси)-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (155 мг). MS: *масса/заряд* 399 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

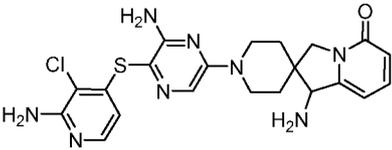
Стадия б. Смесь трет-бутил-1-((метилсульфонил)окси)-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (155 мг, 0,39 ммоль), азида натрия (136 мг, 2,09 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при  $75^{\circ}\text{C}$  и 4 ч. при  $85^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли EA (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-1-азидо-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (32 мг). MS: *масса/заряд* 346 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь трет-бутил-1-азидо-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (32 мг, 0,093 ммоль), Pd (10% на угле, 15 мг) в EtOH (6 мл) перемешивали в течение 3 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали с последующей промывкой EtOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-амино-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (26 мг). MS: *масса/заряд* 320 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия d. К раствору трет-бутил-1-амино-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (26 мг, 0,081 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (2,5 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-хлорпипразин-2-амин (46 мг, 0,16 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (395 мг, 2,86 ммоль), перемешивали в течение 16 ч. при 95°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:3, объем/объем) с получением 1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пипразин-2-ил)-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1H)-она (2 мг). MS: *масса/заряд* 471 (M+H)<sup>+</sup>.

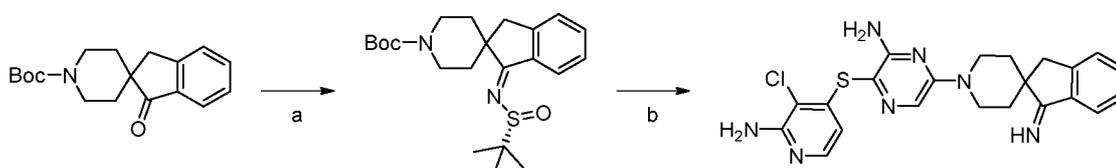
Следующий пример синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

Таблица 20

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
141	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пипразин-2-ил)-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-5(1H)-он		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,61-7,57 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70 (d, 1H), 1,30 (d, 1H). MS: 471 (M+H) <sup>+</sup> .

## ПРИМЕР 142

## 3-((2-Амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-(1-имино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пипразин-2-амин



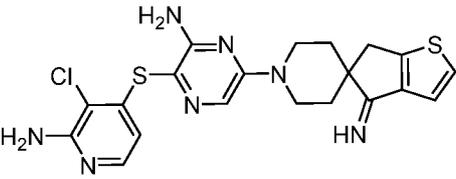
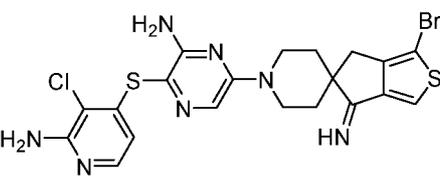
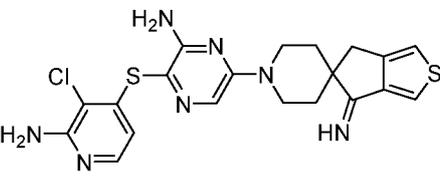
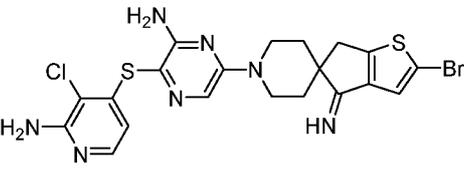
Стадия а. Стадию (а) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: *масса/заряд* 405 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (405 мг, 1,00 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (288 мг, 1,00 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 г, 10,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 100°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 X 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:5, объем/объем) с получением 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-((1-имино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин (50 мг). MS: *масса/заряд* 452 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,83 (d, 1H), 7,74-7,37 (m, 5H), 5,96 (d, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H).

Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

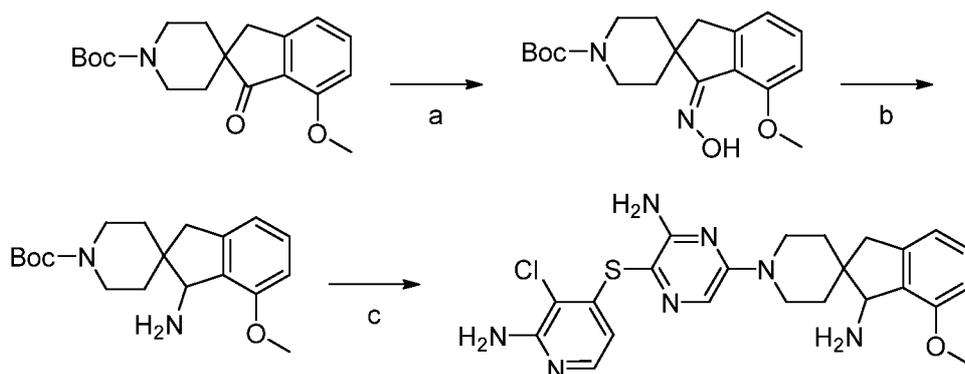
**Таблица 21**

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
143	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-((1-имино-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 7,81 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,61 (d, 2H). MS: 482 (M+H) <sup>+</sup> .

