(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190801 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.10

(22) Дата подачи заявки
2019.10.17

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ

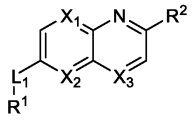
(31) **62/746,952; 62/916,119**
(32) **2018.10.17; 2019.10.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/056786**
(87) **WO 2020/081848 2020.04.23**

(71) Заявитель:
АРРАЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Блейк Джеймс Ф., Бойс Марк Лоранс, Чикарелли Марк Джозеф, Кук Адам, Эльзаед Мохамед С.А., Фелл Джей Б., Фишер Джон П., Хинклин Рональд Джей, Макналти Орен Т., Мехия Македонио Дж., Родригес Марта Е., Вонг Кристина Е. (US)

(74) Представитель:
Вахнин А.М. (RU)

(57) Предусмотрены соединения формулы I или их стереоизомер, таутомер, пролекарства или фармацевтически приемлемая соль, которые являются приемлемыми для лечения гиперпролиферативных заболеваний, а также раскрыты способы применения соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли, для диагностики in vitro, in situ и in vivo, предупреждения или лечения таких расстройств в клетках млекопитающего, или связанных с этим патологических состояний.



I

202190801 A1

202190801 A1

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная патентная заявка претендует на преимущество приоритета по заявке США с серийным номером № 62 / 916,119, поданной 16 октября 2019, которая также претендует на преимущество приоритета по заявке США с серийным номером № 62 / 746,952, поданной 17 октября 2018. Полное содержание заявок, указанных выше, является, таким образом, включенным в виде ссылки в данном документе.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют SHP2 и являются приемлемыми для лечения гиперпролиферативных и неопластических заболеваний. Настоящее изобретение, кроме того, касается способов лечения рака или гиперпролиферативных заболеваний с применением соединений по настоящему изобретению.

[0004] ОПИСАНИЕ УРОВНЯ ТЕХНИКИ

[0005] SHP2 представляет собой протеинтирозинфосфатазу (PTP), которая содержит домены гомологичности 2 Src (SH2), которые кодируются генами PTPN11. SHP2, способствует множеству клеточных функций, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержку клеточного цикла и миграцию. SHP2 является необходимым для полной активации пути Ras/ERK1/2, ключевого сигнального каскада в прямом направлении онкологической биологии широкого спектра рецепторных тирозинкиназ и других передатчиков сигнала. Также было показано, что SHP2 способствует передаче сигналов PI3K/AKT, JAK/STAT, JNK, и NF-κB, которые также связаны с различными видами рака человека. SHP2 представляет собой онкопротеин. Смотрите Frankson, Rochelle, et al. "Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases." Cancer Research. Vol. 77, No. 21 (2017): pp. 5701-5705. Fedele, Carmine, et al. "SHP2 Inhibition Prevents Adaptive Resistance to MEK ингибитоps in Multiple Cancer Models". Cancer Discovery. Vol. 8, No. 10 (2018): pp. 1237-49. Nichols, Robert J., et al. "Efficacy of SHP2 phosphatase inhibition in cancers with nucleotide-cycling oncogenic RAS, RAS-GTP dependent oncogenic BRAF and NF1 loss". bioRxiv 188730; doi: https://doi.org/10.1101/188730.

[0006] Потому, низкомолекулярные ингибиторы SHP2 были бы приемлемыми для лечения широкого спектра видов рака, таких как, например, меланомы, ювенильные миеломоноцитарные лейкемии, нейробластомы, положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз, положительные по филадельфийской

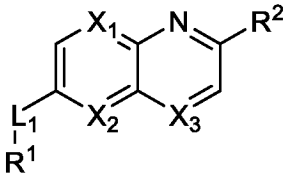
хромосоме острые лимфобластомные лейкозы, острый миелоидный лейкоз, миелопролиферативные неоплазмы (такие как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), рак молочной железы, рак легкого, рак печени, рак толстого и прямого кишечника, рак пищевода, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, глиобластома, анапластическая крупноклеточная лимфома, карцинома щитовидной железы, шпицоидные новообразования, а также нейрофиброматоз и синдром Нунана.

[0007] SHP2 ингибиторы являются известными, смотрите, например, документы WO 2015/107493; WO 2015/107494; WO 2015/107495; WO 2016/203404; WO 2016/203405; WO 2016/203406; WO 2017/210134; WO 2017/211303; WO 2017/216706; WO 2018/013597; WO 2018/057884; WO 2018/081091; WO 2018/136264; WO 2018/136265 и WO 2018/172984. Однако, хорошо известно, что существует сложность в разработке соединения для одобренного лекарственного средства. DiMasi, Joseph A. "Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States". Clinical Pharmacology & Therapeutics. Vol. 58, no. 1 (1995): pp. 1-14. Scannell, JW, Bosley J. "When Quality Beats Quantity: Decision Theory, Drug Discovery, и the Reproducibility Crisis". PloS ONE 11 (2) (2016): e0147215. doi: 10.1371 / journal.pone.0147215.

СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Существует постоянная потребность в новых и ранее неизвестных терапевтических средствах, которые могут использоваться в лечении рака и гиперпролиферативных состояний. Создание и разработка новых фармацевтических соединений очень важны.

[0009] Более конкретно, один аспект предусматривает соединения формулы I:



I

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых X_1, X_2, X_3, L_1, R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

[0010] Другой аспект предусматривает соединения формул II, III, IV, V или VI, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

[0011] Другой аспект предусматривает способ лечения гиперпролиферативных заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или

фармацевтически приемлемой соли, пациенту, который в этом нуждается. Соединение может быть введено самостоятельно или совместно введено с, по меньшей мере, одним другим протигиперпролиферативным или химиотерапевтическим соединением.

[0012] Другой аспект предусматривает способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 в клетке, который включает обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью в количестве эффективном для того, чтобы облегчить или устранить активность киназы SHP2.

[0013] Другой аспект предполагает способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулированного SHP2, который включает введение млекопитающему, который нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Примеры таких заболеваний и расстройств включают, но не ограничиваются ими, гиперпролиферативные заболевания, такие как рак.

[0014] Другой аспект предполагает способ лечения или предупреждения рака, который включает введение млекопитающему, который нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, самостоятельно или в комбинации с одной или несколькими дополнительными соединениями, которые обладают противораковыми свойствами.

[0015] Другой аспект предусматривает способ лечения гиперпролиферативных заболевания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему.

[0016] Другой аспект предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

[0017] Другой аспект предусматривает соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении гиперпролиферативных заболеваний.

[0018] Другой аспект предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

[0019] Другой аспект предусматривает промежуточные соединения для получения соединений формулы I, II, III, IV, V или VI. Определенные соединения формул могут использоваться как промежуточные соединения для других соединений формул.

[0020] Другой аспект включает способ получения, способы разделения и способы очистки соединений, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0021] Сейчас будет сделана детальная ссылка на определенные варианты осуществления, Примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя будут описаны приведенные варианты осуществления, будет понятно, что они не предназначены для ограничения изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, изобретение является предназначенным охватить все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определяется формулой изобретения. Специалист в данной области техники признает много способов и материалов, подобных или эквивалентных описанным в данном документе, которые могут использоваться на практике по настоящему изобретению. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если один или несколько включенных литературных материалов и подобных материалов отличаются от данной заявки или противоречат ей, включая, но не ограничиваясь этим, определенные термины, использование терминов, описанные способы, или подобное, то данная заявка имеет преимущество.

[0022] ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0023] Фраза в единственном числе, как используется в данном документе, касается термина в единственном или во множественном числе; например, соединение касается одного или нескольких соединений, или, по меньшей мере, одного соединения. Таким образом, термины в единственном числе, "один или несколько" и "по меньшей мере, один" могут использоваться взаимозаменяемо в данном документе.

[0024] Фраза "как определяется в данном документе" касается широкого определения для каждой группы, как указано в подробном описании изобретения или самом широком пункте формулы изобретения. Во всех других вариантах осуществления, приведенных ниже, заместители, которые могут присутствовать в каждом варианте осуществления, и которые не являются строго определенными, сохраняют самое широкое определение, приведенное в детальном описании изобретения.

[0025] Как используется в данном описании, будь то в переходной фразе или в тексте пункта формулы изобретения, термины "содержит/содержат" и "содержащий" следует толковать как такие, что имеют открытое значение. То есть термины следует

толковать синонимично фразам "имеющий, по меньшей мере" или "включая, по меньшей мере". При использовании в контексте способа, термин "содержащий" означает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но могут включать дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения или композиции, термин "содержащий" означает, что соединение или композиция включает, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты. Кроме того, термины "включают", "включая" и "включает", когда используются в данном описании и в последующих пунктах формулы изобретения, являются предназначенными для того, чтобы указать присутствие указанных признаков, целых чисел, компонентов или стадий, но они не исключают наличия или добавления одного или нескольких других признаков, целых чисел, компонентов, стадий или их групп.

[0026] Термин "независимо" используется в данном документе, чтобы указать, что переменную применяют в любом одном случае, независимо от наличия или отсутствия переменной, которая имеет то же или другое определение в пределах того же соединения. Таким образом, в соединении, в котором R" встречается дважды и определяется как "независимо углерод или азот", оба R" могут представлять собой углерод, оба R" могут представлять собой азот, или один R" может представлять собой углерод и другой может представлять собой азот.

[0027] Если какая-либо переменная (*например*, R^1, R^{4a}, Ar, X_1 или Het) встречается более одного раза в любом фрагменте или формуле, которые изображают и описывают соединения, которые используются или заявляются в представленном изобретении, его определение относительно каждого случая зависит от определения в любом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только в том случае, если такие соединения в результате дают стабильные соединения.

[0028] Термин "необязательный" или "необязательно", как используется в данном документе, означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но не обязательно, иметь место, и, что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не происходит. Например, "необязательно замещенный" обозначает, что необязательно замещенный фрагмент может содержать водород или заместитель.

[0029] Термин "примерно", как используется в данном документе, обозначает примерно, в диапазоне, ориентировочно или около. Когда термин "примерно" используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон,

расширяя границы выше и ниже указанного числового значения. В общем, термин "примерно", как используется в данном документе, модифицирует числовое значение выше и ниже указанного значения на отклонение 20%.

[0030] Как используется в данном документе, описание числового диапазона для переменной является предназначенным для того, чтобы доказать, что изобретение может применяться на практике с переменной, равной любому из значений в этом диапазоне. Таким образом, для переменной, которая по своей сути является дискретной, переменная может быть равна любому целочисленному значению числового диапазона, включая конечные точки диапазона. Подобным образом, для переменной, которая по своей сути является непрерывной, переменная может равняться любому действительному значению числового диапазона, включая конечные точки диапазона. В качестве примера, переменная, которая описывается как таковая, которая имеет значение от 0 до 2, может быть 0, 1 или 2, для переменных, которые по своей сути являются дискретными, и могут составлять 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, или любое другое действительное значение для переменных, которые являются по сути непрерывными.

[0031] Соединения формулы I демонстрируют таутомерию. Таутомерные соединения могут существовать в двух или более взаимопревращающихся видов. Прототропные таутомеры являются результатом миграции ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. Таутомеры, как правило, существуют в равновесии, и попытки выделить отдельные таутомеры обычно производят смесь, химические и физические свойства которой соответствуют смеси соединений. Положение равновесия зависит от химических особенностей молекулы. Например, во многих алифатических альдегидах и кетонах, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа; тогда как в фенолах преобладает энольная форма. Общие прототропные таутомеры включают кето/энол(-C(=O)-CH2- ↔ -C(-OH)=CH-), амид / имидный кислота (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N) и амидин(-C(=NR)-NH- ↔ -C(-NHR)=N-) таутомеры. Последние два особенно распространены в гетероарильных и гетероциклических кольцах, и настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы соединений.

[0032] Квалифицированный специалист оценит, что некоторые соединения формулы I могут содержать один или несколько хиральных центров и, следовательно, существовать в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы данных изомеров, отдельные изомеры и смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры, когда существует два хиральные центры, и смеси, частично обогащенные конкретными диастереомерами, входят в объем настоящего изобретения. Настоящее изобретение включает все отдельные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси

или частично разделенные смеси соединений формулы I и, где это уместно, их отдельные таутомерные формы.

[0033] Соединения формулы I могут включать основной центр и соответствующие кислотно-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры солей неорганических кислот включают гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, нитрат, фосфат и фосфат. Примеры солей органических кислот включают ацетатные, фумаратные, памоатные, аспартатные, безилатные, карбонатные, бикарбонатные, камзилатные, D и L-лактатные, D и L-тартратные, эзилатные, мезилатные, малонатни, оротатные, глюцептатные, метилсульфатные, стеаратные, глюкуронатные, 2-напсилатные, тозилатные, гибензатные, никотинатные, изотионатные, малатные, малеатные, цитратные, глюконатные, сукцинатные, сахаратные, бензоатные, эзилатные и памоатные соли. Относительно обзора приемлемых солей, смотрите Berge, Stephen M., et al. "Pharmaceutical salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, No. 1 (1977): 1-19, and Paulekuhn, G. Steffen, et al. "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database". J. Med. Chem. Vol. 50, No. 26 (2007): 6665-6672.

[0034] Технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, общепонятны квалифицированному специалисту в данной области, к которой принадлежит настоящее изобретение, если не определено иное. В данном документе делается ссылка на различные методологии и материалы, известные специалистам в данной области. Стандартная справочная работа, которая преподает общие принципы фармакологии, включая Hardman, Joel Griffith, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.New York: McGraw-Hill Professional, 2001. Исходные вещества и реагенты, которые используются для получения данных соединений, как правило, доступны или у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), или получают способами, известными специалистам в данной области, в соответствии с процедурами, изложенными в ссылках. Материалы, реагенты и т.п., на которые ссылаются в следующем описании и Примерах, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное. Общие процедуры синтеза были описаны в трактатах, таких как Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (Also available via the Wiley InterScience® website) LaRock, Richard C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations.New York: Wiley-VCH, 1999; B. Trost andI.Fleming, eds. Comprehensive Organic Synthesis. v. 1-9,Oxford: Pergamon 1991; AR Katritzky and CW Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry.Oxford: Pergamon 1984; AR Katritzky and CW Rees,

eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.Oxford: Pergamon 1996; and Paquette, Leo A., ed. Organic Reactions. v. 1-40, New York: Wiley & Sons 1991; и будут известными специалистам в данной области.

[0035] Термин "алкил" включает радикалы с линейными или разветвленными цепями из атомов углерода. Некоторые алкильные фрагменты были сокращены, например, метил ("Me"), этил ("Et"), пропил ("Pr") и бутил ("Bu"), и дополнительные сокращения используются для обозначения конкретных изомеров соединений, например, 1-пропил или н-пропил ("*н*-Pr"), 2-пропил или изопропил ("*i*-Pr"), 1-бутил или *н*-бутил ("*н*-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("*i*-Bu"), 1-метилпропил или *втор*-бутил ("*втор*-Bu"), 1,1-диметилэтил или *трет*-бутил ("*трет*-Bu") и подобные. Сокращения иногда используются в сочетании с элементарными сокращениями и химическими структурами, например, метанол ("MeOH") или этанол ("EtOH"). В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $C_{1\text{-}10}$алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой $C_{1\text{-}6}$алкил.

[0036] Термин "Boc" означает *трет*-бутилоксикарбонил. Дополнительные сокращения, используемые по всей заявке, могут включать, например, бензил ("Bn"), фенил ("Ph"), ацетат ("Ac") и мезилат ("Ms").

[0037] Термины "алкенил" и "алкинил" также включают радикалы с линейными или разветвленными цепями из атомов углерода.

[0038] Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" включают от четырех до семи членные насыщенные или частично ненасыщенные кольца, содержащие один, два или три гетероатома, выбранные из группы, которая состоит из O, N, S, S(=O) и $S(=O)_2$. В некоторых случаях, данные термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, "от пяти- до шести-членным гетероциклилом", включающим только пяти и шести-членные кольца.

[0039] Термин "гетероарил" включает от пяти- до шести-членные ароматические кольца, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, выбранные из группы, которая состоит из O, N и S. В некоторых случаях, данные термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, от пяти- до шести-членным гетероциклилом, при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. Как хорошо известно специалистам в данной области, гетероарильные кольца имеют менее ароматический характер, чем их полностью углеродные противоположные части. Таким образом, для целей изобретения гетероарильна группа должна иметь только определенную степень ароматического характера.

[0040] Связь, изображенная на кольцевой системе (в отличие от соединенного

в отдельной вершине), указывает на то, что связь может быть присоединена к любому из соответствующих атомов кольца. Связь с волнистой линией на ней указывает на точку прикрепления.

[0041] Термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическим, профилактическим, паллиативным или предупредительным мероприятиям. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизирование (т.е., которое не ухудшается) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление состояния заболевания и ремиссию (частичную или полную), которые могут проявляться или не могут проявляться. "Лечение" может также означать увеличение выживания по сравнению с ожидаемым выживанием, если не получается лечения. К тем, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть такое состояние или расстройство, а также те, кто склонен к заболеванию или расстройству, или те, у которых состояние или расстройство следует предупредить.

[0042] Фразы "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означают количество соединения, описанного в данном документе, которое при введении млекопитающему, который нуждается в таком лечении, является достаточным для (i) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства, (ii) ослабления, облегчения или устранения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предупреждение или задержки возникновения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе. Количество соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, идентичность (например, масса) млекопитающего, который нуждается в лечении, но, тем не менее, может быть обычным порядком определено квалифицированным специалистом в данной области.

[0043] Термины "рак" и "виды рака" касаются или описывают физиологическое состояние млекопитающих, который, как правило, характеризуется аномальным или нерегулируемым ростом клеток. "Опухоль" включает одну или несколько раковых клеток. Примеры рака включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, БЛАСТ, саркому и лейкемию или лимфоидные злокачественные опухоли. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный

рак легкого, немелкоклеточным раком легкого ("NSCLC"), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, гастральный рак или рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак прямого кишечника, рак толстого кишечника и прямого кишечника, карциному эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почек или ренальный рак, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, анальную карциному, карциному пениса, рак кожи, включая меланому, а также рак головы и шеи.

[0044] Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция совместима химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, которые содержатся в препарате, и/или с млекопитающим, который ими лечится.

[0045] Фраза "фармацевтически приемлемая соль", как используется в данном документе, касается фармацевтически приемлемых органических или неорганических солей соединения, описанного в данном документе.

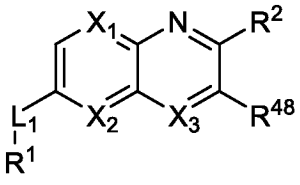
[0046] Соединения, описанные в данном документе, также включают другие соли таких соединений, которые не являются обязательно фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть приемлемыми как промежуточные соединения для получения и/или очистки соединений, описанных в данном документе и/или для разделения энантиомеров соединений, описанных в данном документе.

[0047] Термин "млекопитающее" обозначает теплокровное животное, которое имеет или находится в группе риска развития заболевания, описанного в данном документе и включает, но не ограничивается этим, морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая людей.

[0048] ИНГИБИТОРЫ SHP2

[0049] Предусмотренными в данном документе являются соединения и их фармацевтические препараты, потенциально приемлемыми в лечении заболеваний, состояний и/или расстройств, модулированных SHP2.

[0050] Один вариант осуществления предусматривает соединения формулы Ia:



Ia

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

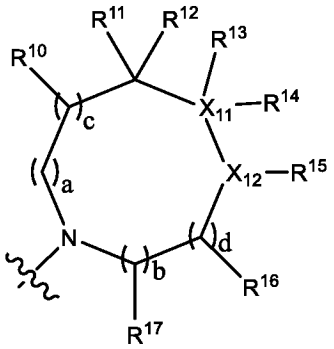
X_3 выбирают из CH и N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из фенила, гетероарила, бициклический арила, бициклический гетероциклил и бициклические гетероарила,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, циано, алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a и гетероцикла, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или алкилом, необязательно замещенным OH или оксо;

R^2 представляет собой:



X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и алкила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH и (C_0-C_3 алкил) NR^bR^c;

R^{14} выбирают из водорода, OH, алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метилом, OCH_3 и гетероарил;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе, как CH_2NHCH_2, с образованием анелированого бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового

бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как алкил, замещенный NH_2, с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из циклоалкила, гетероцикла, бициклического карбоцикла и бициклического гетероцикла, при этом циклоалкил, гетероцикл, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как алкил, O или NH, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как алкил или O, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового бицикла, или

R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или циклоалкил, при этом циклоалкил является замещен NH_2 с образованием анелированого бицикла;

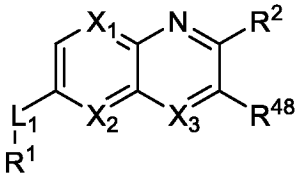
R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано, или циклопропил;

R^b и R^c является независимо выбранными из водорода, алкила и Boc группы; и

a, b, c и d выбраны из 0 и 1.

[0051] Один вариант осуществления предусматривает соединения формулы Ia:



Ia

или их стереоизомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

X_3 выбирают из CH и N;

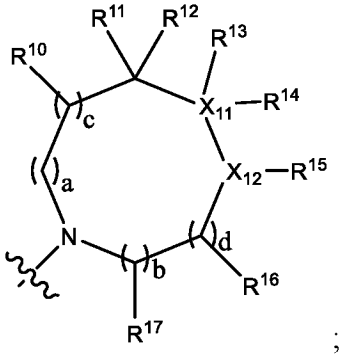
L^1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит

от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклический арила, 9-10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2;

R^2 представляет собой:



;

X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR15 и NH, при этом один или оба X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и C_1-C_3 алкила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R_{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH и (C_0-C_3 алкил) NR^bR^c;

R^{14} выбирают из водорода, OH, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метилом, OCH_3 и 5-6-членным гетероарил, при этом гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе, как CH_2NHCH_2, с образованием

анелированого бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, замещенный NH_2 с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из C_3-C_6циклоалкила, от 4 до 6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического карбоциклила, и насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом циклоалкил, гетероцикл, бициклический карбоцикл и бициклический гетероцикл необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метил или NH_2, с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, O или NH, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил или O, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, с образованием мостикового бицикла, или

R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или C_3-C_6циклоалкил, при этом циклоалкил является замещенным NH_2 с образованием анелированого бицикла;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси, галоген или циано, или циклопропилом;

R^b и R^c является независимо выбранными из водорода, C_1-C_3алкила и Boc группы; и

a, b, c и d выбраны из 0 и 1.

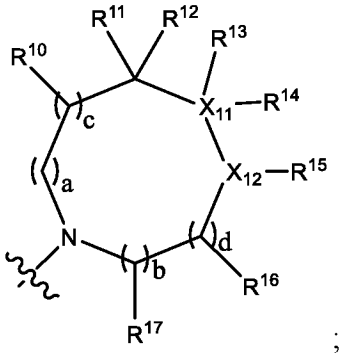
[0052] В некоторых вариантах осуществления:

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой CH; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH, и X_3 представляет собой N; L_1

выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкил), необязательно замещенным галогеном, и циано; (B) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота (C) 10-членного бициклического арила; (D) 10-членного бициклического гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, OH или оксо, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота и (e) 9-10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, циано, амино или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенного галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота

R^2 представляет собой:



;

X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и метила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH, CH_2NH_2, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $C(NH_2)(CH_3)_2$ или NHBoc;

R^{14} выбирают из водорода, OH, метила, этила, пропила, CF_3, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$ и -(CH_2)пиридин-2-ила;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе, как CH_2NHCH_2, с образованием анелированого бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как этил или пропил, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как циклобутана, замещен NH_2, с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из циклопентил, тетрагидрофурана, азетидина, 2,3-дигидро-1H-индена, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридина, 2,3-дигидробензофурана или бицикла[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена, необязательно замещенного F, Cl, OH, OCH_3, CN, метил или NH_2, с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил, этил, пропил, O или NH, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как метил или этил, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил, этил или O, с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как этил, с образованием мостикового бицикла, или

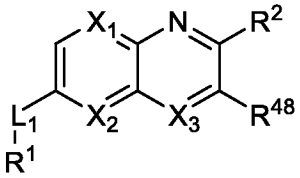
R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или циклопентил, или циклогексил, при этом циклопентил или циклогексил является замещенным NH_2, с образованием анелированого бицикла;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано, или циклопропил; и

a, b, c и d выбраны из 0 и 1.