144	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(4-имино-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,91 (d, 2H). MS: 458 (M+H) <sup>+</sup> .
145	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-бром-4-имино-4H,6H-спиро[циклопента[c]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 4,49-4,32 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 2H). MS: 536 (M+H) <sup>+</sup> .
146	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(4-имино-4H,6H-спиро[циклопента[c]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,20-6,12 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 2H), 3,13-2,96 (m, 4H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H). MS: 458 (M+H) <sup>+</sup> .
147	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(2-бром-4-имино-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин		MS: 536 (M+H) <sup>+</sup> .

**ПРИМЕР 148**

**1'-(6-Амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин**



Стадия а. К раствору трет-бутил-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (552 мг, 1,07 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (348 мг, 5,01 ммоль) и AcONa (822 мг, 10,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (15 мл) и воде (15 мл), органический слой отделяли, промывали солевым раствором (1 × 15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(Z)-1-(гидроксиимино)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (520 мг) в виде желтого твердого вещества. MS: *масса/заряд* 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. Суспензию трет-бутил-(Z)-1-(гидроксиимино)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (510 мг, 1,47 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (30 мг) в AcOH (10 мл) перемешивали в течение 17 ч. при 60°C в атмосфере водорода. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли EA (45 мл) и водой (45 мл), водный слой отделяли и значение pH доводили до 10 с помощью твердого вещества K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 30 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-амино-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (202 мг) в виде бесцветного масла. MS: *масса/заряд* 333 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. К раствору трет-бутил-1-амино-7-метокси-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (199 мг, 0,60 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (5 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-хлорпиперазин-2-амин (144 мг, 0,50 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (691 мг, 5,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 95°C. После охлаждения

до к. т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (1 × 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC (при элюировании с помощью MeOH:DCM = 1:5, объем/объем) с получением 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (20 мг). MS: масса/заряд 484 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,41 (d, 1H).

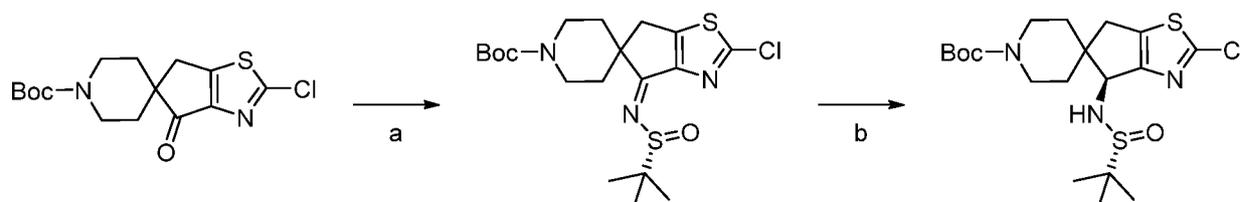
Следующий пример синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

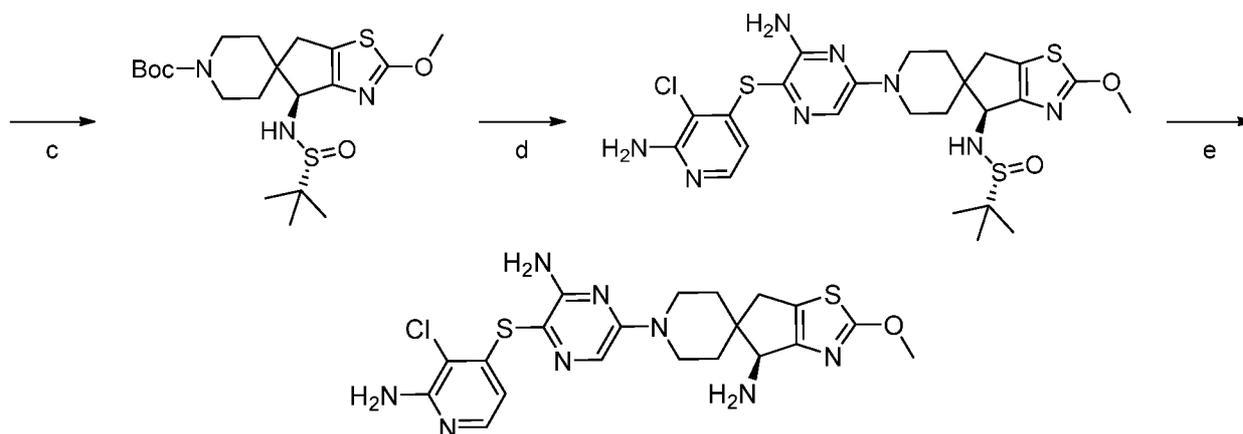
Таблица 22

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
149	(Z)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она оксим		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,40 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,31-3,14 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H). MS: 468 (M+H) <sup>+</sup> .

## ПРИМЕР 150

(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин





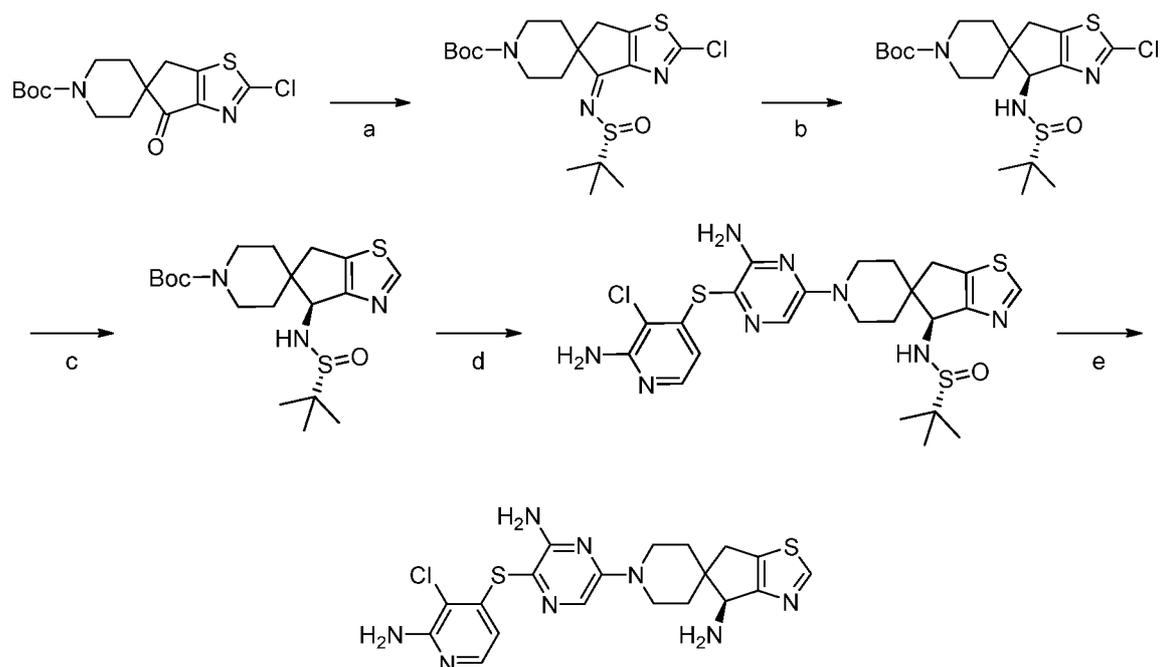
Стадии (a-b). Стадии (a-b) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: *масса/заряд* 448 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Смесь трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (403 мг, 0,90 ммоль) и NaOH (358 мг, 8,95 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в течение 5 ч. при 65°C. После охлаждения до к. т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и значение pH доводили до 7 путем добавления водн. раствора лимонной кислоты. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 30 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (360 мг) в виде коричневого масла. MS: *масса/заряд* 444 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадии (d-e). Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин. MS: *масса/заряд* 491 (M+H)<sup>+</sup>.

### ПРИМЕР 151

**(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин**



Стадии (a-b). Стадии (a-b) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: *масса/заряд* 448 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия с. Суспензию трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,50 г, 5,58 ммоль), TEA (2 мл) и Pd (10% на угле, 690 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали в течение 24 ч. при 40°C в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и в фильтрат добавляли дополнительную порцию Pd (10% на угле, 1,32 г). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. при 50°C в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-(4S)-4-(((трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,28 г). MS: *масса/заряд* 414 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадии (d-e). Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-аминина. MS: *масса/заряд* 461 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 2H), 1,87-1,47 (m, 4H).

На стадии (a) из примера 5 вместо (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида применяли 2-

метилпропан-2-сульфинамид с получением рацемических соединений.

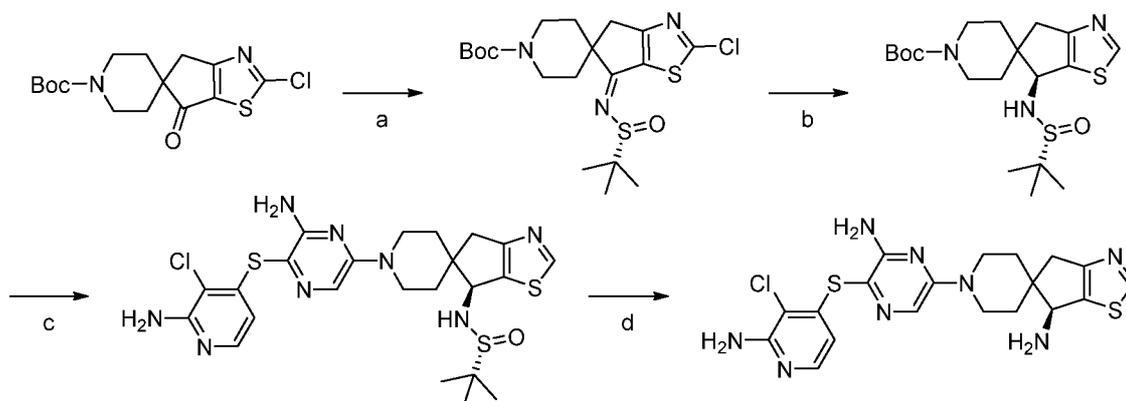
Следующий пример синтезировали с применением вышеуказанной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