[0053] Один вариант осуществления предусматривает соединения формулы Ia:



Ia

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

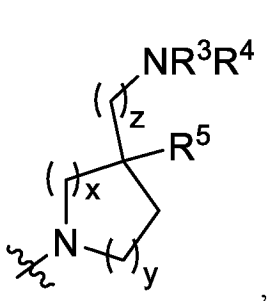
X_3 выбирают из CH и N;

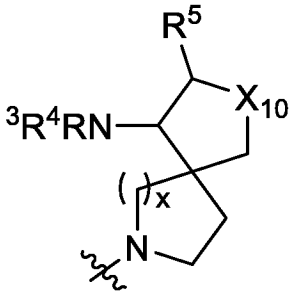
L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O и NH;

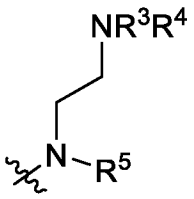
R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, 9-10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенного OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:



,


и


;

R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

Ra представляет собой водород, C_1-C_4 алкил, необязательно замещен OH, метокси, галоген или циано, или циклопропил;

X_{10} представляет собой CH или O;

x представляет собой 1 или 2;

y представляет собой 1 или 2; и

z представляет собой 0 или 1.

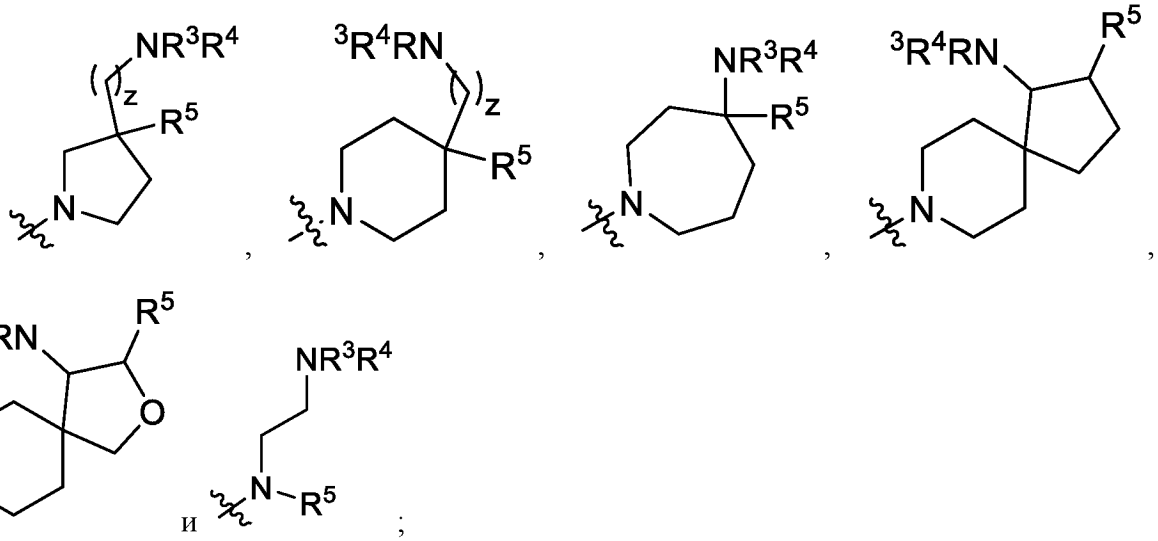
[0054] В некоторых вариантах осуществления:

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой CH; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH и X_3 представляет собой N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (B) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенного OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота (C) 10-членного бициклического арила; (D) 10-членного бициклического гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, OH или оксо, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота и (e) 9-10 членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, циано, амино или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенного галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота;

R^2 выбирают из группы, которая состоит из:



;

R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила;

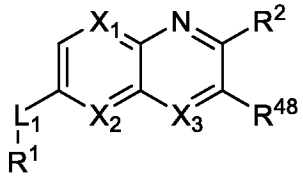
R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^a представляет собой водород, C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси,

галоген или циано, или циклопропил;

z представляет собой 0 или 1.

[0055] Один вариант осуществления предусматривает соединения формулы Ia:



Ia

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

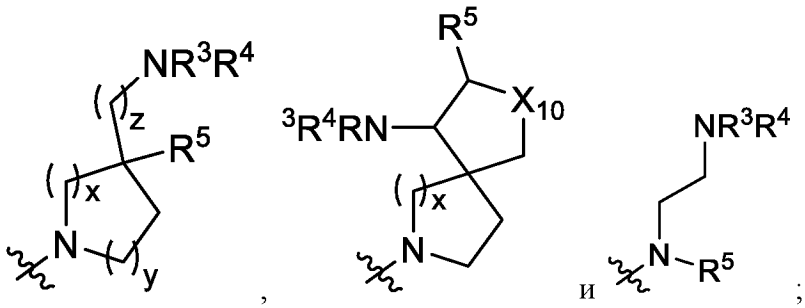
X_3 выбирают из CH и N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O и NH;

R^1 выбирают из фенила, 5-6 членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, 9-10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:



;

R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано, или циклопропил;

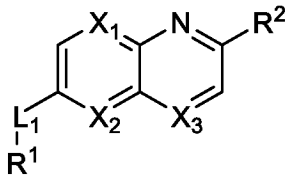
X_{10} представляет собой CH или O;

x представляет собой 1 или 2;

y представляет собой 1 или 2; и

z представляет собой 0 или 1.

[0056] Один вариант осуществления предусматривает соединения формулы I:



I

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, в которых:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

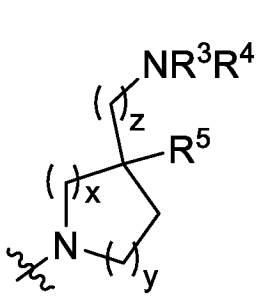
X_3 выбирают из CH и N;

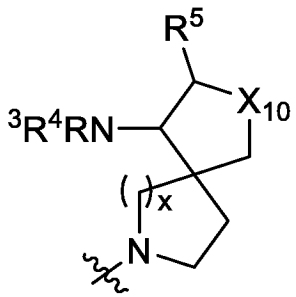
L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

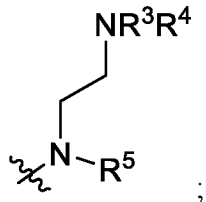
R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил и бициклический гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы;

R^2 выбирают из группы, которая состоит из:



,


и


;

R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^a представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано;

X_{10} представляет собой CH или O;

x представляет собой 1 или 2;

y представляет собой 1 или 2; и

z представляет собой 0 или 1.

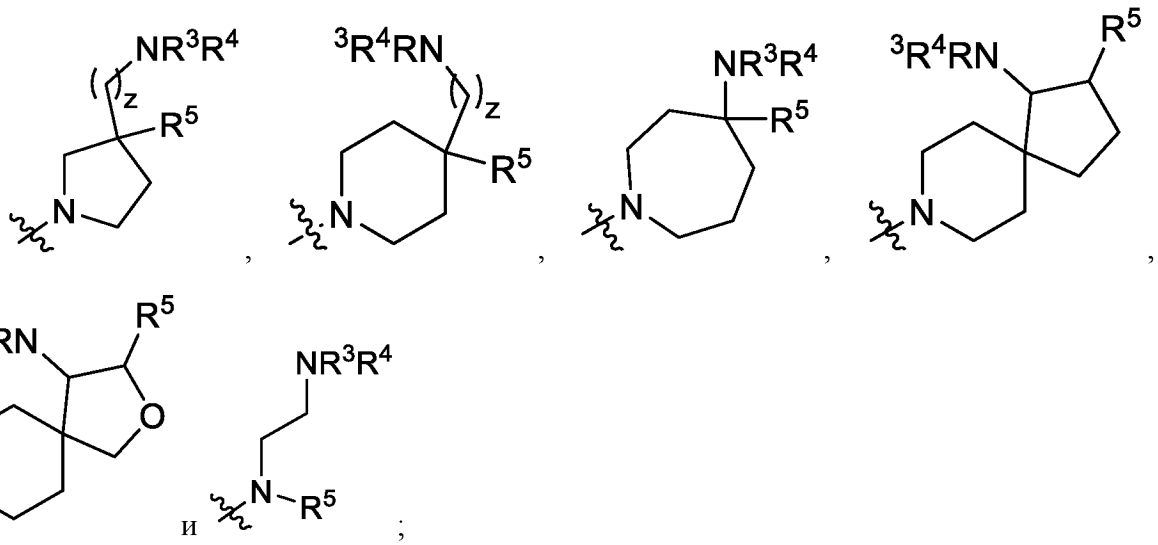
[0057] В некоторых вариантах осуществления:

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой CH; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH и X_3 представляет собой N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкил), необязательно замещенного галогеном, и циано; (B) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота (C) 10-членного бициклического арила; и (d) 9-10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_3алкилом, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота;

R^2 выбирают из группы, состоящей из:



R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^a представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH, метокси, галоген или циано;

z представляет собой 0 или 1.

[0058] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0059] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0060] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их стереоизомер или таутомер.

[0061] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их стереоизомер.

[0062] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их таутомер.

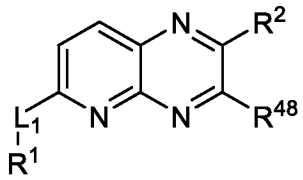
[0063] В другом варианте осуществления, предусмотренными являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемая соль.

[0064] В некоторых вариантах осуществления X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один или два из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

[0065] В некоторых вариантах осуществления X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

[0066] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CH, X_2

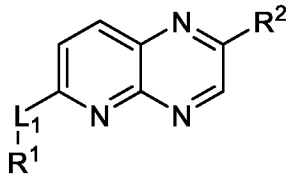
представляет собой N, и X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу IIa:



IIa

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1, R^2 и R^{48} являются такими, как определяется в данном документе.

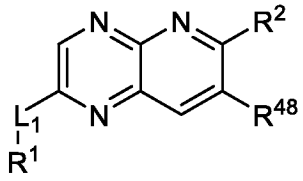
[0067] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу II:



II

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1, и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

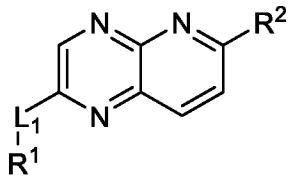
[0068] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу IIIa:



IIIa

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1, R^2 и R^{48} являются такими, как определяется в данном документе.

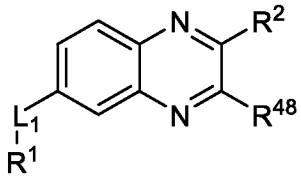
[0069] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N и X_3 представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу III:



III

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

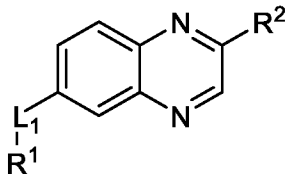
[0070] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH и X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу IVa:



IVa

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1, R^2 и R^{48} являются такими, как определяется в данном документе.

[0071] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH и X_3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу IV:

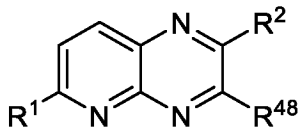


IV

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом L_1, R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH. В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из простой связи и S. В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из S, CH_2, O или NH. В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из простой связи, S, O или NH. В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из S, O или NH. В некоторых вариантах осуществления L_1 выбирают из простой связи и S. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой простую связь. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой CH_2. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой NH.

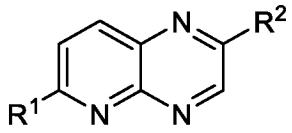
[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу Va:



Va

или их стереоизомеров, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

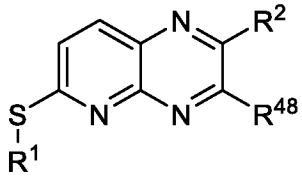
[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу V:



V

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

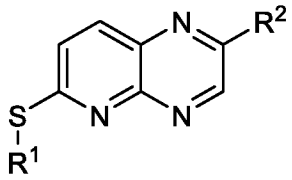
[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу VIa:



VIa

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу VI:



VI

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, при этом R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе.

[0077] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, 9-10-членного бициклического гетероциклила, при этом

гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены от одной до трех группами, выбранными из группы, состоящей из галогена; оксо; циано; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH; -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH; NHR^a; и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, 9-10-членного бициклический гетероциклил, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил необязательно замещены от одной до трех группами, выбранными из группы, состоящей из галогена; циано; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH; -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (B) 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатома, выбранные из

группы, состоящей из азота, кислорода и серы; (C) 10-членного бициклического арила, необязательно замещенного галогеном или метилом; (D) 9-10-членного бициклический гетероциклил, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена, оксо, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, или циано, при этом бициклический гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода; и (e) 9-10 членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, или циано, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (B) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенного OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота (C) 10-членного бициклический арила; (D) 9-10 членного бициклического гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или оксо, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота и (e) 9-10 членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, циано или C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (B) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещен OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота (C) 10-членного бициклического арила; (D) 9-10-членного

бициклический гетероциклил, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота и (е) 9-10 членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, циано или C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из фенила, 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 4-фторфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила, 2-хлор-3-фторфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила), 3-хлор-2- (3-гидроксипиролидин-1-ил) пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил) амино) пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-илу, 6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил) пиридин-4-ила, 2-амино-3-метилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ила, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2(гидроксиметил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 2-аминопиридин-3-ила, 6-хлор-2-метилпиридин-3-ила, 6-амино-2-хлорпиридин-3-ила, 2-хлор-6-метилпиридин-3-ила, 3-хлор-2-((*R*)-3(гидроксиметил)пирролидин-1-ил) пиридин-4-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 2-амино-3-фторпиридин-4-ила, 6-амино-2-(трифторметил) пиридин-3-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-ила, 6-амино-3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 2-амино-3-метоксипиридин-4-ила, 6-амино-5-хлорпиримидин-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-хлор-2((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(циклопропиламино) пиридин-4-ила, 3-фторпиридин-4-ила, 3-хлорпиридин-4-ила, 3-(трифторметил) пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино) пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((3-метоксипропил) амино) пиридин-4-ила, 2-амино-3-(трифторметил) пиридин-4-ила, 2(трифторметил)пиридин-4-ила, 3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ила, 3,4-дигидрохиноксалин-1(2*H*)-ила, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2*H*)-ила, 3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ила, нафталин-1-ила, 1-метил-1*H*-индазол-7-ила, пиразол [1,5-*a*] пиридин-4-ила, пиразол [1,5-а] пиразин-4-ила, изохинолин-8-ила, 3*H*-имидазо [4,5-*b*] пиридин-7-ила, 6-хлоримидазо [1,2-а] пиридин-3-ила, 6-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-пиразол[3,4-*b*]пиридин-4-ила, 1,8-нафтиридин-4-ила, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 1-метил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]

пиридин-4-ила, 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 5(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила и 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила.

[0078] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из фенила, 5-6 членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклический арила, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом фенил, гетероарил, бициклический арил и бициклический гетероарил необязательно замещены от одной до трех группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH,при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (b) 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома , выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; (c) 10-членного бициклический арила, необязательно замещенного галогеном или метилом; и (d) 9-10-членного бициклический гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, или циано, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (b) 6-членного гетероарила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH, при

этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота (c) 10-членного бициклический арила; и (d) 9-10-членного бициклический гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_3алкилом, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила, 2-хлор-3-фторфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила), 3-хлор-2(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ила, нафталин-1-ила, 1-метил-1H-индазол-7-ила, пиразол[1,5-*a*]пиридин-4-ила, пиразол[1,5-*a*]пиразин-4-ила и изохинолин-8-ила.

[0079] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O (C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметил, метокси и циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из фенила, 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 4-фторфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила и 2-хлор-3-фторфенила.

[0080] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил,

необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный от одной до трех группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, трифторметил, метокси и циано. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила и 2-хлор-3-фторфенила.

[0081] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена; циано; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH; -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH; NHR^a; и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; циано; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH; -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH; NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH или оксо, при этом гетероциклил

содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбраны из группы, состоящей из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен от одного до трех заместителями, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещен OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, которая состоит из азота, кислорода, серы и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома,

выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и 5 или 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, необязательно замещенный от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода, серы и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и 5 или 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и 5 или 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, CH_2OH или $C(=O)CH_3$, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2. В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHRa; и 5-6 членного гетероциклил, необязательно замещенного OH или C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и SO_2. В некоторых вариантах

осуществления R1 выбирают из группы, состоящей из 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила), 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 2-амино-3-метилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ила, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 2-аминопиридин-3-ила, 6-хлор-2-метилпиридин-3-ила, 6-амино-2-хлорпиридин-3-ила, 2-хлор-6-метилпиридин-3-ила, 3-хлор-2-((*R*)-3-(гидрокомсиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 2-амино-3-фторпиридин-4-ила, 6-амино-2-(трифторметил) пиридин-3-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-ила, 6-амино-3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 2-амино-3-метоксипиридин-4-ила, 6-амино-5-хлорпиримидин-4-ила, 2-(трифторметил) пиридин-3-ила, 3-хлор-2-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-ила, 3-фторпиридин-4-ила, 3-хлорпиридин-4-ила, 3-(трифторметил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2 циано-2-метилпропил) амино) пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((3-метоксипропил) амино) пиридин-4-ила, 2-амино-3-(трифторметил) пиридин-4-ила и 2-(трифторметил)пиридин-4-ила.

[0082] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O (C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHRa, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один,

два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один, два, три или четыре гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и 5-членного гетероциклил, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1

представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и 5-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и пирролидинил, необязательно замещенного OH. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила), 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил) пиридин-4-ила и 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил) амино) пиридин-4-ила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 10-членный бициклический арил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHRa, и от 3 до 6 членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 10-членный бициклический арил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 10-членный бициклический арил, необязательно замещен галогеном или метилом. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 10-членный бициклический арил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой нафталин-1-ил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два

гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6 членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероциклил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена, OH и оксо, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из 3,4-дигидрохинолин-1-(2*H*)-ила, 3,4-дигидрохиноксалин-1-(2*H*)-ила, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-4-ила и 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1-(2*H*)-ила, 3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила и 7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]пиридин-4-ила.

[0085] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHRa, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена,

циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный: галогеном; C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном; -O(C_1-C_3алкилом), необязательно замещенным галогеном; циано; или NHR^a; при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из: галогена; C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном; -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном; циано; или NHR^a; при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен: галогеном; C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном; -O(C_1-C_3алкилом), необязательно замещенным галогеном; циано; или NHR^a; при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен галогеном, циано, C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном, или NHR^a, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен галогеном, циано, C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном, или NHR^a, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен метилом, трифторметил, циано, галогеном или амино, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одного до трех метилом, метокси, трифторметил, циано, галогеном или амино группами, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одного до трех

метилом, трифторметил, циано, галогеном или амино группами, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен метилом, трифторметил, циано, галогеном или амино группами, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из группы, состоящей из 1-метил-1*H*-индазол-7-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ила, изохинолин-8-ила, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ила, 6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 6-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*] пиридин-4-ила, 1,8-нафтиридин-4-ила, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 1-метил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ила, 5-хлор-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ила, 5-(трифторметил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-4-ила, 3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила и 5-фтор-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ила.

[0086] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкил), необязательно замещенным галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6 членным гетероциклил, необязательно замещенным галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен галогеном, C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном, -O(C_1-C_3алкилом), необязательно замещенным галогеном, или циано, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный от одной до трех группами, выбранными из галогена, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, -

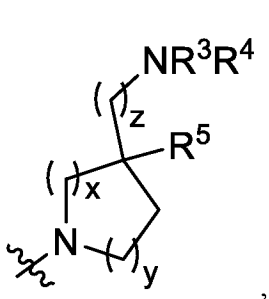
O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, или циано, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен галогеном, C_1-C_3алкилом, необязательно замещенным галогеном, -O(C_1-C_3алкилом), необязательно замещенным галогеном, или циано, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен C_1-C_3алкилом или галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен C_1-C_3алкилом или галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен метилом или галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одного до трех группами, выбранными из метила, метокси, трифторметил или галогена, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен от одного до трех группами, выбранными из метила или галогена, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещен метилом, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^1 выбирают из группы, состоящей из 1-метил-1*H*-индазол-7-ила, пиразол[1,5-*a*]пиридин-4-ила, пиразол[1,5-*a*]пиразин-4-ил и изохинолин-8-ила.

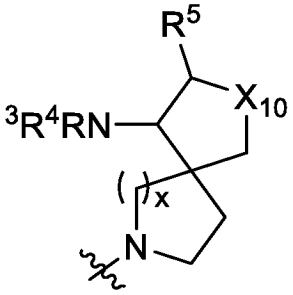
[0087] В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород; C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано; или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород, C_1-C_4алкил, необязательно замещен OH, метокси или циано, или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород, метил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, циклопропиламино или 2-циано-2-метилпропил.

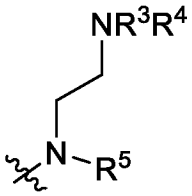
[0088] В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH, метокси, галогеном или циано. В некоторых

вариантах осуществления R^a представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH. В некоторых вариантах осуществления Ra представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещен OH. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород, метил или 2-гидроксиэтил.

[0089] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, которая состоит из:

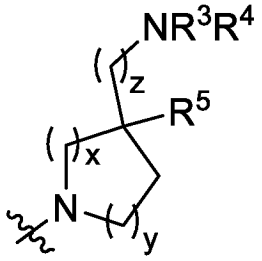


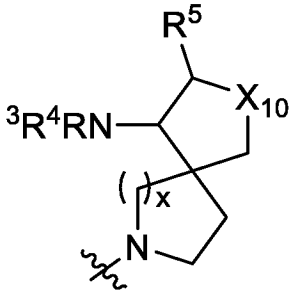
,


и


;

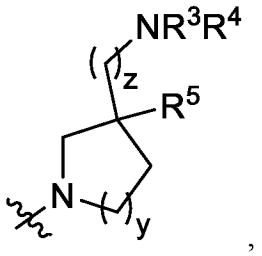
при этом R^3 и R^4 выбраны из водорода и метила; R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH; x представляет собой 1 или 2; y представляет собой 1 или 2; и z представляет собой 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

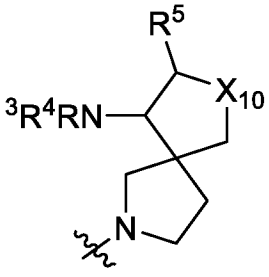


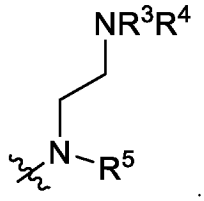
и


.

[0090] В некоторых вариантах осуществления x представляет собой 1 или 2. Когда x представляет собой 1, R^2 имеет структуру:

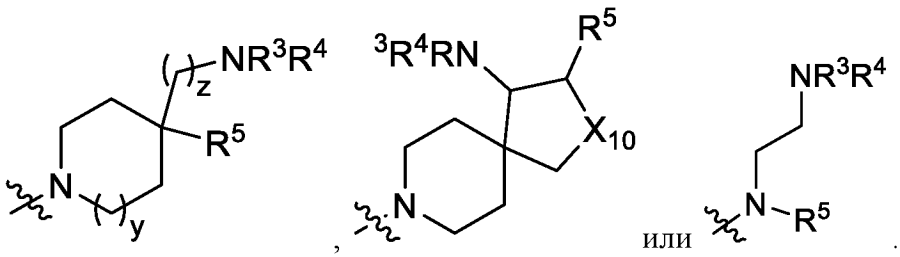


,


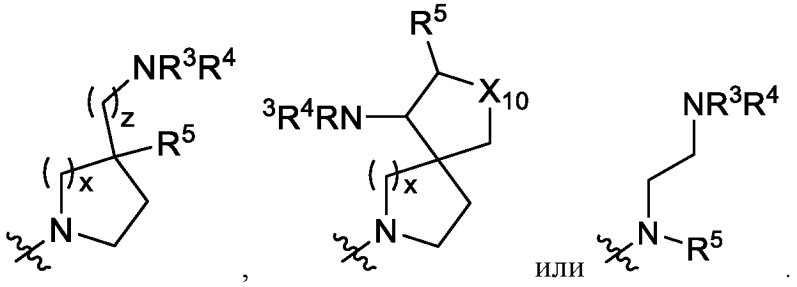
или


.

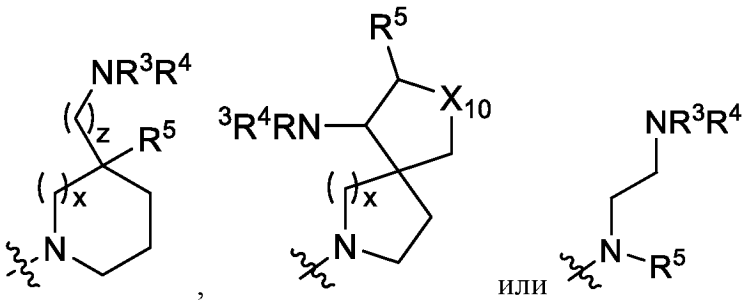
Когда x представляет собой 2, R^2 имеет структуру:



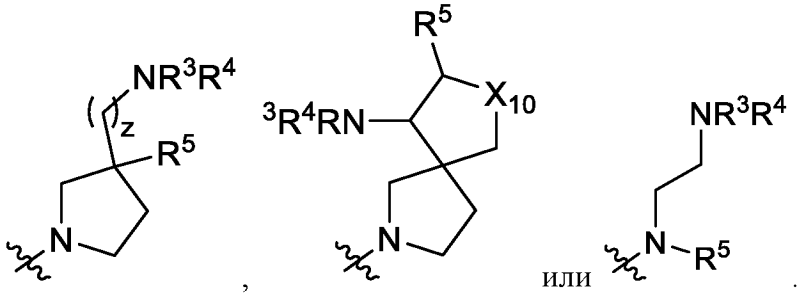
[0091] В некоторых вариантах осуществления y представляет собой 1 или 2. Когда y представляет собой 1, R^2 имеет структуру:



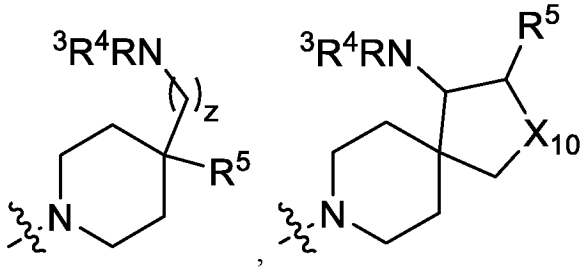
Когда y представляет собой 2, R^2 имеет структуру:



[0092] В некоторых вариантах осуществления x представляет собой 1 и y представляет собой 1. Когда x представляет собой 1 и y представляет собой 1, R^2 имеет структуру:

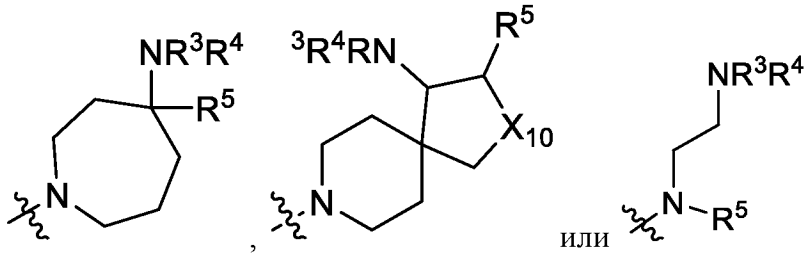


[0093] В некоторых вариантах осуществления x представляет собой 2, и y представляет собой 1. Когда x представляет собой 2 и y представляет собой 1, R^2 имеет структуру:



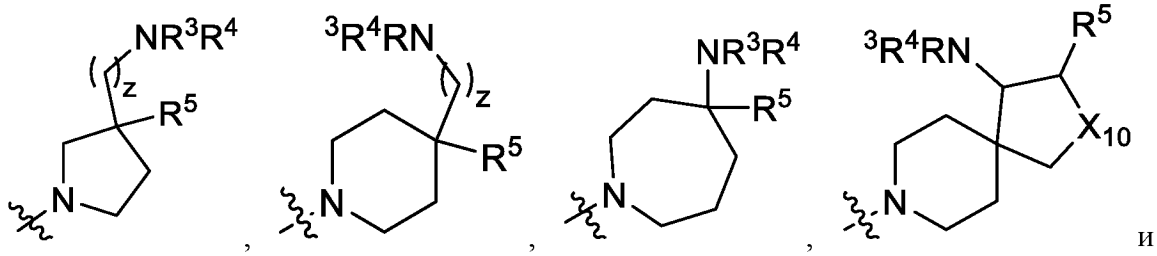
или .

[0094] В некоторых вариантах осуществления x представляет собой 2, и y представляет собой 2. Когда x представляет собой 2 и y представляет собой 2, R^2 имеет структуру:

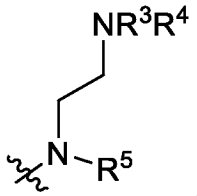


или .

[0095] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

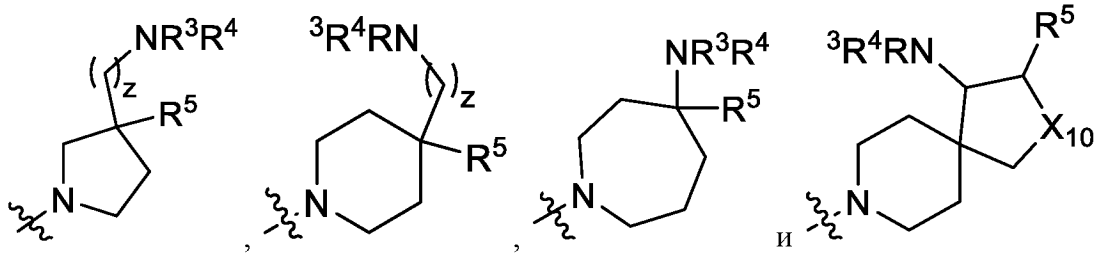


и



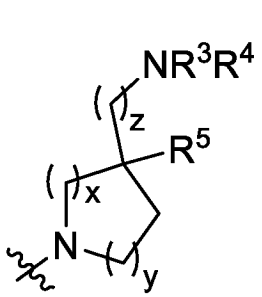
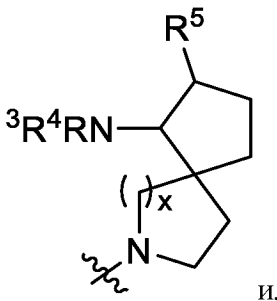
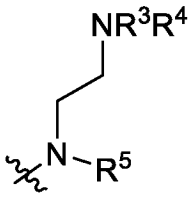
.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

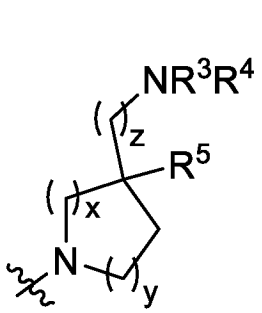
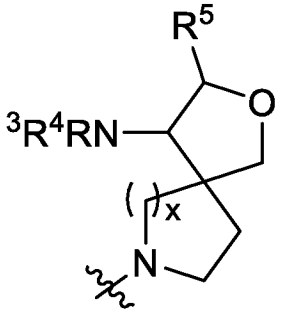
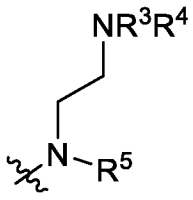


и .

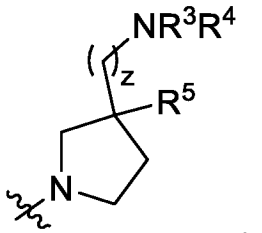
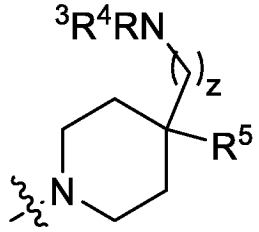
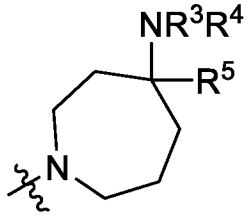
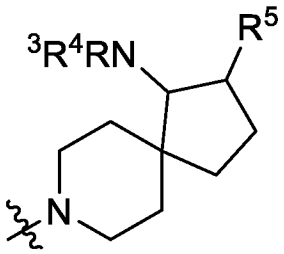
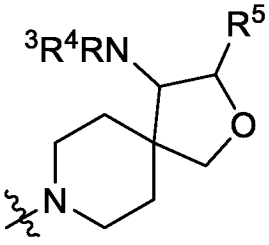
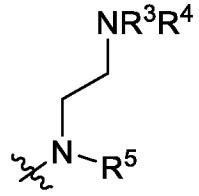
[0096] В некоторых вариантах осуществления X_{10} представляет собой CH или O. Когда X_{10} представляет собой CH, R^2 имеет структуру:



или  .

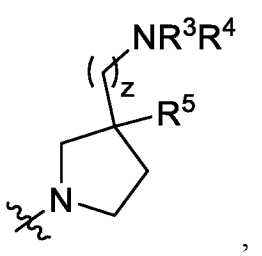
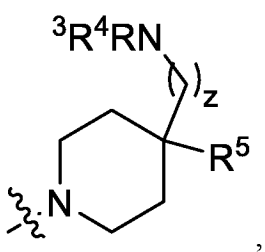
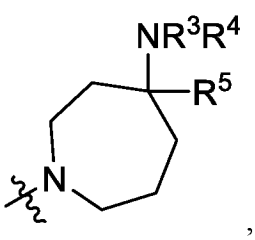
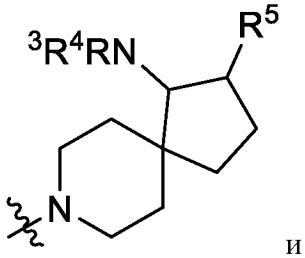
Когда X_{10} представляет собой O, R^2 имеет структуру:

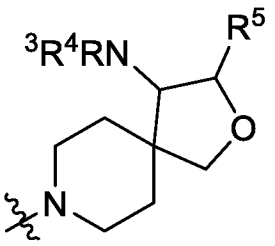


или  .

[0097] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

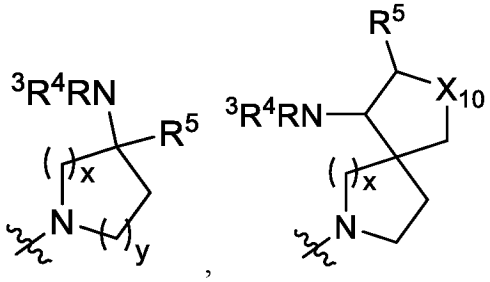





и  .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

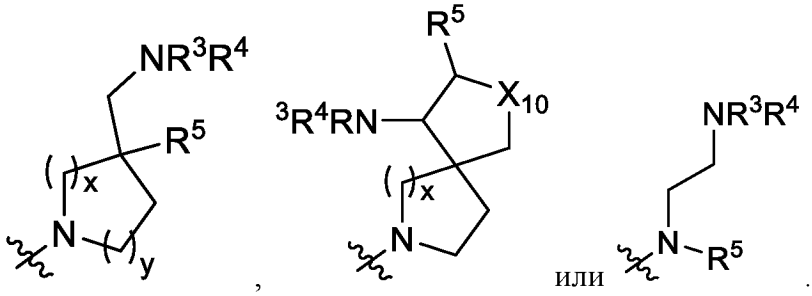




и



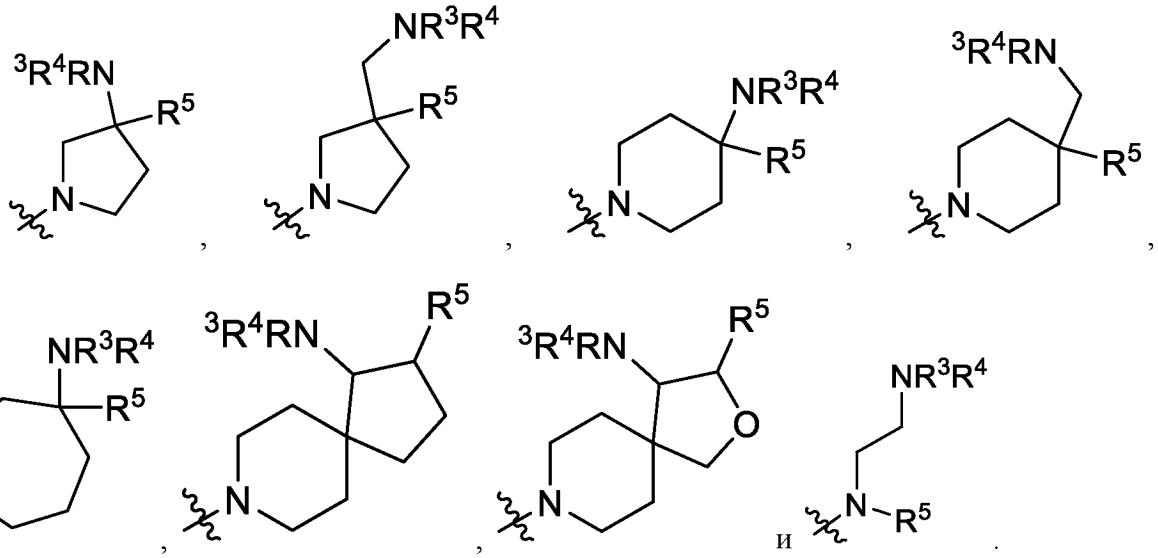
[0098] В некоторых вариантах осуществления z представляет собой 0, 1 или 2. Когда z представляет собой 0, R^2 имеет структуру:



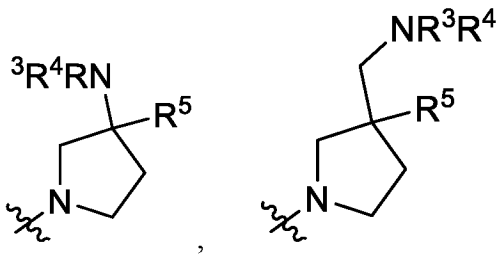
Когда z представляет собой 1, R^2 имеет структуру:

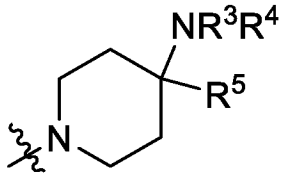
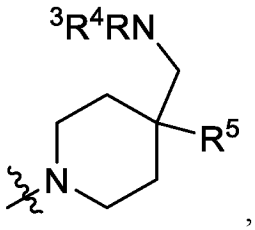
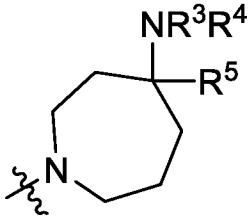
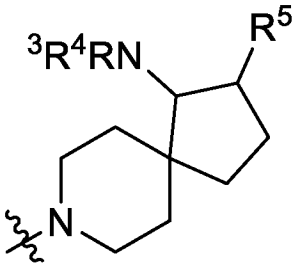
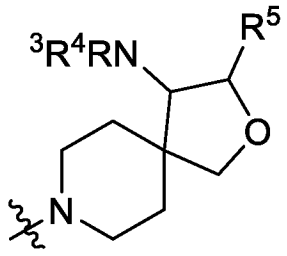


[0099] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

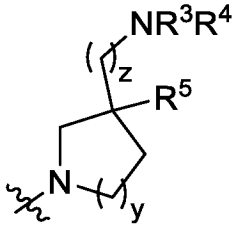


[00100] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы, состоящей из:

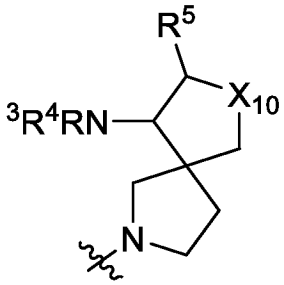







и .

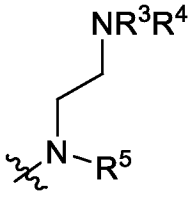
[00101] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:


.

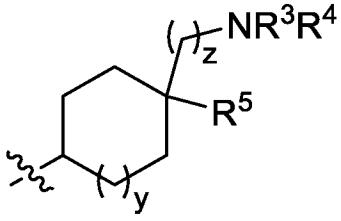
[00102] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:


.

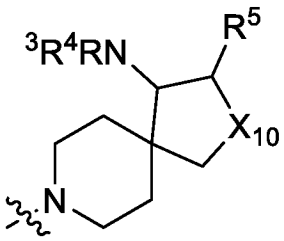
[00103] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:


.

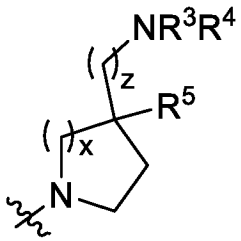
[00104] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:


.

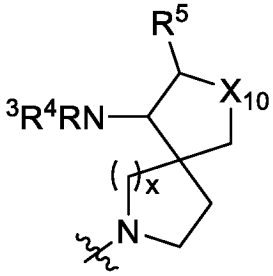
[00105] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



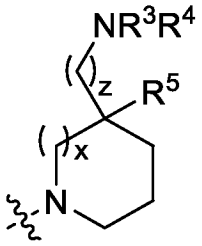
[00106] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



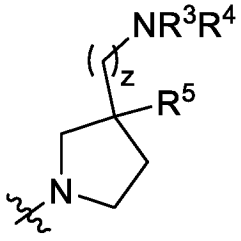
[00107] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



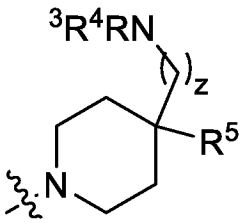
[00108] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



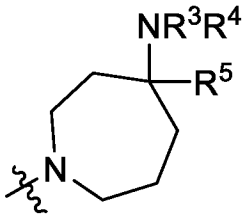
[00109] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



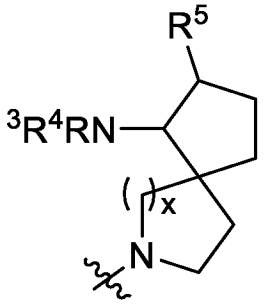
[00110] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



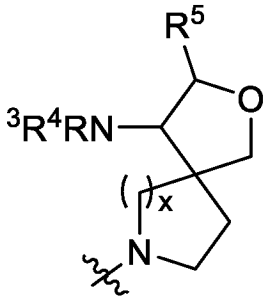
[00111] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



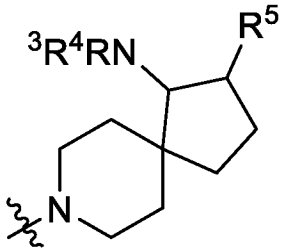
[00112] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



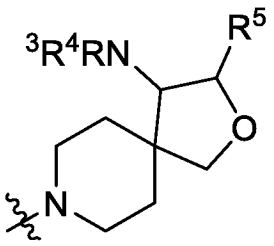
[00113] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



[00114] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

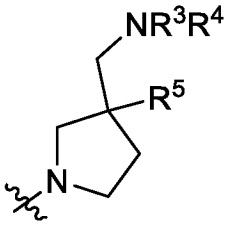


[00115] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

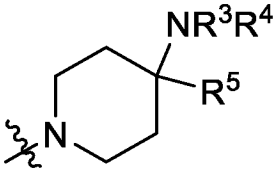


[00116] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

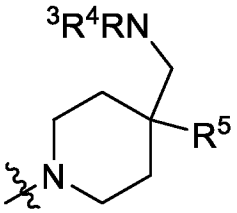
[00117] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



[00118] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

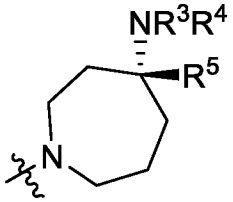


[00119] В некоторых вариантах осуществления R2 представляет собой:

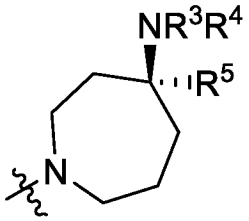


[00120] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

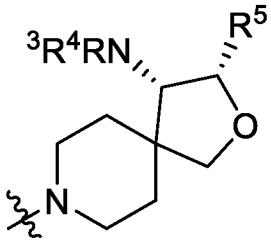
[00121] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



[00122] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



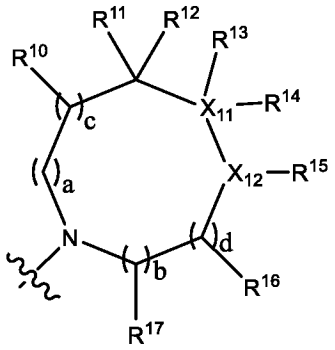
[00123] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:



[00124] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 является независимо выбранными из водорода и метила. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, и R^4 представляет собой метил.

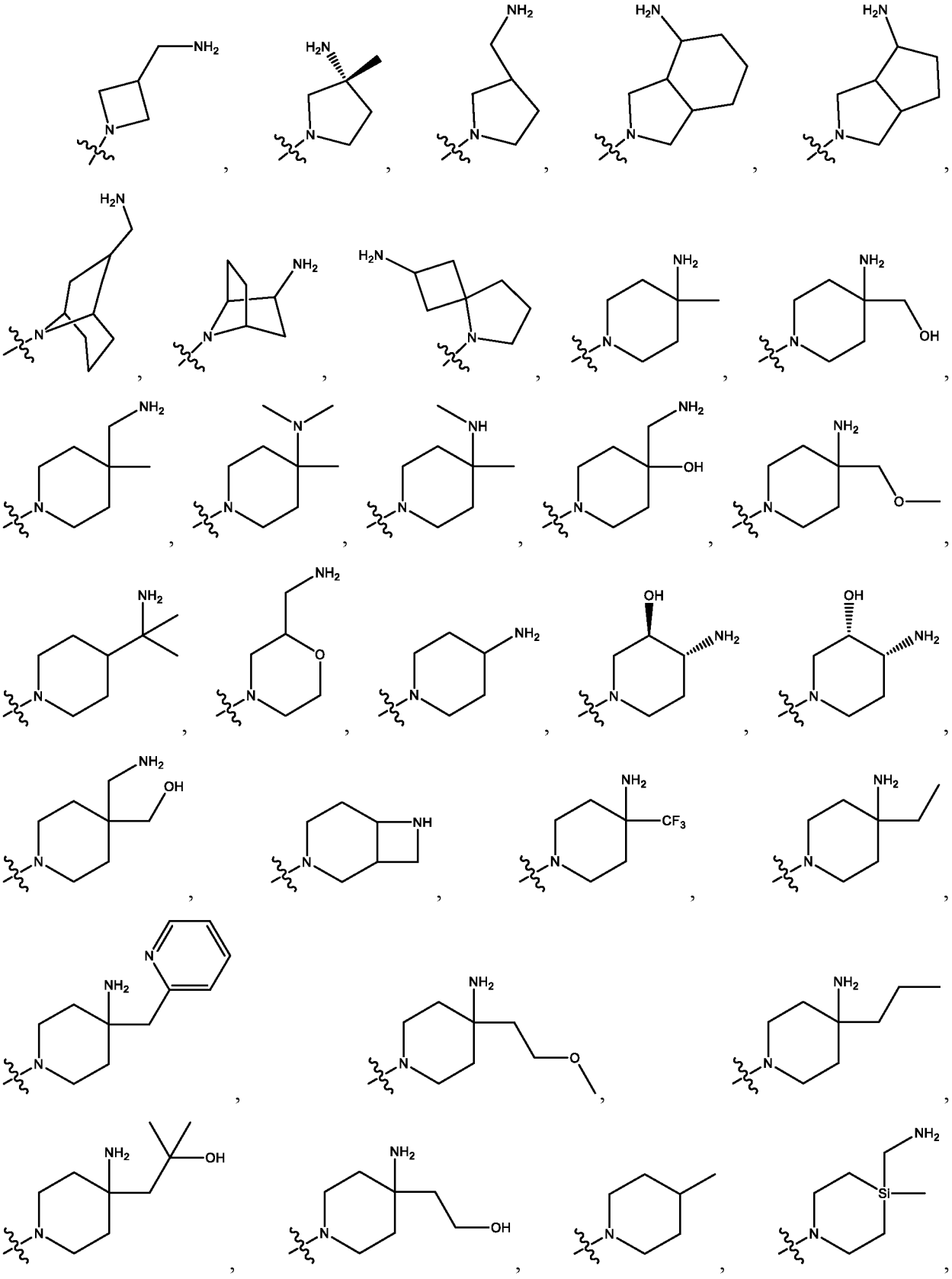
[00125] В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из группы, состоящей из водорода, метила, OH и CH_2OH. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой CH_2OH.