**Таблица 23**

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
152	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 4H). MS: 446 (M+H) <sup>+</sup> .
153	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 7,62-7,58 (d, 2H), 5,94 (d, 1H), 4,33-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,44-3,30 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 1,96-1,69 (m, 4H). MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> .
154	1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H). MS: 446 (M+H) <sup>+</sup> .

**ПРИМЕР 155**

**(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин**



Стадия а. Стадию (а) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: *масса/заряд* 446 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия б. К раствору трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4,25 г, 9,53 ммоль) в THF (30 мл) с температурой -50°C добавляли NH<sub>3</sub> (1 М раствор в THF, 30,00 мл, 30,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex = 1:2, объем/объем) с получением трет-бутил-(S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,12 г). MS: *масса/заряд* 414 (M+H)<sup>+</sup>.

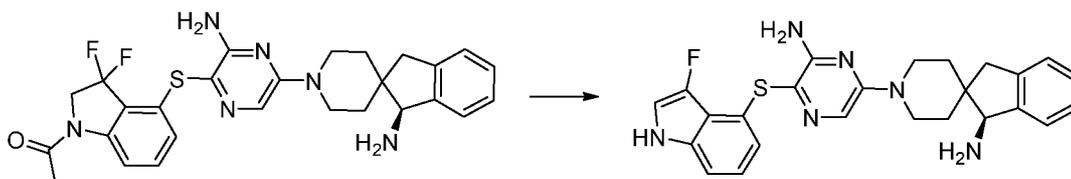
Стадии (с-d). Стадии (с-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H) 5,76 (d, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 1,87-1,60 (m, 4H). MS: *масса/заряд* 461 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

Таблица 24

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
156	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 9,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,45-3,27 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 4H). MS: 446 (M+H) <sup>+</sup> .

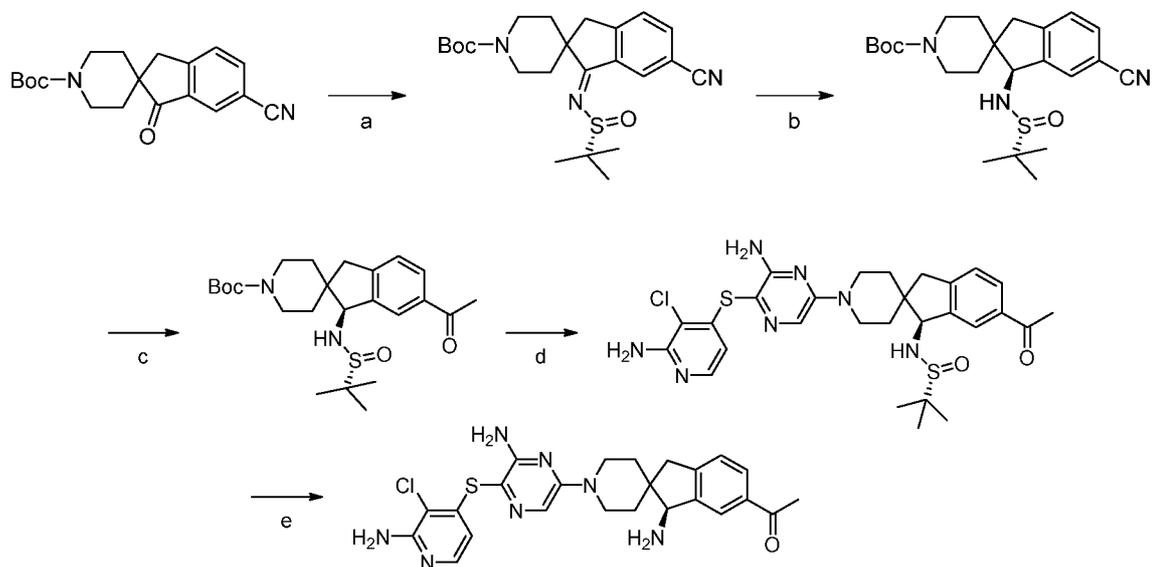
## ПРИМЕР 157

**(S)-1'-(6-амино-5-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин**

Смесь (S)-1-(4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-она (86 мг, 0,14 ммоль), DCM (5 мл) и HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 0,50 мл) перемешивали в течение 0,5 ч. при к. т. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (8 мл) и добавляли NaOH (17 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 21 ч. при 65°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и EA (20 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под давлением. Добавляли EA (5 мл) и Hex (3 мл) и полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением (S)-1'-(6-амино-5-((3-фтор-1H-индол-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (14 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (s, 1H), 7,37-7,21 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,20-1,16 (m, 1H). MS: 461 (M+H)<sup>+</sup>.