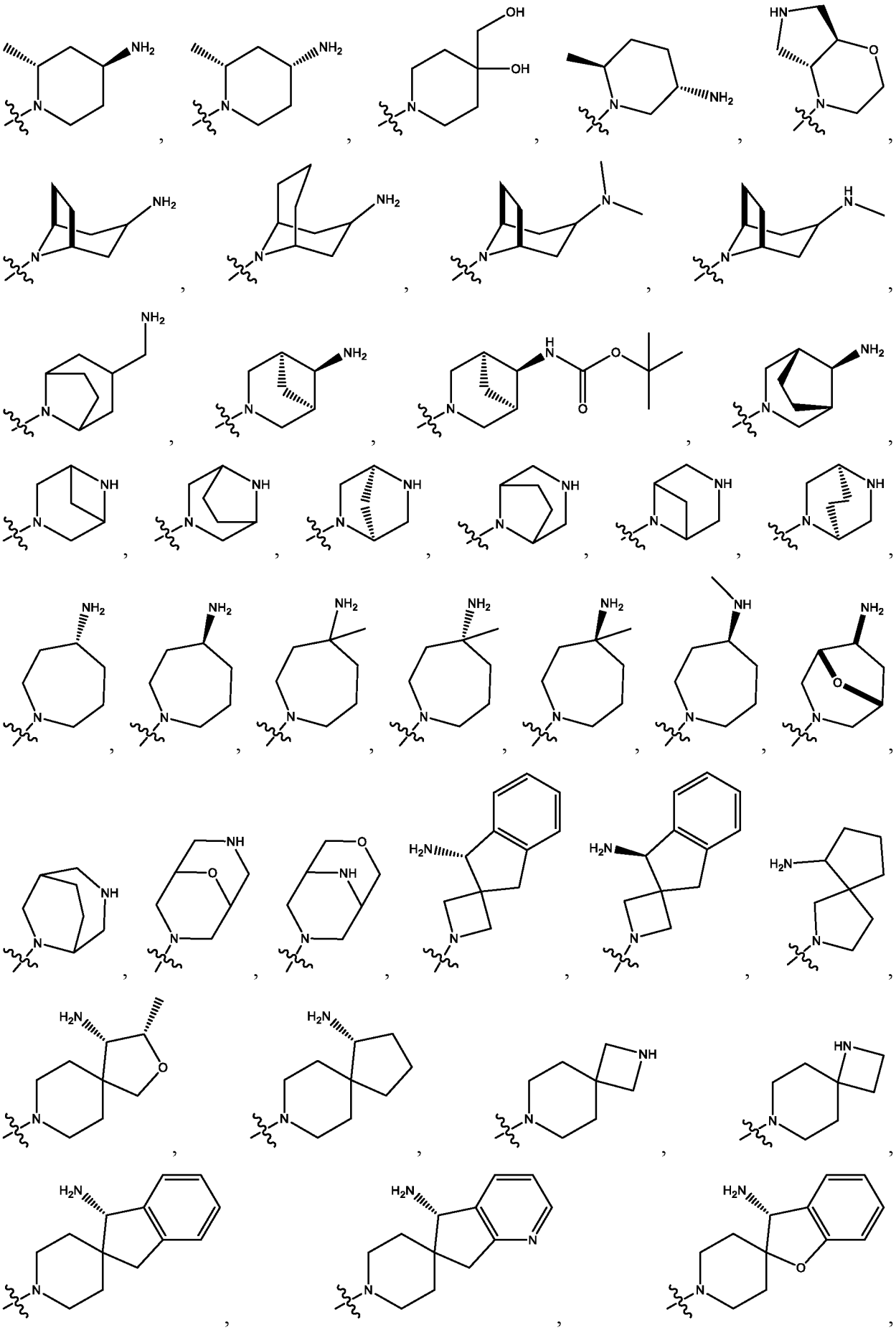
[00126] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой:

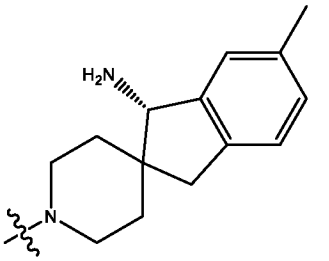
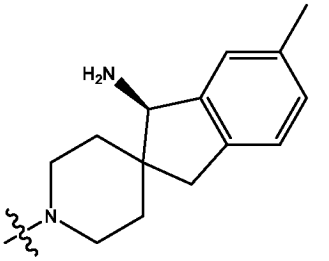
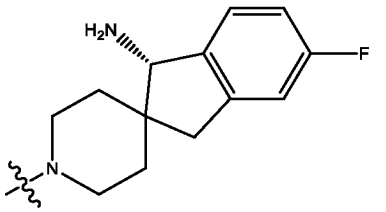
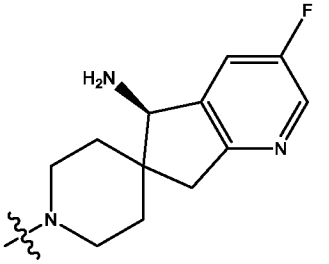
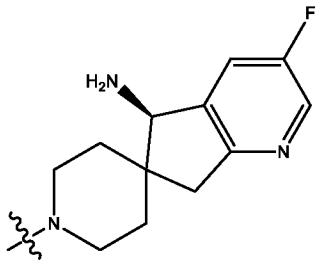
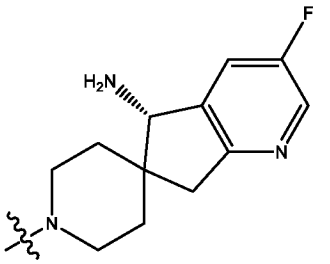
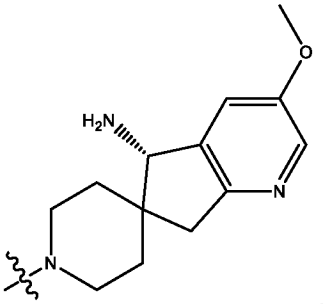
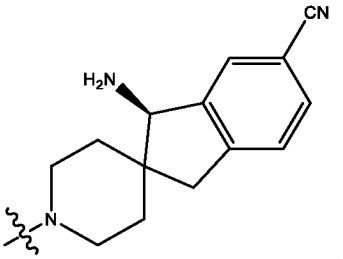
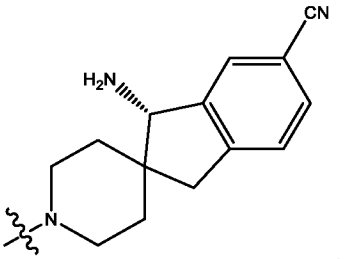
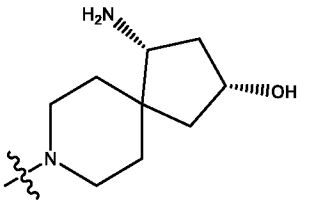
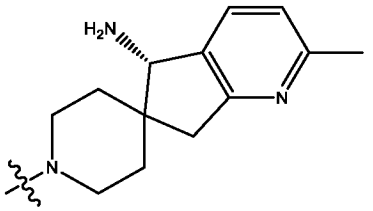
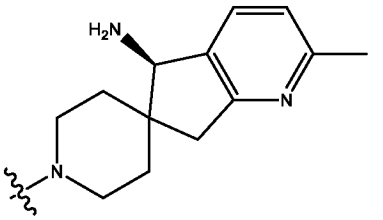
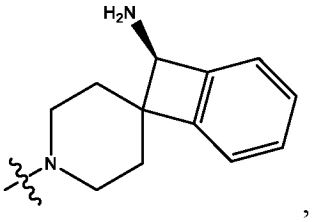
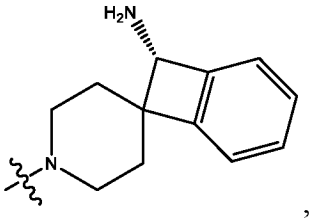
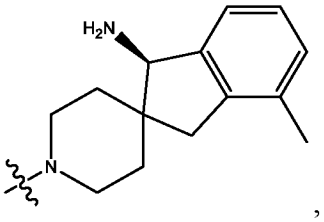
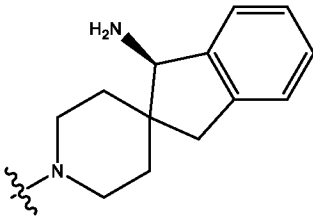
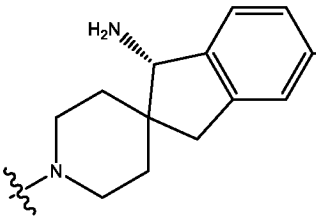
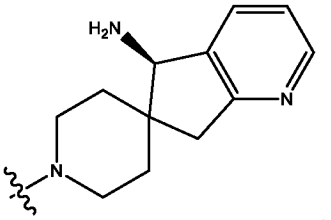


[00127] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбирают из группы,

состоящей из:



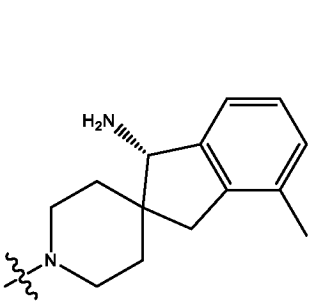
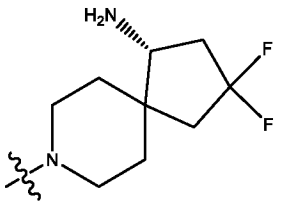
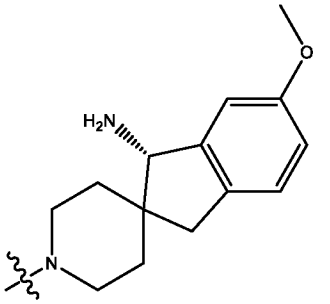
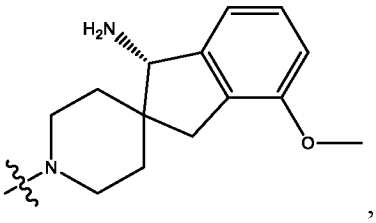
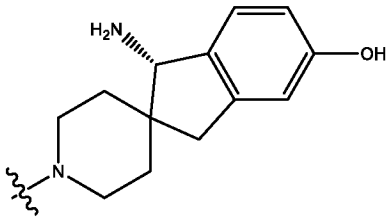
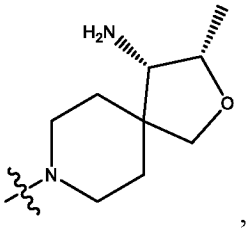
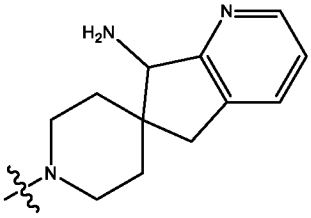
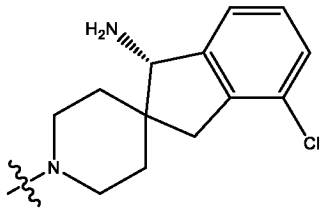
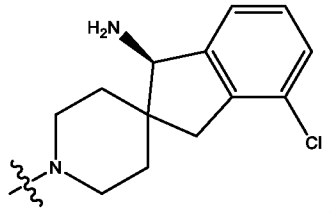



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

и
.

[00128] В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из C $CR^{13}R^{14}$, Si $CR^{13}R^{14}$, NH и O. В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из C $CR^{13}R^{14}$, NH и O. В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из C $CR^{13}R^{14}$ и Si $CR^{13}R^{14}$. В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из NH и O. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой $CR^{13}R^{14}$. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой Si $CR^{13}R^{14}$. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой O.

[00129] В некоторых вариантах осуществления X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой CHR^{15}. В некоторых вариантах осуществления X_{12} представляет собой NH.

[00130] В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O; и X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба X_{11} и X_{12} должны быть углеродом. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой $CR^{13}R^{14}$; и X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, или X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O; и X_{12} представляет собой CHR^{15}. В некоторых вариантах осуществления X11 представляет собой $CR^{13}R^{14}$; и X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH. В некоторых вариантах осуществления X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O; и X_{12} представляет собой CHR^{15}. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой $CR^{13}R^{14}$; и X_{12} представляет собой CHR15. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой $CR^{13}R^{14}$; и X_{12} представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой

$SiR^{13}R^{14}$; и X_{12} представляет собой CHR^{15}. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой NH; и X_{12} представляет собой CHR^{15}. В некоторых вариантах осуществления X_{11} представляет собой O; и X_{12} представляет собой CHR^{15}.

[00131] В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбирают из водорода и алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбирают из водорода и C_1-C_3алкила. В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбирают из водорода и метила. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой метил.

[00132] В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой CH_2NH_2.

[00133] В некоторых вариантах осуществления R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород.

[00134] В некоторых вариантах осуществления R^{13} выбирают из водорода, OH и (C_0-C_3алкил) NR^bR^c. В некоторых вариантах осуществления R^{13} выбирают из водорода, OH, CH_2NH_2, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $C(NH_2)(CH_3)_2$ или NHBoc. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой (C_0-C_3алкил) NR^bR^c. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой CH_2NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой $NH(CH_3)$. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой $N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой $C(NH_2)(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой NHBoc.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, R^b и R^c является независимо выбранными из водорода, алкила и Boc группы. В некоторых вариантах осуществления, R^b и R^c является независимо выбранными из водорода, C_1-C_3алкила и Boc группы. В некоторых вариантах осуществления, R^b и R^c является независимо выбранными из водорода, метила и Boc-группы. В некоторых вариантах осуществления R^b выбирают из водорода, метила и Boc-группы, и R^c представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^b выбирают из водорода, метила и Boc-группы, и R^c представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^b и R^c является независимо выбранными из водорода и метила. В некоторых вариантах осуществления R^b

представляет собой метил, и R^c представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^b и R^c представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой Boc-группу, R^c представляет собой водород.

[00136] В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбирают из водорода, OH, алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метилом, OCH_3 и гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбирают из водорода, OH, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метил, OCH_3 и 5-6-членным гетероарил, при этом гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбирают из водорода, OH, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метилом, OCH_3 и 6-членным гетероарил, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота. В некоторых вариантах осуществления R^{14} выбирают из водорода, OH, метила, этила, пропила, CF_3, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2C(CH_3)2OH$, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$ и -(CH_2)пиридин-2-ила.

[00137] В некоторых вариантах осуществления R^{15} выбирают из водорода или NH_2. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой NH_2.

[00138] В некоторых вариантах осуществления две R группы в R^2 могут сочетаться вместе с образованием мостикового, спироцикличного или аннелированного бицикла. Только один набор из двух R групп в пределах R^2 могут сочетаться вместе с образованием мостикового, спироцикличного или аннелированного бицикла, выбранного из: R^{10} и R^{11} могут сочетаться вместе с образованием аннелированного бицикла, R^{10} и R^{15} могут сочетаться вместе с образованием мостикового бицикла, R^{11} и R^{12} могут сочетаться вместе с образованием спироциклу, R^{13} и R^{14} могут сочетаться вместе с образованием спироциклу, R^{10} и R^{16} могут сочетаться вместе с образованием мостикового бицикла, R^{11} и R^{15} могут сочетаться вместе с образованием мостикового бицикла, R^{11} и R^{16} могут сочетаться вместе с образованием мостикового бицикла, R^{11} и R^{17} могут сочетаться вместе с образованием мостикового бицикла,

[00139] В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе, как CH_2NHCH_2, с образованием аннелированного бицикла.

[00140] В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как этил или пропил с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как этил, с образованием

мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе, как пропил, с образованием мостикового бицикла.

[00141] В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как алкил, замещенный NH_2, с образованием спироциклу. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, замещенный NH_2, с образованием спироцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе, как циклобутан, замещенный NH_2 с образованием спироцикла.

[00142] В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из циклоалкила, гетероцикла, бициклического карбоциклила, и бициклического гетероциклила, при этом циклоалкил, гетероцикл, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из C_3-C_6циклоалкила, от 4 до 6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического карбоциклила, и насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, при этом циклоалкил, гетероцикл, бициклический карбоцикл и бициклический гетероцикл необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из C_3-C_6циклоалкила, от 4 до 6-членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода, насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического карбоциклила, и насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода, при этом циклоалкил, гетероцикл, бициклический карбоцикл и бициклический гетероцикл необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из C_3-C_6циклоалкила, от 4 до 6 членного гетероциклила, при этом гетероциклил содержит один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота и кислорода, насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического карбоциклила, и насыщенного или частично ненасыщенного от 8 до 10-членного бициклического

гетероциклила, при этом гетероциклил содержит один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота и кислорода, при этом циклоалкил, гетероциклил, бициклический карбоциклил и бициклический гетероциклил необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе, как группа, выбранная из циклопентила, тетрагидрофурана, азетидина, 2,3-дигидро-1*H*-индена, 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[b]пиридина, 2,3-дигидробензофурана или бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена, необязательно замещенного F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2, с образованием спироцикла.

[00143] В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как алкил, O или NH с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, O или NH, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил, O или NH, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как O, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как NH с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил, этил, пропил, O или NH, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил, этил или пропил, с образованием мостикового бицикла.

[00144] В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе, как метил или этил с образованием мостикового бицикла.

[00145] В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как алкил или O с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил или O, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил или O с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил,

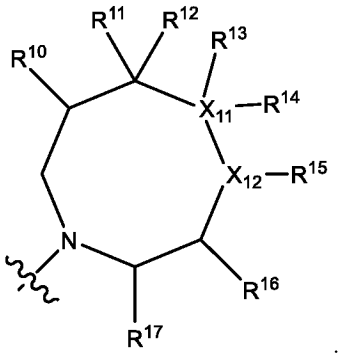
с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил, этил, или O, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как метил или этил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе, как O, с образованием мостикового бицикла.

[00146] В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как C_1-C_4алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как C_1-C_3алкил, с образованием мостикового бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе, как этил, с образованием мостикового бицикла.

[00147] В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или циклоалкил, замещенный NH2, с образованием анелированого бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или C3-C6 циклоалкил, замещенный NH_2, с образованием анелированого бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, или циклопентил или циклогексил, при этом циклопентил или циклогексил является замещены NH_2, с образованием анелированого бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как $NHCH_2$, с образованием анелированого бицикла. В некоторых вариантах осуществления R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе, как циклопентил или циклогексил, при этом циклопентил или циклогексил является замещенным NH_2, с образованием анелированого бицикла.

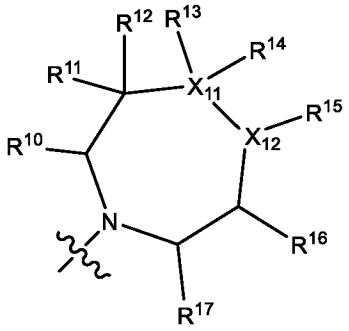
[00148] В некоторых вариантах осуществления a, b, c и d выбраны из 0 и 1.

[00149] В некоторых вариантах осуществления a, b, c, и d равны 1, при этом R^2 представляет собой:

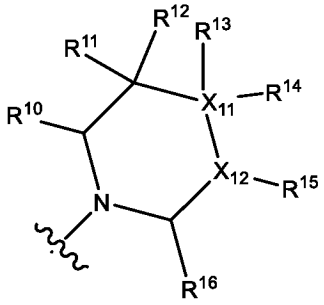


[00150] В некоторых вариантах осуществления a представляет собой 0, и b, c, и

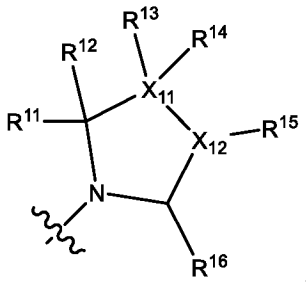
d равны 1, при этом R^2 представляет собой:



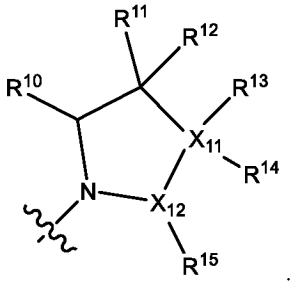
[00151] В некоторых вариантах осуществления a и b are 0 и c и d равны 1, при этом R^2 представляет собой:



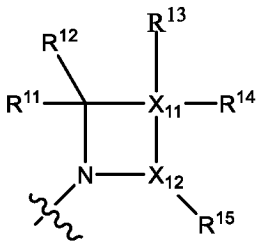
[00152] В некоторых вариантах осуществления a, b и c равны 0, и d представляет собой 1, при этом R^2 представляет собой:



[00153] В некоторых вариантах осуществления a, b и d равны 0, и c представляет собой 1, при этом R^2 представляет собой:



[00154] В некоторых вариантах осуществления a, b, c и d равны 0, при этом R^2 представляет собой:



[00155] В некоторых вариантах осуществления R^{48} выбирают из водорода и метила. В некоторых вариантах осуществления R^{48} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{48} представляет собой метил.

[00156] В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1 - 221. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1-6, 8-20, 22-46, 48, 49, и 51-221. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1-4, 6, 8-20, 22-33, 35-45, 48, 49 и 51-221. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1, 2, 4, 6, 8, 9, 12-18, 20, 22, 24-33, 35, 36, 38-45, 48, 49 и 51-221.

[00157] В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1 - 51. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1-6, 8-20, 22-46, 48, 49 и 51. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1-4, 6, 8-20, 22-33, 35-45, 48, 49 и 51. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным есть соединение с Примеров 1, 2, 4, 6, 8, 9, 12- 18, 20, 22, 24-33, 35, 36, 38-45, 48, 49 и 51.

[00158] В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI или VIa. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI или VIa, при условии, что соединение не представляет Пример 7, 21, 47 или 50. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI или VIa, при условии, что соединение не представляет Пример 5, 7, 21, 34, 46, 47 или 50. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, Va, VI или VIa, при условии, что соединение не представляет Пример 3, 5, 7, 10, 11, 19, 21, 23, 34, 37, 46, 47 или 50.

[00159] В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, II, III, IV, V или VI. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, при условии, что соединение не представляет Пример 7, 21, 47 или 50. В некоторых вариантах

осуществления предусмотренным является соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, при условии, что соединение не представляет Пример 5, 7, 21, 34, 46, 47 или 50. В некоторых вариантах осуществления предусмотренным является соединение формулы I, II, III, IV, V, или VI, при условии, что соединение не представляет Пример 3, 5, 7, 10, 11, 19, 21, 23, 34, 37, 46, 47 или 50.

[00160] Следует понимать, что некоторые соединения, описанные в данном документе, могут содержать асимметричные или хиральные центры, и поэтому существуют и различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерных формы соединений, описанные в данном документе, включая, но не ограничиваясь этим, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть представленных соединений.

[00161] В структурах, показанных в данном документе, когда стереохимия любого конкретного хирального атома не является указанной, тогда все стереоизомеры рассматриваются и включаются как соединения, описанные в данном документе. Там, где стереохимия определяется сплошным клином или пунктирной линией, представляет определенную конфигурацию, тогда такой стереоизомер является, таким образом, указанным и определенным.

[00162] Следует также понимать, что некоторые соединения формулы I могут использоваться как промежуточные соединения для следующих соединений формулы I.

[00163] Кроме того, следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобное, и предполагается, что соединения охватывают как сольватированные, так и несольватовану формы.

[00164] СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

[00165] Соединения, описанные в данном документе, могут быть синтезированы способами синтеза, которые включают способы, аналогичные тем, которые хорошо известны в химической отрасли, особенно в свете описания, который содержится в данном документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), или TCI (Portland, OR), или их легко получают с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получают по способам, в общем описанными в F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. V. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (также доступен через веб-сайт Wiley InterScience®), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также

доступен через интернет-базу данных Beilstein)).

[00166] Для иллюстративных целей схемы 1-3 показывают общие способы получения соединений, описанных в данном документе, а также ключевые промежуточные соединения. Для более детального описания отдельных стадий реакции, смотрите раздел Примеры ниже. Специалисты в данной области поймут, что для синтеза соединений могут использоваться другие способы синтеза. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты являются изображенными на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко замещены для того, чтобы обеспечить различные производные и/или условия реакции. Кроме того, многие соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете этого изобретения с использованием обычной химии, хорошо известной квалифицированным специалистам в данной области.

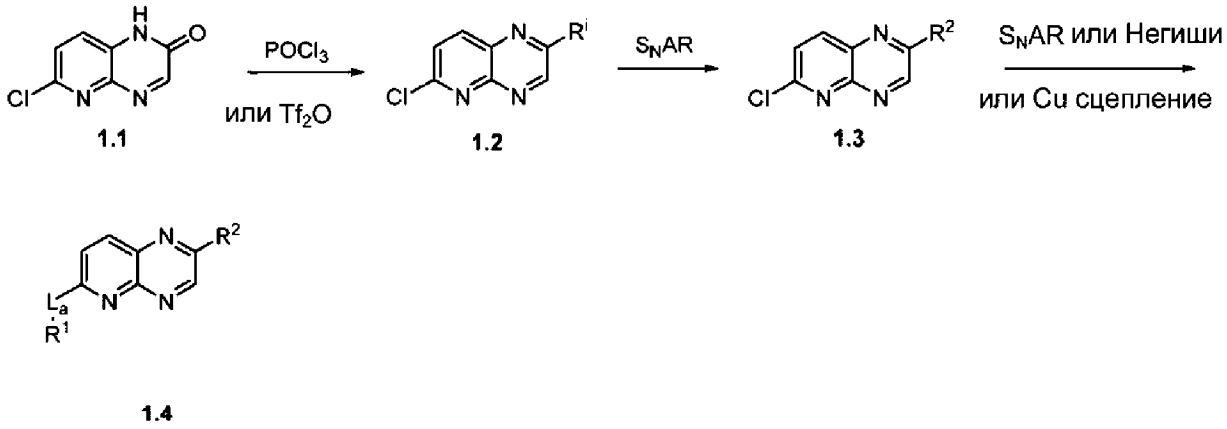
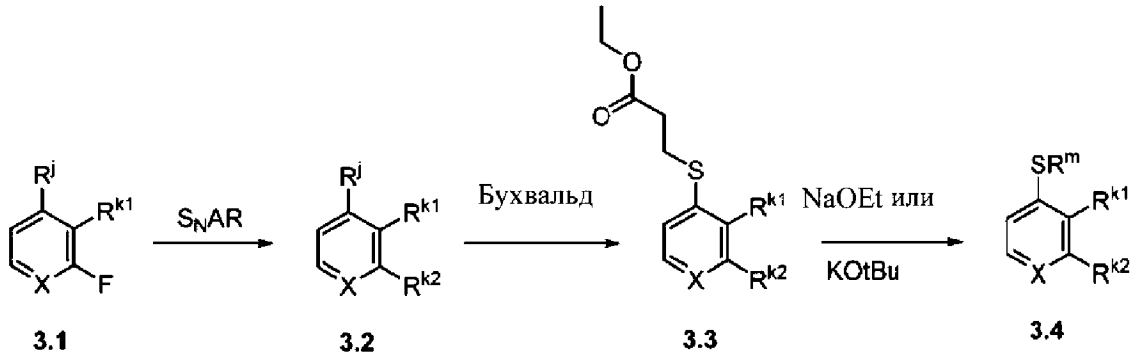


схема 1

[00167] Схема 1 показывает общую схему синтеза соединения 1.4.6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-она 1.1 может взаимодействовать с $POCl_3$ или трифлатним ангидридом ("Tf_2O") с получением пиридопиразина 1.2, в котором Ri представляет собой Cl или трифлат ("OTf"). Пиридопиразин 1.2 может подвергаться реакции SNAR с получением пиридопиразина 1.3, при этом R^2 является определенным в данном документе. Дальнейшая реакция SNAR пиридопиразина 1.3 дает пиридопиразин 1.4, где La представляет собой S, CH, O или NH, и R^1 является таким, как определяется в данном документе. Альтернативно сообщения Негиши или медью могут использоваться, также чтобы обеспечить пиридопиразин 1.4.

схема 2

[00168] Схема 2 показывает общую схему получения пиридопиразина 2.1, в котором R^1 и R^2 являются такими, как определяется в данном документе. Пиридопиразин 1.3 может подвергаться реакции Сузуки, чтобы обеспечить пиридопиразин 2.1.



3.1 3.2 3.3 3.4

схема 3

[00169] Схема 3 показывает общую схему получения соединения 3.4, в которой R^j представляет собой I, Br или Cl, R^{k1} выбирают из галогена и метила; R^{k2} выбирают из циано, -O (C1-C3 алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и от 3 до 6-членного гетероциклил, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил является связанным с азотом и содержит один или два гетероатома азота и R^m представляет собой водород, Na или K. Состав 3.1, в которой X представляет собой C или N, может подвергаться реакции SNAR с получением соединения 3.2. Соединение 3.2 может подвергаться перекрестному сочетанию Бухвальда с получением соединения 3.3. Соединение 3.3 взаимодействует с натрия этоксидом с получением соединения 3.4.

[00170] СПОСОБЫ РАЗДЕЛЕНИЕ

[00171] Может потребоваться отделять продукты реакции друг от друга и/или от исходных веществ. Желаемые продукты каждой стадии или серии стадий отделяют и/или очищают (далее в данном документе отделяют) до желаемой степени однородности по способам общеизвестными в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например, способы: хроматографии с обращенной фазой и с нормальной фазой; эксклюзионной хроматографии по размером; ионообменной хроматографии; жидкостной хроматографии с высоким, средним и низким давлением, и аппараты; маломасштабной аналитической хроматографии; хроматографии с псевдоожиженным слоем ("SMB") и препаративной тонкослойной или толстослойной

хроматографии, а также методики маломасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области применять методики, наиболее приемлемые для достижения желаемого разделения.

[00172] Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий по способам, хорошо известными квалифицированным специалистам в данной области, например, с использованием хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены за счет преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь по реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральной вспомогательной веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделение диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) отдельных диастереоизомеров до соответствующих чистых энантиомеров. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием хиральной колонки ВЭЖХ.

[00173] Единичный стереоизомер, *например*, энантиомер, по сути свободный от его стереоизомера, может быть получен путем разделения рацемической смеси с использованием способа, такого как образование диастереомеров с использованием оптически активных агентов разделение (Eliel, E. и Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, CH, et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review". J. Chromatogr. Vol. 113, No. 3 (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений, описанные в данном документе, могут быть разделены и выделены любым приемлемым способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение путем фракционной кристаллизации или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизуючимы реагентами, разделение диастереомеров, и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по сути чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. Смотрите: Wainer, Irving W., ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[00174] По способу (1), диастереомерные соли могут образовываться по реакции энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α-метил-β-фенилетиламин (амфетамин) и подобные, с асимметричными соединениями, которые несут кислотную функциональность, такими как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Диастереомерных соли могут быть индуцированные к отделению с помощью фракционной кристаллизации или ионной хроматографии. Для

разделения оптических изомеров аминосоединений, добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфоросульфонова кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может в результате привести к образованию диастереомерных солей.

[00175] Альтернативно, по способу (2) субстрат, который разделяется, взаимодействует с одним энантиомером хиральной соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, с. 322). Диастереомерные соединения могут образовываться путем взаимодействия асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизуючимы реагентами, такими как производные ментила, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением чистого или обогащенного энантиомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как ментиловом эфир, например, (–)ментилхлорформиата в присутствии основания, или эфира Мошера, α-метокси-α-(трифторметил)фенилацетата (Jacob III, Peyton. "Resolution of (±)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R) - и (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), рацемической смеси, и анализ спектра 1H ЯМР относительно присутствия двух атропизомерных энантиомеров или диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений могут быть разделены и выделены с помощью хроматографии с нормальной и обращенной фазой, соблюдая способов разделения атропизомерных нафтил-изохинолина (WO 96/15111).

[00176] По способу (3), рацемическая смесь из двух энантиомеров может быть разделена с использованием хроматографии, применяя хиральных стационарную фазу (Lough, WJ, ed. Chiral Liquid Chromatography. New York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase". J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Обогащенные или очищенные энантиомеры могут быть разделены по способам, которые используются для разделения других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, такими как оптическое вращение и круговой дихроизм.

[00177] ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

[00178] Определение активности соединения формулы **I** по активности SHP2 возможно с помощью ряда прямых и косвенных способов обнаружения. Некоторые иллюстративные соединения, описанные в данном документе, анализировались для

оценки их ингибирования SHP2 (биологический Пример 1). Клеточный анализ (биологический Пример 2) использовался для определения эффекта ингибиторов SHP2 по нисходящей передачи сигнала с помощью анализа фосфорилирования ERK1/2.

[00179] ВВЕДЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

[00180] Соединения, описанные в данном документе, могут вводиться любым удобным путем, который соответствует состоянию, которое подлежит лечению. Соответствующие пути включают пероральный, парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный), трансдермальный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), вагинальный, внутрибрюшной, внутрилегочный и интраназальный.

[00181] Соединения могут вводиться в любой удобной форме ввода, например, таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластыри и тому подобное. Такие композиции могут содержать компоненты, общепринятые в фармацевтической отрасли для изготовления препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты. Если желательно парентеральное введение, композиции будут стерильными и в форме раствора или суспензии, приемлемой для инъекций или инфузий.

[00182] Типичный препарат получают путем смешивания соединения, описанного в данном документе, и носителя, разбавителя или эксципиента. Соответствующие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и являются подробно описанными, например, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Препараты могут также включать один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, смазочных агентов, эмульгаторов, суспендирующие агентов, консервантов, антиоксидантов, покрывающих агентов, скользящих веществ, технологических вспомогательных веществ, красителей, подсластителей, ароматизирующих агентов, вкусовых агентов, разбавителей и других известных добавок, чтобы обеспечить соответствующий внешний вид лекарственного средства (то есть соединения, описанной в данном документе, или его фармацевтической композиции) или помощи в производстве лекарственного препарата (то есть

лекарственного средства).

[00183] Один вариант осуществления включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. Следующий вариант осуществления предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, II, III, IV, V или VI, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

[00184] СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯМИ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

[00185] Предусмотренными также являются способы лечения или предупреждения заболевания или состояния путем введения одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или их стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, предусмотренным способ лечения гиперпролиферативных заболевания у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему.

[00186] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения рака у млекопитающего, который нуждается в таком лечении, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00187] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения боли у млекопитающего, который нуждается в таком лечении, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00188] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного расстройства у млекопитающего, который нуждается в таком лечении, при этом способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00189] Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 в клетке, включающий обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомером,

таутомером или фармацевтически приемлемой солью.

[00190] Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 в клетке, включающий обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, II, III, IV, V, или VI, или его стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью в количестве эффективного ослабление или устранение активности киназы SHP2.

[00191] Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 у пациента, который в этом нуждается, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно формуле I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00192] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или улучшения тяжести гиперпролиферативных заболевания у пациента, который в этом нуждается, включающий введение указанному пациенту соединения согласно формуле I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00193] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или улучшения тяжести гиперпролиферативных заболевания у пациента, который в этом нуждается, которая содержит общее введение указанному пациенту соединения согласно формуле I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли с, по меньшей мере, одним другим химиотерапевтическим агентом, который используется для лечения или нормализации гиперпролиферативного заболевания.

[00194] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или уменьшения тяжести боли у пациента, который в этом нуждается, включающий введение указанному пациенту соединения согласно формуле I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00195] Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или уменьшения тяжести воспалительного расстройства у пациента, который в этом нуждается, включающий введение указанному пациенту соединения согласно формуле I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

[00196] В другом варианте осуществления способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулированного SHP2, включающий введение млекопитающему, который нуждается в таком лечении, эффективного количества

соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Примеры таких заболеваний и расстройств включают, но не ограничиваются ими, гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак, и боли, или воспалительных заболеваний.

[00197] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболевания. Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения рака.

[00198] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения боли.

[00199] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.

[00200] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении гиперпролиферативных заболеваний. Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении рака.

[00201] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении боли.

[00202] Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, II, III, IV, V или VI, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении воспалительных заболеваний.

[00203] В некоторых вариантах осуществления гиперпролиферативных заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы, ювенильной миеломоноцитарная лейкемии, нейробластомы,

положительного по филадельфийской хромосомой хронического миелоидного лейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме острого лимфобластомного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, миелопролиферативных неоплазм (таких как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброза), рака молочной железы, рака легкого, рака печени, рака толстого и прямого кишечника, рака пищевода, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, глиобластомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, карциномы щитовидной железы, и шпицоидных новообразований. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ювенильные миеломоноцитарная лейкемии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой нейробластомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой положительные по филадельфийской хромосомой острые лимфобластомни лейкозы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелопролиферативные неоплазмы, такие как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, состоящей из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой настоящую полицитемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстого и прямого кишечника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой шпицоидные новообразования.

[00204] В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы,

состоящей из NSCLC, рака толстого кишечника, рака пищевода, рака прямого кишечника, JMML, рака молочной железы, меланомы и рака поджелудочной железы.

[00205] В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства могут быть выбраны из нейрофиброматоза и синдрома Нунана. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройство представляет собой нейрофиброматоз. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройство представляет собой синдром Нунана.

[00206] В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройство представляет собой шванноматоз.

[00207] В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, который включает клетку, которая содержит мутацию, которая кодирует вариант $KRAS^{G12C}$. Смотрите документ WO 2019/051084.

[00208] В некоторых вариантах осуществления гиперпролиферативных заболевание представляет собой заболевание или расстройство, которое включает клетку с мутацией, которая кодирует вариант NF1 с потерей функции ("$NF1^{LOF}$"). В некоторых вариантах осуществления мутация NF1 представляет собой мутацию потери функции. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройство представляет собой опухоль, которая содержит клетки с мутацией потери функции NF1. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой NSCLC или опухоль меланомы. В некоторых вариантах осуществления заболевания выбирают из нейрофиброматоза типа I, нейрофиброматоза типа II, шванноматоза и синдрома Ватсона.

[00209] В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства, ассоциированнонго с мутацией RAS-пути в клетке субъекта, что делает клетку как минимум частично зависимой от потока сигналинга через SHP2. В некоторых вариантах осуществления мутация RAS-пути представляет собой мутацию RAS, выбранную из KRAS-мутации, NRAS-мутации, SOS-мутации, мутации BRAF класса III, мутации MEKl класса I, мутации MEKl класса II, и мутации F1. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация является выбранной из $KRAS^{G12A}$-мутации, $KRAS^{G12C}$-мутации, $KRAS^{G12D}$-мутации, $KRAS^{G12F}$-мутации, $KRAS^{G12l}$-мутации, $KRAS^{G12L}$-мутации, $KRAS^{G12R}$-мутации, $KRAS^{G12S}$-мутации, $KRAS^{G12V}$-мутации и $KRAS^{G12Y}$-мутации. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12A}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12C}$ мутации. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12D}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12F}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет

собой $KRAS^{G12I}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12L}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12R}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRASG12S-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12V}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой $KRAS^{G12Y}$-мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутации BRAF класса III выбирают из одной или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека BRAF: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В некоторых вариантах осуществления мутацию MEKl класса I выбирают из одной или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека MEKl: D67N; P124L; P124S; и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутации MEKl класса II выбирают из одной или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека MEKl: AE51-Q58; AF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; и K57N.

[00210] КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[00211] Соединения, описанные в данном документе, и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли могут применяться самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения. Соединения, описанные в данном документе могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, например, протигиперпролиферативним (или противораковым) агентом, который работает благодаря действию на другой протеин-мишень. Второе соединение фармацевтического комбинированного препарата или режима дозирования имеет преимущественно дополнительную активность к соединению, описанном в данном документе, таким образом, что они не влияют друг на друга. Такие молекулы должным образом присутствуют в комбинации в количествах, которые являются эффективными для предназначенной цели. Соединения могут вводиться вместе в одной фармацевтической композиции или отдельно и, при введении отдельно оно может происходить одновременно или последовательно в любом порядке. Такое последовательное введение может быть близким по времени или раздаленным по времени.

[00212] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I вводится в комбинации с ингибитором RAS-пути. В некоторых вариантах осуществления ингибитор RAS-пути представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор RAS-пути выбирают из одного или

нескольких траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, R04987655 (CH4987655) CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766) GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) R05126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1 120212; уликсертиниба и абемациклиба.

ПРИМЕРЫ

[00213] Для иллюстративных целей включены следующие примеры. Однако следует понимать, что данные примеры не ограничивают изобретение и имеют целью лишь предложить способ осуществления на практике изобретения. Специалисты в данной области поймут, что описанные химические реакции могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений, описанных в данном документе, и альтернативные способы получения соединений считаются такими, которые включены в объем данного изобретения. Например, синтез неилюстративних соединений может быть успешно осуществлен путем модификаций, очевидных для специалистов в данной области, например, путем соответствующей защиты мешающих групп, с использованием других соответствующих реагентов, известных в данной области, кроме описанных, и/или путем выполнения рутинных модификаций в реакционных условиях. Альтернативно, другие реакции, раскрытые в данном документе или известны в данной области техники, будут признаны такими, которые применяются для получения других соединений, описанных в данном документе.

[00214] В примерах, описанных ниже, если не указано иное, все температуры указываются в градусах Цельсия. Реагенты закупались у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, или TCI и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное.

[00215] Реакции, изложенные ниже, проводили, как правило, под положительным давлением азота, или аргона, или с помощью осушительной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы, как правило, оборудовали резиновыми перегородками для ввода субстратов и реагентов через шприц. Стеклянную емкость сушили в сушильном шкафу и/или сушили при нагревании.

[00216] Колонковую хроматографии проводили на системе Biotage (Производитель: Dyax Corporation), имеющий силикагелеву колонку, или на силикагелевому картриджи SepPak (Waters) (если не указано иное). Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе Varian, работающем на частоте 400 МГц. Спектры ^{1}H-ЯМР были получены в виде растворов $CDCl_3$, CD_3OD, D_2O, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$, C_6D_6, CD_3CN (приведены в м.д.), используя тетраметилсилан (0.00 м.д.) или остаточный растворитель

($CDCl_3$: 7,26 м.д.; CD_3OD: 3,31 м.д.; D_2O: 4,79 м.д.; $(CD_3)_2SO$: 2,50 м.д.; $(CD_3)_2CO$: 2,05 м.д.; C_6D_6: 7,16 м.д.; CD_3CN: 1,94 м.д.) как эталонный стандарт. Когда сообщается о мультиплетность пиков, используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ш (широкий), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы взаимодействия, если они указаны, предоставляются в Герцах (Гц).

Биологический Пример 1

SHP2 Enzymatic Assay

[00217] Кинетический анализ интенсивности флуоресценции был сконфигурирован для SHP2 полной длины, который контролирует количество 6,8-дифтор-7-гидрокси-4-метилкумарина ("DiFMU"), который образуется при гидролизе 6,8-дифтор-4-метилумбелиферилфосфата ("DiFMUP") с помощью SHP2. Смеси для анализа состояли из 25 мМ K^+HEPES, pH 7,4, 0,01% Triton X-100, 1 мМ DTT, 50 мМ KCl, 100 мкг/мл бычьего γ-глобулина, 50 мкМ DiFMUP, 1 мкМ SHP2 активирующего пептида (LN (pY) IDLDLV (dPEG8) LST (pY) ASINFQK-амид), 1 нМ полной длины SHP2 (His6-меченого SHP2 (2-527), который рекомбинантно экспрессируется в E. coli и очищается по собственной разработке) и 2% диметилсульфоксид ("ДМСО") (из соединения). Соединения, как правило, разбавляли в ДМСО в пределах 10-точечного диапазона дозирования, созданного с использованием протокола 3-кратного серийного разбавления в верхней дозе 20 мкМ. Анализ проводили в 384-ячеечных, полистирольных, низкообьемных, необработанных, черных планшетах для микротитрования (Costar 4511) в конечном объеме 20 мкл. Низкие ячейки с контролем не содержали фермента. Анализы инициировали путем добавления смеси SHP2 и активирующего пептида, и после 15-секундного перемешивания на орбитальном шейкере, считывали в кинетическом режиме в течение 15 минут (30 секунд/цикл) при температуре окружающей среды на микропланшетном ридере PerkinElmer EnVision (λEx = 355 нм, λEm = 460 нм). Начальные скорости (наклоны касательных при t = 0) оценивали от экспоненциальных аппроксимаций к несколько нелинейных кривых реакции и затем превращали в проценты контроля ("POC"), используя следующее уравнение: черных планшетах для микротитрования (Costar 4511) в конечном объеме 20 мкл. Низкие лунки с контролем не содержали фермента. Анализы инициировали путем добавления смеси SHP2 и активирующего пептида, и после 15-секундного перемешивания на орбитальном шейкере, считывали в кинетическом режиме в течение 15 минут (30 секунд / цикл) при температуре окружающей среды на микропланшетном ридере PerkinElmer EnVision (λEx = 355 нм, λEm = 460 нм). Начальные скорости (наклоны касательных при t = 0) оценивали от экспоненциальных аппроксимаций к несколько нелинейным кривым реакции и затем превращали в проценты

контроля ("РОС"), используя следующее уравнение:

$$РОС = \frac{Образец - \overline{X}_{min}}{\overline{X}_{max} - \overline{X}_{min}} \times 100$$

где: $\overline{X}_{max}$ Среднее значение неингибованных контролей

$\overline{X}_{min}$ Среднее значение фона

Четырехпараметрическая логистическая модель соответствовала данным РОС для каждого соединения. С учетом этого значения, IC_{50} оценивали и определяли, как концентрацию соединения, при которой кривая пересекает 50 РОС соединения.

[00218] Таблица 1 включает репрезентативные данные для Примеров, раскрытых в данном документе. Представленные IC_{50} в Таблице 1 могут быть получена из одного анализа или представлять собой среднее значение нескольких анализов. Примеры 1-51 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют IC_{50} меньше, чем 10 мкМ. Примеры 1-51 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют IC_{50} меньше, чем 9,5 мкМ. Примеры 1-6, 8-20, 22-46, 48, 49 и 51 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют IC_{50} меньше, чем 5 мкМ. Примеры 1-4, 6, 8-20, 22-33, 35-45, 48, 49 и 51 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют IC_{50} 2,5 мкМ или меньше. Примеры 1, 2, 4, 6, 8, 9, 12-18, 20, 22, 24-33, 35, 36, 38-45, 48, 49 и 51 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют IC_{50} 1 мкМ или меньше.