## ПРИМЕР 158

(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)этан-1-он



Стадии a-b. Стадии (a-b) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(1S)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-6-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. MS: масса/заряд 432 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия c. К раствору трет-бутил-(1S)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-6-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430 мг, 1,00 ммоль) в THF (10 мл) с температурой -50°C по каплям добавляли бромид метилмагния (3 M раствор в THF/Hex, 0,50 мл, 1,50 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т. и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили соевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1S)-6-ацетил-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,72 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS: масса/заряд 449 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадии d-e. Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)этан-1-она. MS: 496 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие примеры синтезировали с применением вышеуказанной процедуры или модифицированной процедуры с помощью соответствующих исходных материалов.

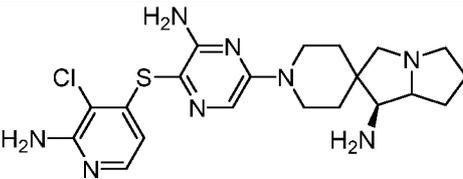
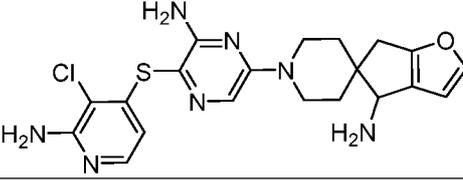
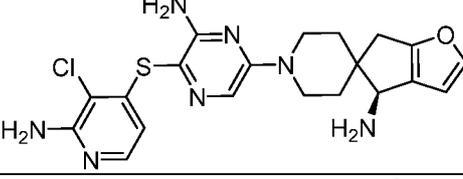
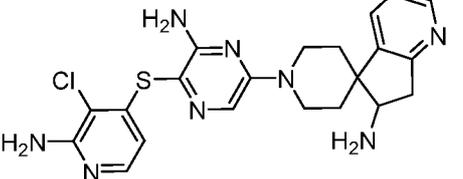
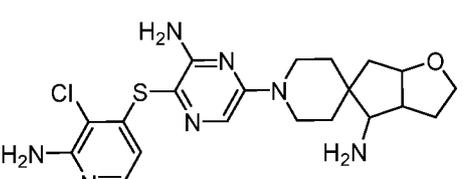
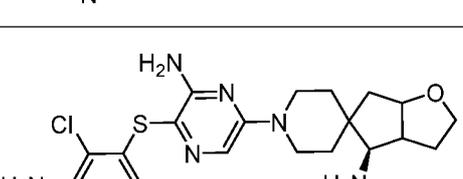
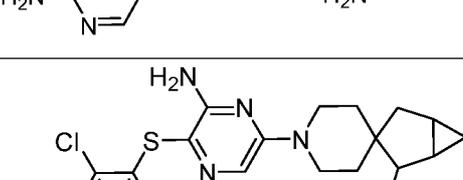
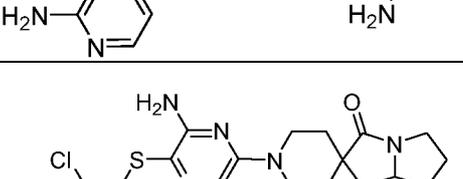
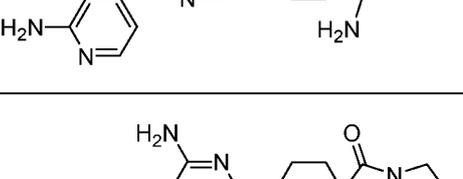
Таблица 25

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) <sup>+</sup> и <sup>1</sup> H ЯМР
159	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)этан-1-он		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,41-3,17 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H). MS: 496 (M+H) <sup>+</sup> .

Следующие примеры можно синтезировать с применением вышеуказанных способов и соответствующих исходных материалов.

Таблица 26

№ прим.	Химическое название	Структура	MS (M+H) <sup>+</sup>
160	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1-метилспиро[индолин-2,4'-пиперидин]-3-амин		454
161	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		454
162	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин		468
163	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пирин-7,4'-пиперидин]-6-амин		455
164	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)тетрагидро-1'H,3'H-спиро[пиперидин-4,2'-		447

	пирролизин]-1'-амин		
165	(1'S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин		447
166	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин		444
167	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин		444
168	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин		455
169	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин		448
170	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-амин		448
171	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-2-амин		418
172	1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-3'-он		461
173	(1'S)-1'-амино-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-3'-он		461

174	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин		418
175	(3R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,4'-пиперидин]-3-амин		418
176	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(11-окса-1,7-диазадиспиро[2.0.5 <sup>4</sup> .3 <sup>3</sup> ]додекан-7-ил)пиазин-2-амин		420
177	1-(4-((3-амино-5-(2-аминоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-ил)пиазин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		487
178	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1-метилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-4-амин		432
179	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1-метилспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-4-амин		432
180	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-3,4'-пиперидин]-2-амин		432
181	(2R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан-3,4'-пиперидин]-2-амин		432
182	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)гексагидро-1H-спиро[пентален-2,4'-пиперидин]-1-амин		446
183	(1R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)гексагидро-1H-спиро[пентален-2,4'-пиперидин]-1-амин		446

184	1-(4-((3-амино-5-(2-амино-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		523
185	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		484
186	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		484
187	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-6,4'-пиперидин]-5-амин		444
188	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,5-дигидроспиро[циклопента[b]фуран-6,4'-пиперидин]-5-амин		444
189	1-(4-((3-амино-5-(11-окса-1,7-диазадиспиро[2.0.5^4.3^3]додекан-7-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-он		489
190	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]-5-амин		464
191	(5S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента[b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]-5-амин		464
192	6-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он		471

193	(R)-6-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он		471
194	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидро-5H-спиро[индолизин-1,4'-пиперидин]-5-он		471
195	(S)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидро-5H-спиро[индолизин-1,4'-пиперидин]-5-он		471
196	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[хроман-4,4'-пиперидин]-3-амин		470
197	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)спиро[хроман-4,4'-пиперидин]-3-амин		470
198	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		484
199	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин		468
200	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-7'-амин		469
201	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин		455
202	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дигидроспиро[циклопента[c]пиридин-5,4'-пиперидин]-6-амин		455

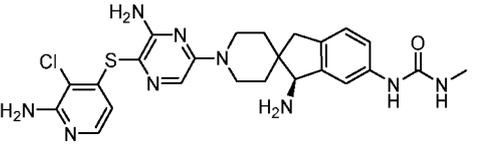
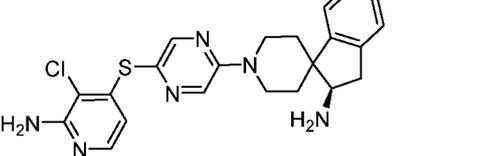
203	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин		498
204	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин		498
205	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,6-диметокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		514
206	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5,6-диметокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		514
207	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол		470
208	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		484
209	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин		460
210	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил		479
211	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		484
212	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,6-диамин		469

213	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ол		470
214	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		488
215	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		532
216	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2,5-диамин		469
217	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2,5-диамин		469
218	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		484
219	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		484
220	1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1'H,3'H-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин		443
221	(S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1'H,3'H-спиро[пиперидин-4,2'-пирролизин]-1'-амин		443

222	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин		455
223	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбоксамид		497
224	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбоксамид		497
225	2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбонитрил		479
226	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбонитрил		479
227	N-(2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-ил)ацетамид		511
228	(R)-N-(2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-ил)ацетамид		511
229	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		523
230	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		523
231	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		549

232	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		549
233	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилтио)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		500
234	2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол		512
235	(S)-2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол		512
236	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(метилсульфонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		532
237	N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)ацетамид		511
238	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)ацетамид		511
239	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид		497
240	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		538
241	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		538

242	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1H)-он		471
243	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол		488
244	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол		488
245	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[циклопента[f]индол-6,4'-пиперидин]-7-амин		493
246	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[циклопента[f]индол-6,4'-пиперидин]-7-амин		493
247	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[индено[5,6-d]имидазол-6,4'-пиперидин]-7-амин		494
248	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-5,7-дигидро-1H-спиро[индено[5,6-d]имидазол-6,4'-пиперидин]-7-амин		494
249	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		522
250	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин		522
251	1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиазин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина		526

252	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина		526
253	(R)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин		439

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ

### Пример А. Анализ фосфатазной активности (ингибирование единой дозой)

#### Протокол проведения анализа

Для анализов ингибирования единой дозой с использованием в качестве субстрата фосфата 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила (DiFMUP) образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин. в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (рН 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ KCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации РТР. К смеси добавляли DMSO [0,5% (объем/объем)] или соединения (100 нМ) и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл) и флуоресценцию (возбуждение при 340 нм, излучение при 450 нм) полученных растворов измеряли на многоканальном ридере 2104-0020 EnVision Xcite (PerkinElmer) через 30 мин. Эксперимент проводили в трех повторностях. Значение для контрольного образца (DMSO) принимали за 100%, а значения для образцов, обработанных соединением, выражали в виде активности относительно контрольного образца. Ингибирование SHP2 соединениями по настоящему изобретению показано в таблице А.