[00219] Таблица 1 включает Примеры, исследованы в вышеупомянутом анализе:

ТАБЛИЦА 1

Пример #	Биологический Пример 1 IC_{50} (нМ)
Пример 1	33
Пример 2	93
Пример 3	1800
Пример 4	64
Пример 5	4000
Пример 6	58
Пример 7	9500
Пример 8	59
Пример 9	62
Пример 10	2000
Пример 11	2300
Пример 12	61
Пример 13	84
Пример 14	100
Пример 15	340
Пример 16	290
Пример 17	870
Пример 18	570
Пример 19	1700
Пример 20	360
Пример 21	5700
Пример 22	700

Пример 23	2500
Пример 24	200
Пример 25	100
Пример 26	920
Пример 27	500
Пример 28	830
Пример 29	320
Пример 30	420
Пример 31	100
Пример 32	420
Пример 33	100
Пример 34	2600
Пример 35	270
Пример 36	400
Пример 37	1100
Пример 38	290
Пример 39	320
Пример 40	440
Пример 41	56
Пример 42	95
Пример 43	100
Пример 44	120
Пример 45	92
Пример 46	2900
Пример 47	6000
Пример 48	460
Пример 49	63
Пример 50	9000
Пример 51	65
Пример 52	70
Пример 53	123
Пример 54	60
Пример 55	121
Пример 56	42
Пример 57	49
Пример 58	153

Пример 59	405
Пример 60	245
Пример 61	1570
Пример 62	165
Пример 63	280
Пример 64	730
Пример 65	5764
Пример 66	2752
Пример 67	42
Пример 68	69
Пример 69	79
Пример 70	5966
Пример 71	120
Пример 72	149
Пример 73	35
Пример 74	42
Пример 75	30
Пример 76	28
Пример 77	344
Пример 78	331
Пример 79	425
Пример 80	743
Пример 81	72
Пример 82	65
Пример 83	173
Пример 84	102
Пример 85	481
Пример 86	53
Пример 87	126
Пример 88	105
Пример 89	79
Пример 90	183
Пример 91	106
Пример 92	66
Пример 93	49
Пример 94	49

Пример 95	4721
Пример 96	503
Пример 97	176
Пример 98	169
Пример 99	157
Пример 100	121
Пример 101	56
Пример 102	44
Пример 103	79
Пример 104	3346
Пример 105	82
Пример 106	101
Пример 107	120
Пример 108	84
Пример 109	27
Пример 110	44
Пример 111	34
Пример 112	33
Пример 113	53
Пример 114	40
Пример 115	60
Пример 116	36
Пример 117	50
Пример 118	45
Пример 119	39
Пример 120	633
Пример 121	99
Пример 122	64
Пример 123	21
Пример 124	52
Пример 125	38
Пример 126	30
Пример 127	82
Пример 128	100
Пример 129	34
Пример 130	96

Пример 131	419
Пример 132	31
Пример 133	92
Пример 134	238
Пример 135	4025
Пример 136	160
Пример 137	64
Пример 138	574
Пример 139	93
Пример 140	75
Пример 141	74
Пример 142	26
Пример 143	1756
Пример 144	89
Пример 145	27
Пример 146	89
Пример 147	50
Пример 148	93
Пример 149	98
Пример 150	50
Пример 151	76
Пример 152	30
Пример 153	164
Пример 154	1211
Пример 155	45
Пример 156	32
Пример 157	282
Пример 158	106
Пример 159	50
Пример 160	60
Пример 161	45
Пример 162	39
Пример 163	52
Пример 164	203
Пример 165	15953
Пример 166	3992

Пример 167	50
Пример 168	54
Пример 169	35
Пример 170	62
Пример 171	56
Пример 172	112
Пример 173	237
Пример 174	335
Пример 175	1226
Пример 176	109
Пример 177	220
Пример 178	57
Пример 179	80
Пример 180	274
Пример 181	75
Пример 182	80
Пример 183	268
Пример 184	413
Пример 185	408
Пример 186	2311
Пример 187	261
Пример 188	151
Пример 189	59
Пример 190	3646
Пример 191	134
Пример 192	45
Пример 193	138
Пример 194	238

Пример 195	506
Пример 196	563
Пример 197	1507
Пример 198	3986
Пример 199	344
Пример 200	48
Пример 201	130
Пример 202	132
Пример 203	142
Пример 204	47
Пример 205	114
Пример 206	2027
Пример 207	730
Пример 208	67
Пример 209	40
Пример 210	63
Пример 211	54
Пример 212	197
Пример 213	112
Пример 214	304
Пример 215	780
Пример 216	3085
Пример 217	845
Пример 218	47
Пример 219	4194
Пример 220	96
Пример 221	183

Биологический Пример 2

Клеточный фосфо-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) анализ

[00220] Ингибирования фосфорилирования ERK1/2 (Thr202/Tyr204) определяли с помощью следующего клеточного анализа, который включает инкубирования клеток с соединением в течение 1 часа и количественной оценки сигнала pERK с использованием In-Cell Western на неподвижных клетках и нормализацией к сигналу GAPDH. Клетки KYSE520 были получены с DSMZ и росли в RPMI, дополненном 10% эмбриональной

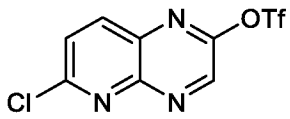
бычьей сывороткой, пенницилином/стрептомицином, 2 мМ L-аланил-L-глутаминдипептидом в 0,85% NaCl (GlutamaxTM), незаменимыми аминокислотами и пирувата натрия. Клетки высевали в 96-ячеечные планшеты в количестве 30000 клеток/ячейку и давали возможность прикрепиться в течение ночи при 37 °C/5% CO_2. Клетки обрабатывали соединениями, полученными как 10-точечные, 1:3 серии разбавления (диапазон: от 20мкМ до 1нМ), с конечной концентрацией ДМСО 0,5%. После 1 часа инкубирования, клетки фиксировали в 3,7% формальдегиде в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко ("dPBS") при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем клетки промывали dPBS и пермеабилизировали в 100% MeOH при комнатной температуре в течение 10 минут. После пермеабилизирования, клетки промывали в dPBS и инкубировали в буфере для блокировки LI-COR (LI-COR Biosciences, Cat # 927-40000) в течение 1 часа или дольше. Затем планшеты инкубировали с антителом, специфичным для MEK-зависимых сайтов фосфорилирования MEK- ERK1/2, треонином 202 и тирозином 204 (Cell Signaling Technologies; Cat # 9101), по ходу транскрипции SHP2 в пути трандукции сигнала MAP-киназы, а также GAPDH (Millipore; Cat # MAB374). Антитело pErk1/2 (Thr202/Tyr204) разбавляли в буфере для блокировки LI-COR, содержащем 0,05% полисорбата-20 (Tween-20) при 1:250; GAPDH разбавляли при 1:2500. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4 °C. После промывания PBS/0,05% Tween-20, клетки инкубировали с флуоресцентно мечеными вторичными антителами (анти-кроличье-Alexa Flour680, Invitrogen Cat # A21109; анти-мышиное-IRDye800CW, Li-cor Bioscieces Cat # 926-32210, оба в разбавлении 1:1000) в течение 1 часа. Затем клетки промывали, как указано выше, и анализировали по флуоресценции как на длинах волн 680 нм, так и на 800 нм, используя систему инфракрасного изображения Aerius Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Model 9250). Сигнал фосфорилированного Erk1/2 (Thr202/Tyr204) нормализовалось к сигналу GAPDH для каждой ячейки. Значения IC_{50} были рассчитаны на основе нормализованных значений с использованием 4-параметрического подбора в программном обеспечении BioAssay. Таблица 2 включает репрезентативные данные для Примеров, раскрытых в данном документе. Представленные IC_{50} в Таблице 2 могут быть получены в одном анализе или представлять собой среднее значение нескольких анализов.

[00221] Таблица 2 включает избранные Примеры, исследованы в вышеупомянутом анализе:

ТАБЛИЦА 2

Пример #	Биологический Пример 2 IC_{50} (нМ)
Пример 1	59
Пример 4	550
Пример 13	79
Пример 25	650
Пример 33	80
Пример 41	110
Пример 57	91
Пример 67	48
Пример 71	176
Пример 76	8
Пример 78	87
Пример 91	317
Пример 108	11
Пример 117	6
Пример 125	5
Пример 134	810
Пример 142	4
Пример 163	30
Пример 178	17
Пример 185	166
Пример 189	98
Пример 200	122
Пример 210	16
Пример 218	67

Промежуточное соединение Примера A



6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат

[00222] *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (3,0 мл, 16 ммоль) добавляли к мелкодисперсной взвеси 6-хлорпиридо[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (2,0 г, 11 ммоль) в дихлорметане ("ДХМ") (110 мл, 11 ммоль) охлаждали до 0 °C, с последующим добавлением Tf_2O (2,1 мл, 13 ммоль). Реакцию выдерживали при 0 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и непосредственно хроматографировали с использованием 5-50% этилацетата ("EtOAc")/гексаны с получением 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонату (2,6 г, 8,2 ммоль, 75 % выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 7,84 (д, 1H, J = 8,6Гц).

Промежуточное соединение Примера B

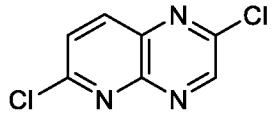
2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол

[00223] Стадия A: 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексиловий эфир (2,3

мл, 22 ммоль) и основание Хунига (6,9 мл, 39 ммоль) добавляли к смеси из 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (5 0 г, 20 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,22 г, 0,98 ммоль) и ксантфос (1,1 г, 2,0 ммоль) в диоксане (65 мл, 20 ммоль) в атмосфере газообразного Ar. Реакционную смесь нагревали до 100 °C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомитовый кремнезем (Целит®). Фильтрат концентрировали с получением метил 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (4,3 г, 1,7 ммоль, 88% выход).

[00224] Стадия B: NaOEt (7,1 мл, 19 ммоль) добавляли к метил 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноату (4,3 г, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране ("ТГФ") (87 мл, 17 ммоль) и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1часа при комнатной температуре. Добавляли ДХМ (20 мл), и данную смесь перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали, и твердое вещество растирали с ДХМ, фильтровали и сушили. Твердые вещества переносили в воду (мелкодисперсная взвесь) и добавляли 1 н. HCl для доведения pH до Примерно 6. Твердые вещества фильтровали и промывали водой с получением 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола (1,4 г, 9,0 ммоль, 52% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 11,4 (ш, 1H), 7,06 (д, 1H, J = 6,8 Гц), 6,70 (ш, 2H), 6,65 (д, 1H, J = 7,0 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 161,0.

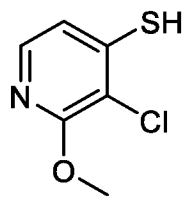
Промежуточное соединение Примера C



2,6-дихлорпиридо[2,3-*b*]пиразин

[00225] 6-Хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1*H*)-он (0,95 г, 5,2 ммоль) загружали в толуол (5 мл). Добавляли $POCl_3$ (5,3 мл, 57 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, и добавляли воду с последующим добавлением насыщенного раствора бикарбоната. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл), органические экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 2,6-дихлорпиридо[2,3-*b*]пиразина (0,90 г, 4,5 ммоль, 86% выход). Промежуточное соединение использовали как есть.

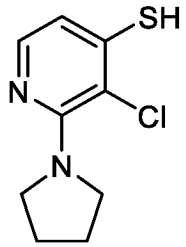
Промежуточное соединение Примера D



3-хлор-2-метоксипиридин-4-тиол

[00226] 3-Хлор-2-метоксипиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-хлор-4-йод-2-метоксипиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 176,0.

Промежуточное соединение Примера E

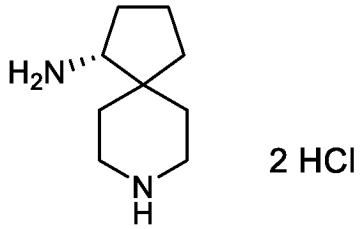


3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиол

[00227] Стадия A: 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (4,0 г, 16 ммоль) и пирролидин (3,9 мл, 46 ммоль) загружали в ДМСО (20 мл) и нагревали до 70 °C в течение 30 минут. Добавляли воду, и смесь экстрагировали эфиром. Эфирные слои промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 3-хлор-4-йод-2(пирролидин-1-ил)пиридина (4,5 г, 14 ммоль, 93% выход).

[00228] Стадия B: 3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-хлор-4-йод-2 (пирролидин-1-ил)пиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 11,28 (ш, 1H), 7,06 (ш, 1H), 6,82 (д, 1H, 6,7 Гц), 3,56 (м, 4H), 1,88 (м, 4H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 215,0.

Промежуточное соединение Примера F



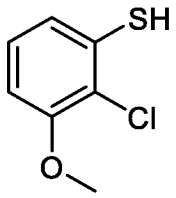
(R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина дигидрохлорид

[00229] Стадия A: Тетраоксититан (5,0 г, 22 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,4 г, 12 ммоль) добавляли к раствору 8-boc-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декана (1,4 г, 5,5 ммоль) в ТГФ (37 мл, 5,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °C в течение ночи. Раствор охлаждали до 0 °C, и MeOH (20 мл) добавляли с последующим добавлением по каплям $LiBH_4$ (5,5 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выливали в NH_4Cl, и мелкодисперсную суспензию фильтровали через Целит®. Целит® промывали EtOAc. Смесь разделяли, и

водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием градиента 10-70% EtOAc/гексаны с получением *трет*-бутил (*R*)-1-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,7 г, 2,0 ммоль, 35% выход).

[00230] Стадия B: *трет*-Бутил (*R*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,6 г, 4,3 ммоль) загружали в MeOH (10 мл) и обрабатывали HCl (11 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и полученное в результате твердое вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром ("MTBE") (30 мл) и фильтровали с получением (*R*)-8-азаспиро[4.5]экан-1-амина дигидрохлорида (0,88 г, 3,9 ммоль, 89% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 155,2.

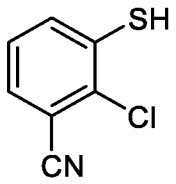
Промежуточное соединение Примера G



2-хлор-3-метоксибензолтиол

[00231] 2-Хлор-3-метоксибензолтиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 1-бром-2-хлор-3-метоксибензол на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 175,0.

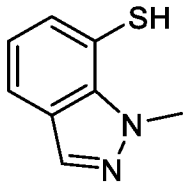
Промежуточное соединение Примера H



2-хлор-3-меркаптобензонитрил

[00232] 2-Хлор-3-меркаптобензонитрил получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-бром-2-хлорбензонитрил на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 170,0.

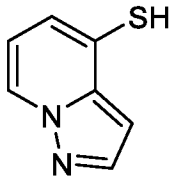
Промежуточное соединение Примера I



1-метил-1*H*-индазол-7-тиол

[00233] 1-Метил-1*H*-индазол-7-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 7-бром-1-метил-1*H*-индазол на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 165,1.

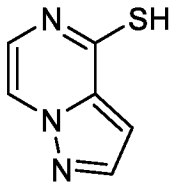
Промежуточное соединение Примера J



пиразол[1,5-*a*]пиридин-4-тиол

[00234] Пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 4-бром-пиразол(1,5-*a*)пиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 151,1.

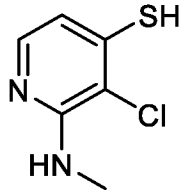
Промежуточное соединение Примера K



пиразол[1,5-*a*]пиразин-4-тиол

[00235] Пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин в течение 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A . *m/z* (esi/APCI) M+1 = 152,1.

Промежуточное соединение Примера L

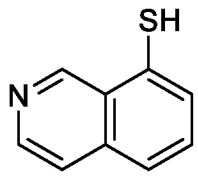


3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол

[00236] 3-Хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол получали в соответствии с

процедурой для промежуточного соединения Примера E, заменяя метиламин на пирролидин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 175,0.

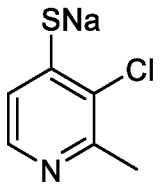
Промежуточное соединение Примера M



изохинолин-8-тиол

[00237] Изохинолин-8-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 8-бромизохинолин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 321,1.

Промежуточное соединение Примера N

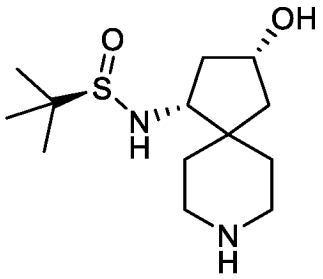


натрия 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиолат

[00238] Стадия A: 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексиловий сложный эфир (0,47 мл, 4,3 ммоль) и основание Хунига (1,4 мл, 7,9 ммоль) добавляли к смеси из 3-хлор-4-йод-2-метилпиридина (1,0 г, 3,945 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,044 г, 0,20 ммоль) и ксантфос (0,230 г, 0,40 ммоль) в диоксане (13 мл, 4,0 ммоль) в атмосфере газообразного Ar. Реакционную смесь нагревали до 100 °C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc (60 мл) и фильтровали через Целит®. Фильтрат концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (5-60% EtOAc в гексане) с получением метил 3-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пропаноата (962 мг, 3,9 ммоль, 99% выход).

[00239] Стадия B: NaOEt (1,6 мл, 4,3 ммоль) добавляли к метил 3-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пропаноату (962 мг, 3,9 ммоль) в ТГФ (20 мл, 3,9 ммоль) и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на эфир, и твердые вещества фильтровали и промывали эфиром с получением натрия 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиолата (701 мг, 3,9 ммоль, 99% выход).

Промежуточное соединение Примера O



(*R*)-*N*-((1*R*,3*R*)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

[00240] Стадия A: Смесь из *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (30 г, 140,84 ммоль), лития *трет*-бутоксида (13,4 г, 169 ммоль) и алилбромида (10,2 мл, 161,96 ммоль) в ДМФ (288 мл) перемешивали в течение 15 минут при 0 °C. Смесь выливали в делительную воронку, содержащую насыщенный водный NH_4Cl: H_2O (1:1, 160 мл), и его экстрагировали EtOAc (5 × 60 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток чистили с использованием флэш-хроматографии (градиент: 0-10% EtOAc/Гексан), получая *трет*-бутил 4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (24 г, 67%) в виде бесцветного масла. РХ-МС: 254,1 (M^+H).

[00241] Стадия B: Винилмагнию бромид (1M в ТГФ, 102 мл, 102,92 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (21 г, 83,00 ммоль) в ТГФ (260 мл) при –78 °C в атмосфере N_2. Полученный в результате раствор постепенно нагревали до комнатной температуры в пределах 1 часа. Смесь выливали в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали, сушили при пониженном давлении, получая желаемый сырой продукт *трет*-бутил 4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (21 г) в виде масла. Данное соединение использовалось на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. РХ-МС: 282,4 (M^+H).

[00242] Стадия C: Перйодинан Десса-Мартина (54г, 128,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (18 г, 64,05 ммоль) в ДХМ (240 мл) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь фильтровали через слой Целит®, фильтрат выливали в делительную воронку, содержащую насыщенный раствор $NaHCO_3$, и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого полутвердого вещества (20 г). Данное полутвердое вещество суспендировали в

гексане (100 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. Белую суспензию фильтровали через слой Целит®, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая неочищенное желтое масло. Полученный остаток объединяли с сырым продуктом из другой серии (размер серии 3 г *трет*-бутил 4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат) и чистили с использованием флэш-хроматографии (градиент: 0-10% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил 4-(проп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-еноил)пиперидин-1-карбоксилат (15 г, 65%, 2 стадии) в виде масла. РХ-МС: 280,1 (M^+H).

[00243] Стадия D: Grubbs II (1,3 г, 1,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4- (проп-2-ен-1-ил) -4 (проп-2-еноил) пиперидин-1 карбоксилата (15 г, 53,76 ммоль) в толуоле (дегазированный, 540 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 45 минут при 85 °C. Растворитель концентрировали, и полученный в результате остаток (17,9 г) чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (градиент: 0-50% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил 1-оксо-8-азаспиро[4.5]дек-2-ен-8-карбоксилат (10 г, 74%) в виде твердого вещества. РХ-МС: 252,0 (M^+H).

[00244] Стадия E: Смесь из CuCl (532 мг, 5,37 ммоль), (S)-Tol-BINAP (3,6 г, 5,37 ммоль) и натрия *трет*-бутоксида (517 мг, 5,37 ммоль) в ТГФ (45 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли бис(пинаколато)диборон (11,8 г, 46,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли раствор *трет*-бутил 1-оксо-8-азаспиро[4.5]дек-2-ен-8-карбоксилата (9 г, 35,85ммоль) в ТГФ (36 мл), с последующим добавлением MeOH (2,7 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли воду (110 мл), с последующим добавлением натрия пербората (17,9 г, 179,28 ммоль) и полученную в результате смесь интенсивно перемешивали в течение 10 минут при 0 °C. Полученную в результате зеленую суспензию фильтровали через слой Целит®, выливали в делительную воронку, которая содержит насыщенный раствор $NaHCO_3$, и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (градиент: 0-60% EtOAc/гексан), получая желаемый продукт *трет*-бутил (3*R*)-3-гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (5,1 г, 53%) в виде твердого вещества.

[00245] Стадия F: трет-Бутилдиметилсилилхлорид (1,9 г, 13,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору имидазола (817 мг, 12,0 ммоль) в сухом ДМФ (27 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. *трет*-Бутил (3*R*)-3-

гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (2,7 г, 10,0 ммоль) добавляли к реакционной смеси и давали перемешиваться при комнатной температуре 4 часа. Реакционную смесь разбавляли добавлением холодной воды и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенный органический слой затем сушили над натрия сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии (градиент: 0-30% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил (3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (3,1 г, 81%) в виде твердого вещества. РХ-МС: 384,3 (M^+H).

[00246] Стадия G: Раствор *трет*-бутил (3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (7,4 г, 27,3 ммоль), титана (IV) этоксид (22,8 мл, 109,2 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (6,6 г, 54,6 ммоль) в ТГФ (80 мл) перемешивали в течение 4 часов при 65 °C. К реакционной смеси добавляли воду, перемешивали в течение 15 минут, и фильтровали через слой Целит®. Фильтрат промывали EtOAc (2 × 60 мл), сушили и концентрировали получая сырой продукт. Полученный остаток чистили с использованием флэш-хроматографии (градиент: 0-40% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил (1*E*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}8 азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (3,5 г, 53%). РХ-МС: 487,6 (M^+H).

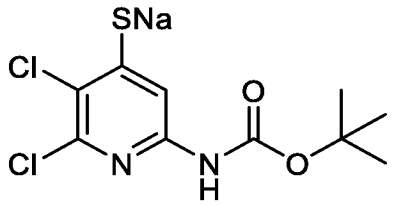
[00247] Стадия H: Раствор *трет*-бутил (1*E*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}-8 азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (745 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (7 мл) охлаждали до –78 °C с последующим добавлением MeOH (0,07 мл). Добавляли лития боргидрид (84 мг, 3,83 ммоль) и полученную в результате реакционную смесь в течение 3 часов при –78 °C. В завершение насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) медленно добавляли для того, чтобы погасить избыток боргидрида, и реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Полученную в результате смесь интенсивно перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Реакционную смесь концентрировали получая сырой продукт *трет*-бутил (1*R*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (745 мг) в виде бесцветной густой массы, которую использовали в следующей стадии без всякой очистки. РХ-МС: 489,4 (M^+H).

[00248] Стадия I: Раствор TBAF (1,0M в ТГФ, 2,3 мл, 2,29 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил (1*R*,3*R*)-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (745 мг, 1,52 ммоль) в ТГФ (7 мл) при комнатной температуре и давали перемешиваться в течение

2 часов при той же температуре. В завершение реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии (градиент: 0-10% MeOH/ДХМ), получая *трет*-бутил (1*R*,3*R*)-3-гидрокси-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (315 мг, 55%, 2 стадии) в виде твердого вещества.

[00249] Стадия J: *трет*-Бутил (1*R*,3*R*)-3-гидрокси-1-{[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино}-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору ТФО/ДХМ (2 мл, 1:10) при 0 °C и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH (0,5 мл), и твердое вещество $NaHCO_3$ добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате реакционную смесь в течение 15 минут при комнатной температуре, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали со смесью с 10% MeOH в ДХМ, и твердый остаток отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, получая сырой продукт в виде светло-коричневого клейкого твердого вещества.

Промежуточное соединение Примера P



натрия 6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-тиолат

[00250] Стадия A: LiHMDS (1M в ТГФ, 26 мл, 26,99 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5,6-дихлорпиридин-2-амина (2,0 г, 12,27 ммоль) в ТГФ (64 мл) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при той же температуре. Добавляли Boc_2O (3,1 мл, 13,49 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при данной температуре. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. После завершения (отслеживали по ТСХ), реакцию гасили охлажденной льдом водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат удаляли при пониженном давлении получая сырой продукт, который чистили с использованием силикагелевой комби-флэш-хроматографии с использованием 5% этилацетата в гексане в

качестве элюента с получением *трет*-бутил (5,6-дихлорпиридин-2-ил)карбамата (2,8 г, 86%) в виде твердого вещества. РХ-МС: 207 (M^+H-56).

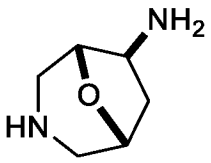
[00251] Стадия B: *н*-BuLi (1,9M в ТГФ, 4 мл, 7,63 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору диизопропиламина (1,1 мл, 7,63 ммоль) в ТГФ (8 мл) при –78 °C и перемешивали в течение 1 часа. Затем раствор *трет*-бутил (5,6-дихлорпиридин-2-ил)карбамата (1,0 г, 3,82 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли при той же температуре и перемешивали при –78 °C в течение дополнительных 2 часов. Раствор йода (1,2 г, 4,58 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли при –78 °C и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. После завершения (отслеживали по ТСХ), реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором аммония хлорида (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органическую часть сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который чистили с использованием силикагелевой комби-флэш-хроматографии с использованием 3-5% этилацетата в гексане, как элюента, с получением *трет*-бутил (5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (0,85 г, 57%) в виде твердого вещества. РХ-МС: 332,8 (M^+H-56).

[00252] Стадия C: DIPEA (9,0 мл, 51,54 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил (5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (10,0 г, 25,77 ммоль) и метилового эфира 3-меркапто-пропионовой кислоты (3,2 мл, 28,35 ммоль) в диоксане (150 мл) и дегазировали аргоном в течение 15 минут. Добавляли xantphos (0,75 г, 1,28 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (0,35 г, 1,54 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 10 минут аргоном. Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане при 100 °C в течение 4 часов. После завершения (отслеживали по ТСХ), реакционную смесь фильтровали через слой Целит® и промывали этилацетатом (2 × 80 мл). Растворитель выпаривали, и сырой продукт чистили с использованием флэш-силкагелевои колоночной хроматографии с использованием 20% этилацетата в гексане, как элюента, с получением метил 3-((6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (8,1 г, 82%). РХ-МС: 381,0 (M^+H).

[00253] Стадия D: NaOEt (21% масс. В EtOH; 4,7 мл, 14,47 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 3-((6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (5,0 г, 13,16 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 40 минут при той же температуре. После завершения (отслеживали по ТСХ), реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растирали с ДХМ (20 мл), диэтиловым эфиром (20 мл) и пентаном (40 мл) при 0 °C, и твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением желаемого натрия 6-

((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-тиолата (3,98 г, 94%) в виде твердого вещества. ВЭЖХ: 293,0 (M^+H).

Промежуточное соединение Примера Q

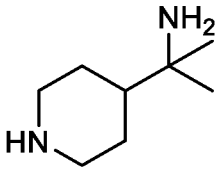


(1*R**, 5*R**, 6*S**)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-6-амин

[00254] Стадия A: Rel-(1*S**,5*R**,6*R**)-3-(трет-бутоксикарбонил)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-6-карбоновой кислоты (365 мг, 1, 42 ммоль) разбавляли трет-бутанолом (7 мл), с последующим добавлением триэтиламин (395 мкл, 2,84 ммоль) и по каплям добавлением дифенилфосфорилазида (336 мкл, 1,56 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь нагревали до 93 °C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли ДХМ и 10% натрия карбонатом. Слои разделяли, и ДХМ сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10-100% этилацетат / гексан с получением *трет*-бутил (1*S**, 5*S**, 6*R**)-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-3-карбоксилата (144 мг, 0,44 ммоль, 31% выход).

[00255] Стадия B: *трет*-Бутил (1*S**,5*S**,6*R**)-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-3-карбоксилат (146 мг, 0,45 ммоль) разбавляли ДХМ (2 мл), с последующим добавлением ТФО (2 мл). После перемешивания в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали с получением (1*R**,5*R**,6*S**)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-6-амина (57 мг, 0,45 ммоль, 100% выход).

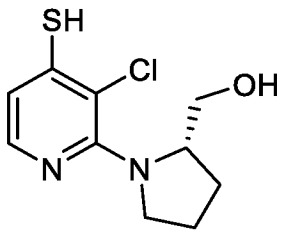
Промежуточное соединение Примера R



2 (пиперидин-4-ил)пропан-2-амин

[00256] *трет*-Бутил 4-(2-аминопропан-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 1,07 ммоль) разбавляли ДХМ (3 мл), с последующим добавлением ТФО (3 мл). После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали с получением 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-амина (140 мг, 0,98 ммоль, 92% выход).

Промежуточное соединение Примера S



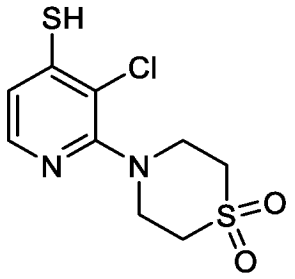
(*S*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил) пирролидин-2-ил)метанол

[00257] Стадия A: (*S*)-Пиролидин-2-илметанол l (0,79 г, 7,8 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (1,0 г, 3,9 ммоль) в ДМСО (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали MTBE. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (*S*)-(1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил) пирролидин-2-ил)метанола (1,2 г, 91% выход). *m/z* (esi / APCI) M^+1 = 339,0.

[00258] Стадия B: Xantphos (0,21 г, 0,35 ммоль), калия этантиоат (0,40 г, 3,5 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,19 г, 0,21 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-(1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил) пирролидин-2-ил)метанола (1,2 г, 3,5 ммоль) в диоксане (15 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут, и нагревали до 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc ДХМ, в качестве элюента, с получением (*S*)-*S*-(3-хлор-2-(2-(гидроксиметил) пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)этантиоата (0,90 г, 89% выход). *m/z* (esi / APCI) M^+1 = 287,1.

[00259] Стадия C: Аммония гидроксид (0,70 мл, 13 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-*S*-(3-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил) этантиоата (0,90 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и к остатку добавляли воду. Воду подкисляли до Примерно pH 5, используя 1н. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические экстракты отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (*S*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил) ирролидин-2-ил)метанола (0,44г, 57%). *m/z* (esi / APCI) M^+1 = 245,1.

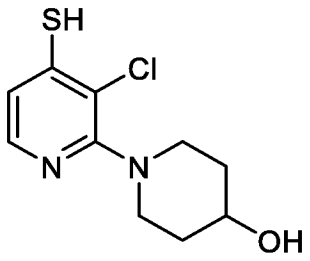
Промежуточное соединение Примера T



4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид

[00260] 4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера S, заменяя тиоморфолин-1,1-диоксид на (*S*)-пиролидин-2-илметанол на стадии A.

Промежуточное соединение Примера U



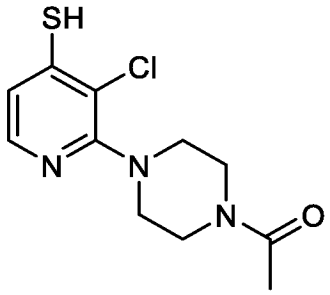
1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пиперидин-4-ол

[00261] Стадия A: пиперидин-4-ол (0,39 г, 3,9 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (0,50 г, 1,9 ммоль) в ДМСО (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой (3 ×), насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пиперидин-4-ола. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 339,0.

[00262] Стадия B: Xantphos (0,062 г, 0,11 ммоль), в основе/основанию Хунига (0,37 мл, 2,1 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (0,23 г, 1,1 ммоль), и $Pd_2(dba)_3$ (0,058 г, 0,064 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил) пиперидин-4-ола (0,36 г, 1,1 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут и нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали в вакууме. ТГФ (5 мл) и натрия этанолат (0,34 г, 1,1 ммоль) добавляли к остатку, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, перемешивали 10 минут и концентрировали в вакууме. Материал загружали в воду, пидлужнювалы NaOH, и водный слой промывали EtOAc. Слои разделяли. Водный слой подкисляли 1M HCl и экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические

экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пиперидин-4-ола (0,10 г, 38%). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 245,1.

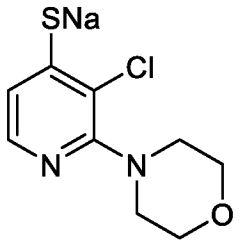
Промежуточное соединение Примера V



1-(4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил) пиперазин-1-ил)этан-1-он

[00263] 1-(4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера U, заменяя 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он на пиперидин-4-ол на стадии A.

Промежуточное соединение Примера W



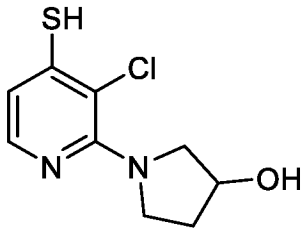
натрия 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-тиолат

[00264] Стадия A: Морфолин (0,34 г, 3,9 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (0,50 г, 1,9 ммоль) в ДМСО (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли. Органические экстракты промывали водой (3 ×), насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пиперидин-4-ола (0,5 г, 79%). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 325,0.

[00265] Стадия B: Xantphos (0,089 г, 0,15 ммоль), основание Хунига (0,54 мл, 3,1 ммоль), 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (0,34 г, 1,5 ммоль), и $Pd_2(dba)_3$ (0,085 г, 0,092 ммоль) добавляли к раствору 4-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)морфолина (0,50 г, 1,5 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут и нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через GF/F бумагу и концентрировали в вакууме. ТГФ (5 мл) и натрия этанолат (0,50 г, 1,5 ммоль) добавляли к остатка, и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь далее разбавляли ДХМ, перемешивали 10 минут и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли снова в ДХМ. Мелкодисперсную суспензию, которая образовалась, фильтровали, и твердое вещество промывали ДХМ с получением сырого натрия 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-тиолата. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 231,1.

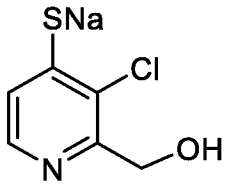
Промежуточное соединение Примера X



1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-3-ол

[00266] 1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-3-ол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера W, заменяя 3-пиролидинол (0,32 мл, 3,9 ммоль) на морфолин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 231,1.

Промежуточное соединение Примера Y



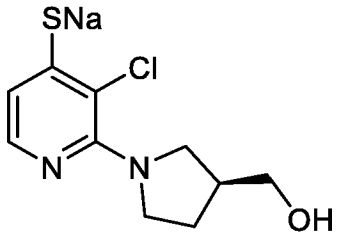
натрия 3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-тиолат

[00267] Стадия A: Xantphos (0,13 г, 0,22 ммоль), Pd2 $(dba)_3$ (0,12 г, 0,13 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,79 мл, 4,4 ммоль) и 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (0,48 г, 2,2 ммоль) добавляли к раствору (3,4-дихлорпиридин-2-ил)метанола (0,39 г, 2,2 ммоль) в диоксане (4 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут и нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали с использованием 20-80% EtOAc/гексан, в качестве элюента, с получением 2-этилгексил 3-((3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,43 г, 1, 2 ммоль, 55% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 360,2.

[00268] Стадия B: Натрия этанолат (0,426 г, 1,31 ммоль) добавляли к раствору 2-этилгексил 3-((3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,43 г, 1, 19 ммоль) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и твердые вещества суспендировали

в MTBE и фильтровали. Твердые вещества дополнительно промывали MTBE с получением натрия 3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-тиолата (0,158 г, 66,9% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 176,1.

Промежуточное соединение Примера Z



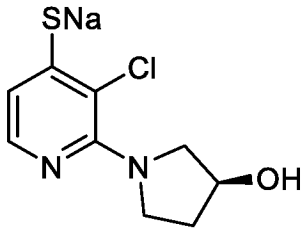
натрия (*S*)3-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат

[00269] Стадия A: (*S*) -Пиролидин-3-илметанол (0,39 г, 3,9 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридину (0,50 г, 1,9 ммоль) в ДМСО (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали MTBE. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением (*S*)-(1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанола (0,51 г 78% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 339,0.

[00270] Стадия B: Xantphos (0,087 г, 0,15 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,083 г, 0,090 ммоль) и 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат (0,33 г, 1,5 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-(1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанола (0,51 г, 1,5 ммоль) в диоксане (4 мл). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 10 минут и нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через бумагу GF/F и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали с использованием 20-80% EtOAc/гексан, в качестве элюента, с получением 2-этилгексил 3-((3-хлор-2-((*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4 ил)тио)пропаноата (0,52 г, 80% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 429,2.

[00271] Стадия C: Натрия этанолат (0,39 г, 1,2 ммоль) добавляли к раствору 2-этилгексил 3-((3-хлор-2-((*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,52 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали MTBE с получением натрия (*S*)-3-хлор-2-(3 (гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиолата (0,10 г, 34% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 245,1.

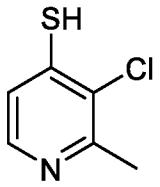
Промежуточное соединение Примера AB



натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил) пиридин-4-тиолат

[00272] Натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера Z, заменяя (*S*)-(-)-3-гидроксипиролидин на (S)-пиролидин-3-илметанол на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 231,1.

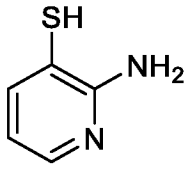
Промежуточное соединение Примера AC



3-хлор-2-метилпиридин-4-тиол

[00273] 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3,4-дихлор-2-метилпиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 159,6.

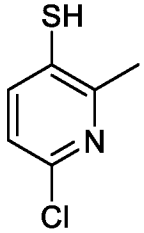
Промежуточное соединение Примера AD



2-аминопиридин-3-тиол

[00274] 2-аминопиридин-3-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-бром-2-пиридинамин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 127,1.

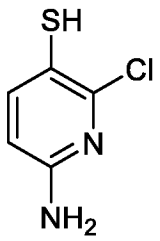
Промежуточное соединение Примера AE



6-хлор-2-метилпиридин-3-тиол

[00275] 6-хлор-2-метилпиридин-3-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-бром-6-хлор-2-метилпиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 160,1.

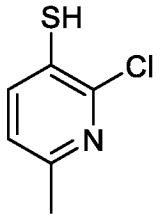
Промежуточное соединение Примера AF



6-амино-2-хлорпиридин-3-тиол

[00276] 6-амино-2-хлорпиридин-3-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 2-амино-5-бром-6-хлорпиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 161,1.

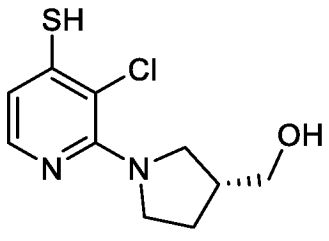
Промежуточное соединение Примера AG



2-хлор-6-метилпиридин-3-тиол

[00277] 2-Хлор-6-метилпиридин-3-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-бром-2-хлор-6-метилпиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 160,1.

Промежуточное соединение Примера AH

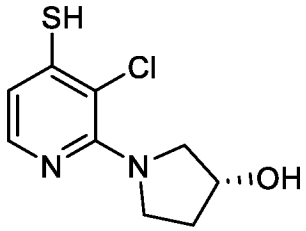


(*R*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол

[00278] (*R*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера E, заменяя (*R*)-3-пирролидин-3-ил-метанол на пирролидин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =

245,1.

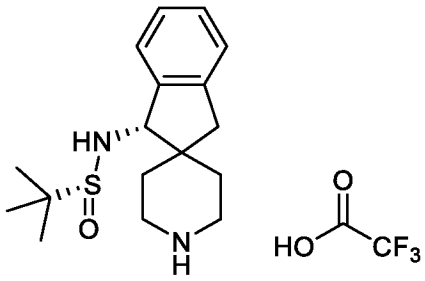
Промежуточное соединение Примера AI



(*R*)-1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил) пирролидин-3-ол

[00279] (*R*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера E, заменяя (*R*)-(+)-3-пиролидинол на пирролидин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 231,1.

Промежуточное соединение Примера AJ



(*R*)-N-((*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат

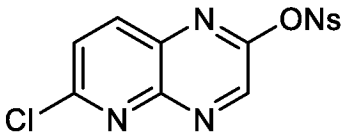
[00280] Стадия A: *трет*-Бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,0 г, 3,32 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,21 г, 10,0 ммоль) загружали в ТГФ (10 мл). Добавляли Ti(OEt) 4 (4,87 мл, 23,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65 °C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали, и добавляли EtOAc, с последующим добавлением воды. Твердые вещества отфильтровывали, и слои разделяли. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовалось на следующей стадии.

[00281] Стадия B: *трет*-Бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,32 г, 3 26 ммоль) загружали в ТГФ (15 мл) и охлаждали до –45 °C. Добавляли $NaBH_4$ (0,19 г, 4,89 ммоль) и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали ДХМ (3 × 25 мл). Экстракты объединяли и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH). Первый пик элюирования

собирали с получением *трет*-бутил (S)-1-(((R)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (500 мг, 1,23 ммоль, 38% выход).

[00282] Стадия C: *трет*-Бутил (S)-1-(((R)трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (500 мг 1,23 ммоль) загружали в ДХМ (1 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли ТФО (1 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 45 минут. Реакционную смесь концентрировали, и материал использовался как есть. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 307,1.

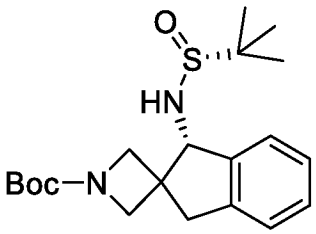
Промежуточное соединение Примера AK



6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил 4-нитробензолсульфонат

[00283] 6-Хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ол (20 г, 110 ммоль) частично растворяли в ДМФ (200 мл), и добавляли триэтиламин (18,4 мл, 132 ммоль). Затем добавляли 4-нитробензолсульфонил хлорид (24,4 г, 110 ммоль). Через 20 минут реакционную смесь выливали в воду (1,5 л), интенсивно перемешивали в течение 15 минут, фильтровали и сушили в вакуумном шкафу с получением 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила 4-нитробензолсульфоната (37,4 г, 102 ммоль, 93% выход) в виде твердого вещества. Масс-спектр: *m/z* = 367,0 (M^+H).

Промежуточное соединение Примера AL



трет-бутил (*R*)-1'-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилат

[00284] Стадия A: *трет*-Бутил 3-цианоазетидин-1-карбоксилат (1 г, 5,49 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и охлаждали до –78 °C. *N*-литиогексаметилдисилазан (6,86 мл, 6,86 ммоль) добавляли к раствору по каплям. Раствор 1-(бромметил)-2-иодбензола (1,79 г, 6,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к смеси через шприц в атмосфере азота. Через 3 часа, реакцию гасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 80 г силикагелевой колонки

и EtOAc/гексаны 10-70%, как система растворителей, давала *трет*-бутил 3-циано-3-(2-йодбензил)азетидин-1-карбоксилат (1,7 г, 4,27 ммоль, 78% выход) в виде масла. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =399,1.

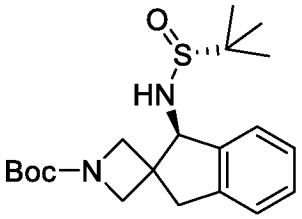
[00285] Стадия B: *трет*-Бутил 3-циано-3-(2-йодбензил)азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,0 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) и раствор охлаждали до –78 °C. Раствор н-бутиллития (1,9 мл, 4,8 ммоль) в гексане добавляли к реакционной смеси в атмосфере азота по каплям в течение 10 минут. Реакционную смесь выдерживали при –78 °C в течение 2 часов, доводили до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Продукт экстрагировали EtOAc, и органический слой сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 40 г силикагелевой колонки (EtOAc / гексаны 10-60%), с получением *трет*-бутил 1'-оксо-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилата (0,73 г, 2,7 ммоль, 66% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =274,1.

[00286] Стадия C: *трет*-бутил 1'-оксо-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилат (0,72 г, 2,63 ммоль) суспендировали в тетраоксититане (2,50 мл, 18,4 ммоль), и к смеси добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,958 г, 7,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане до 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл). Насыщенный солевой раствор (50 мл) добавляли к смеси, и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Твердое вещество, которое образовалось, фильтровали через слой Целит®, и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали один раз EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали с получением остатка. Полученный в результате остаток чистили с использованием 40 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны 20-80%) с получением *трет*-бутил (R,E)-1'-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилата (0,82 г, 2,18 ммоль, 83% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =377,2.

[00287] Стадия D: *трет*-Бутил (*R*,*E*)-1'-((*трет*-бутилсульфинил)имино)1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилат (0,10 г , 0,27 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и охлаждали до –78 °C. $NaBH_4$ (0,030 г, 0,80 ммоль) добавляли порциями к смеси, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны смесь 10-80%), собирая 1-ый пик с получением *трет*-бутил (*R*)-1'-

(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилата (0,032 г, 0,085 ммоль, 32% выход), и 2-ой пик с получением *трет*-бутил (*S*)-1'-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилата (0,025 г, 0,066 ммоль, 25% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 =379,2.

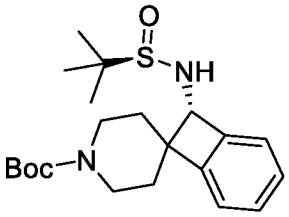
Промежуточное соединение Примера AM



трет-бутил (*S*)-1'-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилат

[00288] Данное соединение получали с использованием процедуры, подобной той, что есть описанной для промежуточного соединения Примера AL, собирая второй пик элюирования на стадии D. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =379,2.

Промежуточное соединение Примера AN



трет-бутил (S)-8-(((R)*трет*-бутилсульфинил)амино)спиро[бицикло[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]-1,3,5-триен-1'-карбоксилат

[00289] Стадия A: 2-(2-йодфенил)ацетонитрил (1,3 мл, 10 ммоль) растворяли в ДМФ (20 мл) и раствор охлаждали до 0 °C. 60% суспензию NaH (1,0 г, 26 ммоль) в минеральном масле добавляли к раствору порциями, и смесь нагревали при 60 °C в течение 1,5 часов. *трет*-Бутил бис(2-хлорэтил)карбамата (3,0 г, 12 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный солевой раствор (25 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали с получением остатка, который чистили с использованием флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 5-70%). Второй пик элюирования собирали с получением *трет*-бутил 4-(2-йодфенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,9 ммоль, 48% выход) в виде масла. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =413.

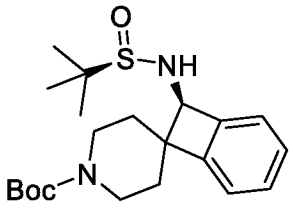
[00290] Стадия B: 1M раствор диизобутилалюмогидрида ("DIBAL-H"; 2,4 мл,

2,4 ммоль) в ДХМ добавляли к охлажденному до –78 °С раствора трет-бутил 4-циано-4 (2-йодфенил) пиперидин 1-карбоксилат (0,9 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 ° С, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительный DIBAL-H, и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. Реакцию гасили 2М раствором HCl, и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили и выпаривали с получением остатка, который чистили с использованием 40 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны 5-60%) с получением *трет*-бутил 4-формил-4-(2-йодфенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,84 ммоль, 39% выход) *m/z* (esi/APCI) M^+1 =416,0.

[00291] Стадия C: *трет*-бутил 4-формил-4 (2-йодфенил) пиперидин-1-карбоксилат (0,088 г, 0,21 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл) и к смеси добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,027 г, 0,22 ммоль) и тетраоксититан (0,058 мл, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Добавляли насыщенный солевой раствор (10 мл), и смесь интенсивно перемешивали в течение 5 минут. EtOAc (10 мл) добавляли к смеси, и осадок, который образовался, удаляли фильтрованием. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колонки (12 г) (EtOAc/гексаны 0-60%) с получением *трет*-бутил (R,Z)-4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино)метил)-4-(2-йодфенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,067 г, 0,13 ммоль, 61,0% выход) в виде масла. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =519,1.

[00292] Стадия D: *трет*-Бутил *(R,Z)*-4-(((*трет*-бутилсульфинил)имино) метил)-4-(2-йодфенил) пиперидин-1-карбоксилат (0,067 г, 0,13 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и охлаждали до –78 °С. 1,4 М раствор втор-бутиллития (0,18 мл, 0,26 ммоль) в циклогексане добавляли к раствору через шприц. Смесь перемешивали при –78 °С в течение 2 часов и тушили насыщенным раствором NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны 10-70%), собирая 1-ший пик с получением *трет*-бутил (*S*)-8-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)спиро[бицикло[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]-1,3,5-триен-1'-карбоксилат (0,021 г, 71%) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =393,1.

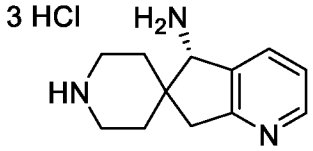
Промежуточное соединение Примера AO



трет-бутил (R)-8-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)спиро[бицикло[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]-1,3,5-триен-1'-карбоксилат

[00293] *трет*Бутил (*R*)-8-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)спиро[бицикла[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]-1,3,5-триен-1'-карбоксилат получали так же, как промежуточное соединение Примера AN, собирая 2-ой пик со стадии D. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =393,1.