#### Таблица А

<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>
<b>1</b>	87
<b>2</b>	75
<b>3</b>	42
<b>4</b>	20
<b>5</b>	84
<b>6</b>	66
<b>7</b>	81
<b>8</b>	60
<b>9</b>	54
<b>11</b>	74
<b>12</b>	76
<b>13</b>	72
<b>14</b>	82
<b>15</b>	83
<b>16</b>	75

<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>
<b>17</b>	81
<b>18</b>	35
<b>19</b>	86
<b>20</b>	86
<b>21</b>	49
<b>22</b>	30
<b>23</b>	71
<b>24</b>	70
<b>25</b>	72
<b>26</b>	57
<b>27</b>	79
<b>28</b>	75
<b>29</b>	77
<b>31</b>	70
<b>32</b>	85

<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>
<b>33</b>	81
<b>34</b>	71
<b>35</b>	70
<b>36</b>	65
<b>37</b>	76
<b>38</b>	75
<b>39</b>	67
<b>40</b>	74
<b>41</b>	69
<b>42</b>	49
<b>43</b>	79
<b>44</b>	88
<b>45</b>	68
<b>46</b>	69
<b>47</b>	81

<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>	<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>	<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>
<b>48</b>	81	<b>74</b>	76	<b>106</b>	82
<b>49</b>	85	<b>75</b>	16	<b>107</b>	77
<b>50</b>	77	<b>78</b>	67	<b>108</b>	71
<b>51</b>	85	<b>79</b>	58	<b>109</b>	71
<b>53</b>	84	<b>80</b>	75	<b>110</b>	61
<b>54</b>	69	<b>81</b>	75	<b>111</b>	82
<b>56</b>	71	<b>82</b>	72	<b>112</b>	87
<b>57</b>	55	<b>83</b>	91	<b>113</b>	80
<b>58</b>	73	<b>89</b>	90	<b>114</b>	96
<b>59</b>	69	<b>90</b>	71	<b>115</b>	86
<b>60</b>	70	<b>91</b>	88	<b>116</b>	79
<b>61</b>	74	<b>92</b>	92	<b>117</b>	81
<b>62</b>	76	<b>93</b>	94	<b>118</b>	81
<b>63</b>	93	<b>94</b>	64	<b>119</b>	61
<b>64</b>	66	<b>95</b>	73	<b>120</b>	87
<b>65</b>	0	<b>96</b>	66	<b>122</b>	88
<b>66</b>	72	<b>97</b>	86	<b>123</b>	50
<b>67</b>	63	<b>98</b>	81	<b>124</b>	84
<b>68</b>	82	<b>99</b>	89	<b>125</b>	86
<b>69</b>	89	<b>100</b>	88	<b>126</b>	81
<b>70</b>	30	<b>101</b>	83	<b>127</b>	83
<b>71</b>	86	<b>102</b>	81	<b>128</b>	84
<b>72</b>	28	<b>103</b>	76	<b>129</b>	74
<b>73</b>	80	<b>104</b>	87	<b>130</b>	94

<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>	<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>	<b>Пример</b>	<b>Ингибирование SHP2 (%) при 0,1 мкМ</b>
<b>131</b>	83	<b>142</b>	17	<b>154</b>	82
<b>132</b>	78	<b>143</b>	72	<b>156</b>	80
<b>133</b>	76	<b>144</b>	80	<b>157</b>	78
<b>134</b>	78	<b>145</b>	79	<b>158</b>	90
<b>135</b>	86	<b>146</b>	82	<b>159</b>	88
<b>136</b>	83	<b>148</b>	72		
<b>137</b>	89	<b>149</b>	28		
<b>138</b>	82	<b>150</b>	84		
<b>140</b>	14	<b>151</b>	86		
<b>141</b>	41	<b>153</b>	82		

#### **Пример В. Анализы фосфатазной активности (IC<sub>50</sub>)**

Значения IC<sub>50</sub> оценивали с использованием в качестве субстрата фосфата 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила (DiFMUP), при этом образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин. в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (pH 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ KCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации РТР. К смеси добавляли DMSO [0,5% (объем/объем)] или соединения (концентрации в диапазоне от 0,3 нМ до 1 мкМ) и инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл) и флуоресценцию (излучение при 340 нм, эмиссия при 450 нм) полученных растворов измеряли на считывающем устройстве 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel Reader (PerkinElmer) через 30 мин. Результаты определения IC<sub>50</sub> для соединений по настоящему изобретению показаны в таблице В.

Таблица В

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	8	30	3	87	9
2	4	44	4	88	36
5	6	57	16	121	56
7	22	81	8	146	12
10	7	84	3	151	7
19	7	85	6	152	3
26	11	86	14	155	3

### Пример С. Анализ клеточной пролиферации

MV-4-11 (4000 клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (IMDM, содержащий 3% FBS, Gibco). Для проведения обработки лекарственным средством соединения по настоящему изобретению в различных концентрациях добавляли через 24 часа после высевания клеток. В день 8 добавляли 30 мкл реагентов MTS/PMS (Promega/Sigma) и проводили определение значения поглощения в соответствии с инструкцией поставщика (Promega). Результаты определения IC<sub>50</sub> для соединений по настоящему изобретению показаны в таблице С.

Таблица С

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
2	2,7	45	2,5	83	16,0
5	4,8	56	10,4	89	5,0
10	4,0	64	8,1	91	12,0
14	6,0	68	4,9	92	9,0
30	2,2	69	4,0	93	11,0
44	7,4	71	13,0	94	10,9

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
95	10,0
99	18,0
100	30,0

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
104	9,0
105	11,0
112	30,0

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
137	3,3
156	46,1

#### Пример D. Анализ активации p-ERK в клетках

Активацию ERK1/2 определяли путем анализа иммуноблоттинга лизатов клеток с помощью антитела к p-ERK1/2. Вкратце, клетки MV-4-11 обрабатывали с помощью серии соединений (концентрации варьируются в диапазоне от 0,3 нМ до 100 нМ) в течение 2 часов. Общий белок экстрагировали с применением буфера RIPA со смесью ингибиторов протеаз Halt (Thermo Fisher Scientific, Рокфорд, Иллинойс, США). 10 мкл общего белка разделяли посредством SDS-PAGE в восстановительных условиях и переносили мембраны из поливинилидендифторида (Bio-Rad). После блокирования в забуференном Tris солевом растворе, содержащем 5% BSA, мембрану инкубировали в течение ночи с первичными антителами при 4°C с последующей инкубацией в течение 1 ч. с вторичным антителом, конъюгированным с пероксидазой хрена (HRP). Связанное вторичное антитело обнаруживали с применением хемилюминесценции.

#### Пример E. Модель ксенотрансплантата MV-4-11

Клетки MV-4-11 размножали в культуре, собирали и инъецировали подкожно самкам мышей NOD/SCID возрастом 5-8 недель ( $5 \times 10^6$  клеток/каждая мышь, n=6-10/группа). Последующее введение соединения через желудочный зонд (доза 0,1-10 мг/кг массы тела) начинали, когда средний размер опухоли достигал примерно 100-200 мм<sup>3</sup>. В период проведения обработки (один или два раза в день, в течение 2-4 недель) объемы опухолей измеряли с применением штангенциркуля. Статистический анализ отличия в объеме опухолей между группами проводили с применением однофакторного ANOVA. Отрицательным контролем служила среда-носитель отдельно.

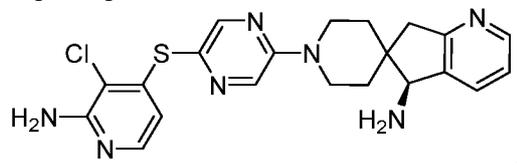
Соединения по настоящему изобретению предпочтительно составляют в виде фармацевтических композиций, вводимых посредством различных путей. Наиболее предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны из уровня техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY

(A. Gennaro, et al, eds., 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995). В целом, соединения формулы I, II, III или IV являются эффективными в широком диапазоне доз.

Следует отметить, что большинство соединений, описанных в данном документе, являются очень активными и селективными, при этом IC<sub>50</sub> составляет менее 10 нМ. Они также продемонстрировали сильную противоопухолевую эффективность на моделях *in vivo*. Например, дозы на сутки в норме находятся в пределах диапазона, составляющего от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 100 мг общей суточной дозы, предпочтительно от 0,2 мг до 50 мг общей суточной дозы, более предпочтительно от 0,2 мг до 20 мг общей суточной дозы. В некоторых случаях могут быть более чем достаточными уровни доз меньше нижнего предела вышеуказанного диапазона, тогда как в других случаях по-прежнему могут использоваться более высокие дозы. Приведенный выше диапазон доз не предназначен для ограничения каким-либо образом объема настоящего изобретения. Будет понятно, что фактическое количество вводимого соединения будет определять врач в свете соответствующих обстоятельств, включая подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение или соединения, возраст, вес и реакцию индивидуального пациента, а также тяжесть симптомов у пациента.

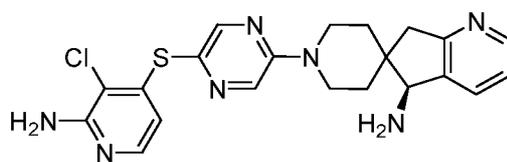
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой:



По доверенности

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
**202190196**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**  
Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
C07D 471/00-471/10, A61K 31/00-31/497, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2016/203405 A1 (CHEN ZHUOLIANG et al.) 22.12.2016, формула	1-2
A	WO 2016/203406 A1 (CHEN ZHUOLIANG et al.) 22.12.2016	1-2
A	WO 2015/107495 A1 (CHEN CHRISTINE HIU-TUNG et al.) 23.07.2015	1-2

последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **01/07/2021**

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



Документ подписан  
электронной подписью

---

Сертификат: 1602592177464  
Владелец: С N=Рогожин  
Действителен: 13.10.2020-13.10.2021

Д.Ю. Рогожин