Промежуточное соединение Примера AP



(S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин три-HCl соль

[00294] Стадия A: 2-Хлорпиридин (458 мл, 4,84 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (15 мл) и раствор охлаждали до –70 °C на бане ИПС/сухой лед. Лития диизопропиламид ("LDA"; 2,75 мл, 5,50 ммоль) добавляли по каплям к смеси, и реакционную смесь нагревали до –60 °C и перемешивали при такой температуре в течение 1,5 часов. К смеси добавляли *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4,40 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при –60 °C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, сушили, и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 40 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны 10-80%) с получением *трет*-бутил 4-((2-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,06 г, 3,11 ммоль, 71% выход).

[00295] Стадия B: *трет*-Бутил-((2-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,06 г, 3,11 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл), и к раствору добавляли DMP (2,64 г, 6,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час и гасили 10% раствором натрия бисульфита. Органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 10-100%), получая *трет*-бутил 4-(2-хлорникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,31 г, 0,92 ммоль,

29% выход) в виде масла.

[00296] Стадия C: *трет*-Бутил 4-(2-хлорникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (8,13 г, 24,0 ммоль) растворяли в мезитилене (70 мл) в пробирке под давлением. Трициклогексилфосфония тетрафторборат (0,884 г, 2,40 ммоль), диацетоксипаладий (0,269 г, 1,20 ммоль), пивалевую кислоту (0,735 г, 7,20 ммоль) и цезия карбонат (15,6 г, 48,0 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Газообразный азот барботировали в течение 5 минут через реакционную смесь, и пробирку герметизировали и нагревали при 140 °C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь фильтровали через слой Целит® и промывали EtOAc несколько раз. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением остатка. Остаток чистили с использованием 330 г силикагелевой колонки (EtOAc/гекс. 20-80%) с получением *трет*-бутил 5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,23 г, 7,37 ммоль, 31% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =303,1.

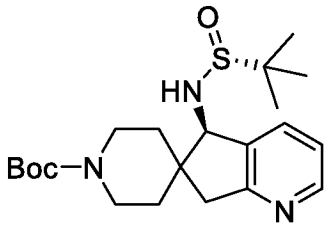
[00297] Стадия D: *трет*-Бутил 5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,23 г, 7,375 ммоль) суспендировали в тетраоксититане (6,98 мл, 51,62 ммоль), и к смеси добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,68 г, 22,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли EtOAc (250 мл), с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (200 мл). Смесь интенсивно перемешивают в течение 10 минут, и затем фильтровали для того, чтобы удалить образовавшийся осадок. EtOAc слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором дважды, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 120 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексан 10-100%). Сбор второго пика элюирования давал *трет*-бутил (*R*,*Z*)-5-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,8 г, 6,90 ммоль, 94 % выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =406,2.

[00298] Стадия E: *трет*-Бутил (*R*,*Z*)-5-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0, 15 г, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) в емкости. Раствор охлаждали до –78 °C, и одной порцией добавляли $LiBH_4$ (0,28 мл, 0,55 ммоль) 2M в ТГФ. Реакционную смесь выдерживали при –78 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl с последующим экстрагированием EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные

органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием колоночной хроматографии с использованием 24 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексан 10-80%), получая *трет*-бутил (*S*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,11 г, 0,27 ммоль, 73% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =408,2.

[00299] Стадия F: *трет*-Бутил (*S*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (3,45 г, 8,46 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), и к полученному добавляли раствор (4 мл) 4М HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Эфир (100 мл) добавляли к смеси, и осадок, который образовался, фильтровали с получением (*S*)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (1,62 г, 7,97 ммоль, 94% выход) в виде твердого вещества три-HCl соль. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =204,1.

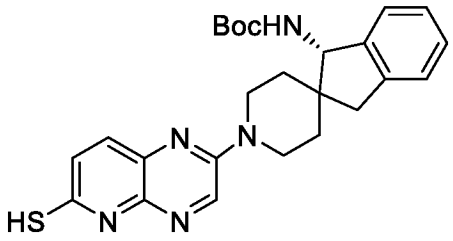
Промежуточное соединение Примера AQ



трет-бутил (*R*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00300] *трет*-Бутил (*R*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения Примера AP, собирали 2-ой пик элюирования на стадии E. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 408,2.

Промежуточное соединение Примера AR



трет бутил (*S*)-(1'-(6-меркаптопиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил) карбамат

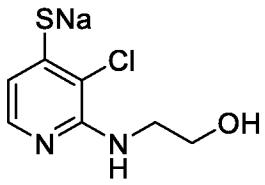
[00301] Стадия A: (*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорид (3 г, 10,9 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (36,3 мл, 10 9 ммоль), и к

смеси добавляли триэтиламин (4,56 мл, 32,7 ммоль). Через 20 минут перемешивания при комнатной температуре, добавляли 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат (3,42 г, 10,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Метил 3-меркаптопропаноат (1,31 г, 10,9 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,245 г, 1,09 ммоль) и xantphos (1,26 г, 2,18 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и азот барботировали через реакционную смесь в течение 2 минут. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение ночи, и охлаждали до комнатной температуры, перемешивали с EtOAc (30 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали, и остаток чистили с использованием силикагелевой колонки (80 г) (MeOH/ДХМ 2-20%) с получением метил (*S*)-3-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пропаноата (1,6 г, 3,56 ммоль, 33% выход) в виде твердого вещества. . *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 450,2.

[00302] Стадия B: Метил (*S*)-3-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пропаноат (1,6 г, 3,6 ммоль) растворяли в ДХМ (25 мл). Триэтиламин ("TEA"; 0,99 мл, 7,1 ммоль), 4-диметиламинопиридин ("DMAP"; 0,043 г, 0,36 ммоль) и BOC-ангидрид (0,91 мл, 3,9 ммоль) добавляли к смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл). Объединенные органические слои сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колонки (80 г) (EtOAc/гексаны 10-80%) с получением метил (*S*)-3-((2-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пропаноата (0,48 г, 0,87 ммоль, 25% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 550,2.

[00303] Стадия C: Метил (*S*)-3-((2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*] пиразин-6-ил)тио)пропаноат (0,48 г, 0,87 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и к раствору медленно добавляли 21% раствор натрия этанолата (0,65 мл, 1,75 ммоль) в этаноле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и тушили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием (40 г) силикагелевой колонки (EtOAc/гексаны 10-100%) с получением трет-бутил (*S*)-(1'-(6-меркаптопиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,321 г, 0,69 ммоль, 79% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =464,2.

Промежуточное соединение Примера AS



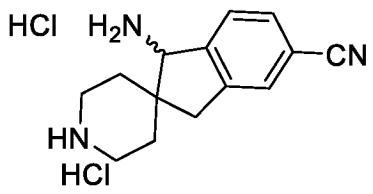
натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолат

[00304] Стадия A: К перемешиваемому раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (1,0 г, 3,89 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 2-аминоетан-1-ол (0,47 мл, 7, 78 ммоль) и перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (40% EtOAc-Hex) с получением 2-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)этан-1-ола (820 мг, 70% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 298,8.

[00305] Стадия B: К перемешиваемому раствору 2-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил) амино)этан-1-ола (500 мг, 1,67 ммоль) и метил 3-меркаптопропаноата (0,2 мл, 1 84 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 3,35 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли xantphos (48 мг, 0,08 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (23 мг, 0,10 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 10 минут. Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане в плотно закрытой пробирке при 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой Целит® и промывали этилацетатом. Растворитель выпаривали, и неочищенное вещество чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (60% EtOAc/гексан) с получением метил 3-((3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (460 мг, 94% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 290,9.

[00306] Стадия C: К перемешиваемому раствору 3-((3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (500 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaOEt (21% масс. в EtOH) (1,5 мл, 2,06 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 30 минут при 0 °C. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт растирали с ДХМ, и твердый осадок фильтровали с получением натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолата (350 мг, 90% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 205,1.

Промежуточное соединение Примера AT



1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрила дигидрохлорид

[00307] Стадия A: К перемешиваемому раствору 5-хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (5,0 г, 30,12 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли NaH (60% масс. В парафине) (3,61 г, 90,36 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. *N*-Бензил-2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амин (8,89 г, 33,13 ммоль) добавляли порциями при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 часов. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (25% EtOAc-гексан) с получением 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (2 г, 20% выход) в виде жидкости. *m/z* (esi) M+1= 325,9.

[00308] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (2,0 г, 6,15 ммоль) в ДХЭ (20 мл) добавляли 1-хлоретилхлорформиат (3,49 г, 24,61 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали, и неочищенную вещество растворяли в MeOH (20 мл) и снова перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она гидрохлорида (1,45 г, неочищенный) в виде вязкой жидкости, которая использовалась на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (esi) M+1 = 236,1.

[00309] Стадия C: К перемешиваемому раствору 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она гидрохлорида (1,45 г, 6,17 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтиламин (3,43 мл, 24,68 ммоль) и Boc ангидрид (2,12 мл, 9,25 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (400 мг, 19% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 336,3.

[00310] Стадия D: К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,4 г, 4,14 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (982,0 мг, 8,35 ммоль) и цинковый порошок (55,0 мг, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь дегазировали аргоном, затем добавляли trixiephos (383,0 мг, 0,41 ммоль) с последующим добавлением $Pd(OAc)_2$ (232,0 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую

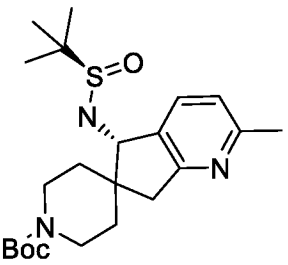
часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, и неочищенную вещество чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 5-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (250 мг, 18% выход) в виде клейкого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 326,3.

[00311] Стадия E: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (500 мг, 1,53 ммоль) в титана (IV) этоксиде (1,62 мл, 7,66 ммоль) добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (204,5 мг, 1,68 ммоль) и перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в EtOAc и насыщенный солевой раствор, перемешивают в течение 15 минут. Твердый осадок отфильтровывали. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением *трет*-бутил 1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 мг, сырого) в виде вязкой жидкости, которая использовалась на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (esi) M+1 = 430,3.

[00312] Стадия G: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430 0 мг, 0,99 ммоль) в MeOH (3 мл) Стадия F: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 0 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (105,8 мг, 2,79 ммоль) при –10 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (40% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430 мг, 71% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 432,1.

[00313] Стадия G: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил) амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430,0 мг, 0,99 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0 °C добавляли 4M HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрила дигидрохлорида (250 мг, 84% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 228,4.

Промежуточное соединение Примера AU



трет-бутил (*S*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00314] Стадия A: Смесь из циклопентан-1,3-диона (20,0 г, 204,08 ммоль), бут-3-ен-2-он (26,78 мл, 306,12 ммоль), молекулярных сит 4Å (100 г) и NH_4OAc (31,42 г, 408,16 ммоль) в толуоле (800 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой Целит®, концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (50% EtOAc/гексан) с получением 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-5-она (6,0 г, 20% выход) в виде жидкости. *m/z* (esi) M+1 = 148,3.

[00315] Стадия B: К перемешиваемому раствору 2-метил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-5-она (5,0 г, 34,01 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли NaH (60 мас. % в парафине) (4,0 г, 102,04 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. N-Бензил-2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амина гидрохлорид (7,31 г, 27,21 ммоль) добавляли порциями при 0 °C и перемешивали в течение дополнительных 16 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и неочищенную вещество чистили с использованием силикагеля (0-15% MeOH в ДХМ) с получением 1'-бензил-2-метилспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7*H*)-она (1,2 г, 11% выход) в виде жидкости. *m/z* (esi) M+1 = 306,9.

[00316] Стадия C: К перемешиваемому раствору 1'-бензил-2-метилспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7*H*)-она (400,0 мг, 1,31 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли аммония формиат (247,14 мг, 3,92 ммоль) с последующим добавлением Pd/C (200 мг), и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-метилспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7*H*)-она, который использовался на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (esi) M+1 = 217,2.

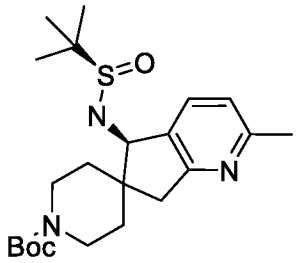
[00317] Стадия D: К перемешиваемому раствору 2-

метилспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7*H*)-она (280,0 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,72 мл, 5,18 ммоль) при 0 °C, с последующим добавлением Boc ангидрида (0,45 мл, 1,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 2-метил-5-оксо-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (200 мг, 48% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 317,2.

[00318] Стадия E: *трет*-Бутил 2-метил-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (400 мг, 1,26 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (460,21 мг, 3,80 ммоль) добавляли к титана (IV) этоксиду (866,20 мг, 3,79 ммоль) при 90 °C и перемешивали при 90 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат и насыщенный солевой раствор. После перемешивания в течение 15 минут, осажденное твердое вещество отфильтровывали, и жидкую часть отделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (*m/z* (esi) M+1), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил (*R,E*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (410 мг, 77% выход) в виде вязкой жидкости. *m/z* (esi) M+1 = 420,2.

[00319] Стадия F: К раствору *трет*-бутил (*R,E*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (410 мг, 0,98 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (185 мг, 4,89 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) и затем препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IG (21,0 × 250 мм), 5мк *н*-Гексан /EtOH/ИПС : 80/20/0,1, 21,0 мл/мин., 20 мин., 276 нм, MeOH) с получением *трет*-бутил (*R*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (40 мг, 10% выход). *m/z* (esi) M+1 = 422,4.

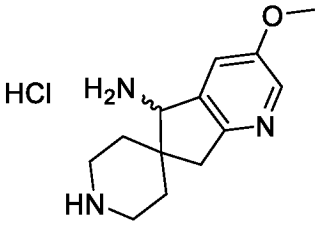
Промежуточное соединение Примера AV



трет-бутил (*R*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00320] *трет*-Бутил (*R*)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера AU, собирая второй пик на стадии F. *m/z* (esi) M+1 = 422,5.

Промежуточное соединение Примера AW



3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина гидрохлорид

[00321] Стадия A: К перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлорпиридин-3-ола (5,0 г, 24,16 ммоль) и K_2CO_3 (5,0 г, 36,25 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли MeI (1,65 мл, 26,58 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с использованием раствора EtOAc/гекс. (0-10% EtOAc/гексан) с получением 3-бром-2-хлор-5-метоксипиридина (3,48 г, 65% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 223,9.

[00322] Стадия B: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,89 г, 17,12 ммоль) в ТГФ (55 мл) по каплям добавляли iPrMgBr (19,76 мл, 1,3M в ТГФ, 25,68 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. 3-Бром-2-хлор-5-метоксипиридин (5,68 г, 25,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили (над Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20%

EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 4-((2-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,157 г, 83% выход) в виде клейкой твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 371,4.

[00323] Стадия C: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-((2-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,97 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (1,89 г, 4,45 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщенным раствором натрия тиосульфата и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали 1н. раствором NaOH, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-метоксиникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (860 мг, 78% выход) в виде масла. *m/z* (esi) M+1 = 369,1.

[00324] Стадия D: К высушенной пламенем герметичной пробирке в атмосфере аргона добавляли трициклогексилфосфония тетрафторборат (145 мг, 0,39 ммоль), палладия (II) ацетат (44 мг, 0,19 ммоль), пивалевую кислоту (121 мг, 1,18 ммоль), цезия карбонат (1,54 г, 4,72 ммоль) и *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-метоксиникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,45 г, 3,94 ммоль) в мезитилене (20 мл). Смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и нагревали при 140 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Целит® и промывали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-10% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил 3-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,84 г, 64% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 333,2.

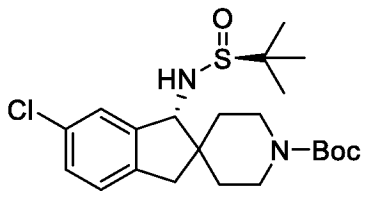
[00325] Стадия E: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (575 мг, 1,73 ммоль) в этоксиде титана (IV) (2,2 мл, 10,38 ммоль), добавляли (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (629 мг, 5,19 ммоль) и перемешивали при 110 °C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, и реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Полученную в результате смесь интенсивно перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем фильтровали через слой Целит®. Фильтрат экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Органическую фазу концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии

(40-50% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил (*R*,*Z*)-5-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в виде полутвердого вещества (0,64 г, 84% выход). *m/z* (esi) M+1 = 437,2.

[00326] Стадия F: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (*R*,*Z*)-5-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (590 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли натрия боргидрид (256 мг, 6,77 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции, температуре реакционной смеси давали подняться до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор NH_4Cl медленно добавляли для того, чтобы погасить реакцию, MeOH выпаривали, и реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-4% MeOH/ДХМ), получая *трет*-бутил 5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0, 58 г, 97% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 437,9.

[00327] Стадия G: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли диоксан-HCl (4M, 12 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенную вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина гидрохлорида (418 мг, 99% выход) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт использовался на следующей стадии без очистки. *m/z* (esi) M+1 = 234,3.

Промежуточное соединение Примера AX



трет-бутил (*R*)-1-((*S*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00328] Стадия A: К перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (2,0 г, 12,05 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (1,45 г, 36,14 ммоль) при 0 °C, и смесь перемешивают в течение 30 минут при 0–5 °C. *N*-бензил-

2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амина гидрохлорид (3,06 г, 13,25 ммоль) добавляли порциями, и смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили насыщенным солевым раствором раствор и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который чистили с использованием силикагелевого (EtOAc/гексан) раствора, получая 1'-бензил-6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-он (1,55 г, 40% выход) в виде масла. *m/z* (esi) M+1 : 325,9.

[00329] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-бензил-6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (1,55 г, 4,78 ммоль) в дихлорэтане ("ДХЭ", 24 мл) добавляли 1-хлоретилхлорформиат (1,55 мл, 14,34 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем ДХЭ выпаривали при пониженном давлении, и добавляли MeOH (24 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. MeOH выпаривали досуха, получая 6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-он (1,13 г, неочищенный продукт) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 : 236,2.

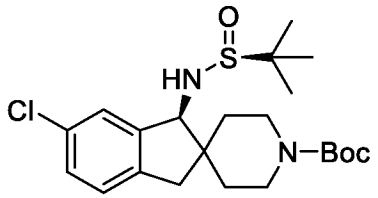
[00330] Стадия C: К перемешиваемому раствору 6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (1,13 г, 4,79 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли TEA (2,66 мл, 19,16 ммоль) с последующим добавлением boc-ангидрида (1,65 мл, 7,19 ммоль) при 0 °C, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали досуха и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 81%, выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 : 336,3.

[00331] Стадия D: Раствор *трет*-бутил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (800 мг, 2,38 ммоль), титана (IV) этоксида (1,99 мл, 9,5 ммоль) и (*R*)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамида (577,5 мг, 4,76 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Соединение экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении получая сырой продукт, который чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (20-25% EtOAc/гексан), получая *трет*-бутил (*R*,*E*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (861 мг, 94% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 : 438,8.

[00332] Стадия E: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (*R*,*E*)-1-((*трет*-

бутилсульфинил)имино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1 г, 2,28 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли натрия боргидрид (43 мг, 11,42 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Насыщенный водный NH_4Cl раствор медленно добавляли для того, чтобы погасить избыток боргидрида, и реакционную смесь разбавляли EtOAc. Полученную в результате смесь интенсивно перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении получая сырой продукт, который чистили с использованием обычной очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IC (20,0 × 250 мм), 5 мкм, гексан/EtOH/$iPrNH_2$ 80/20/0,1, 1,0 мл/мин.) Собирая пик 1 с получением *трет*-бутил (*R*)-1-(((*S*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата 528 мг, 51% выход). *m/z* (esi) M+1 : 441,2.

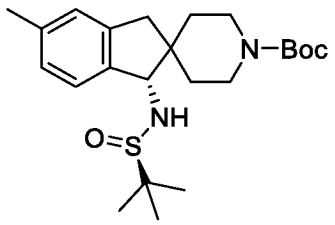
Промежуточное соединение Примера AY



трет-бутил (*S*)-1-(((*S*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00333] Получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера AX, собирая пик 2 на стадии E с получением *трет*-бутил (*S*)-1-(((*S*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. *m/z* (esi) M+1 : 441,2.

Промежуточное соединение Примера AZ



трет-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00334] Стадия A: К перемешиваемому раствору 5-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (4,0 г, 27,39 ммоль) в ДМФ (80 мл) порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,97 г, 82,19 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в

течение 30 минут. *N*-Бензил-2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амина гидрохлорида (8,09 г, 30,13 ммоль) добавляли порциями к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органические части объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (25% EtOAc/гексан) с получением 1'-бензил-5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (4,0 г, 48% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 305,6.

[00335] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-бензил-5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (5,0 г, 16,37 ммоль) в ДХЭ (100 мл) добавляли хлоретилхлорформиат (6,97 г, 49,11 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и добавляли MeOH (100 мл), и перемешивали при 75 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (3,5 г, неочищенный продукт) в виде жидкости, который использовался на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (esi) M+1 = 215,9.

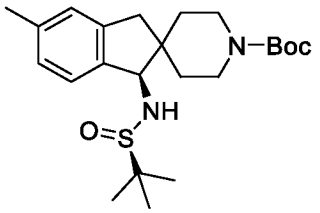
[00336] Стадия C: К перемешиваемому раствору 5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (3,5 г, 16,27 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли триэтиламин (9,07 мл, 65,11 ммоль) при 0 °C. Boc-ангидрид (5,61 мл, 24,42 ммоль) добавляли при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 5-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (520 мг, 68% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 316,2.

[00337] Стадия D: *трет*-Бутил 5-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,9 г, 6,03 ммоль) и (*R*)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,19 г, 18,09 ммоль) добавляли в нагретый (100 °C) этоксиде титана (IV) (4,12 г, 18,09 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение 19 часов. Реакционную смесь выливали в EtOAc и насыщенный солевой раствор, и смесь перемешивают в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали, и жидкую часть отделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с

использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH/ДХМ) с получением *трет*-бутил (*R*,*E*)-1-((*трет*-бутил-сульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,25 г, 49% выход) в виде твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 418,9.

[00338] Стадия E: К раствору при 0 °C трет-бутил (*R*,*E*)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидро-спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 3,10 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли натрия боргидрид (470 мг, 12,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (310 мг, 24% выход) (*m/z* (esi) M-1 = 419,3).

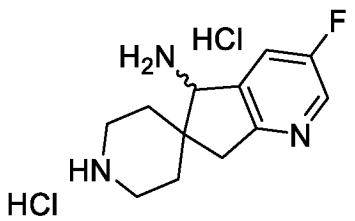
Промежуточное соединение Примера BA



трет-бутил(*R*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00339] *трет*-Бутил (*R*)-1-(((R)*трет*-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера AZ, собирая второй пик на стадии E. (*m/z* (esi) M-1 = 419,3).

Промежуточное соединение Примера BC



3-фтор-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорид

[00340] Стадия A: К перемешиваемому раствору 3-бром-2-хлор-5-фторпиридина (5,0 г, 22,02 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли изопропилмагнию хлорид (1,5 M

в ТГФ) (15 мл) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. *трет*-Бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (9,2 мл, 44,05 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным раствором аммония хлорида и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили, фильтровали, концентрировали и чистили с использованием колоночной хроматографии с получением желаемого *трет*-бутил 4-((2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (7 0 г, 89% выход) в виде светло-желтого клейкого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 359,3.

[00341] Стадия B: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-((2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 6,14 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли DMP (4,7 г, 11,31 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили натрия тиосульфатом (30 мл) и экстрагировали ДХМ. Органическую часть промывали 2M раствором NaOH, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (20% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-фторникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 67% выход) в виде коричневого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 357,2.

[00342] Стадия C: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(2-хлор-5-фторникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (2 г, 5,61 ммоль) в 1,3,5-мезитилени (10 мл) добавляли $PCy_3H.BF_4$ (210 мг, 0,56 ммоль), ^tBuCOOH (172 мг, 1,68 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,74 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали N_2 из баллона в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли $Pd(OAc)_2$ (70 мг, 0,28 ммоль) и снова дегазировали N_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали при 140 °C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждали и чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (50% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 3-фтор-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1 г, 56% выход) в виде коричневого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 321,2.

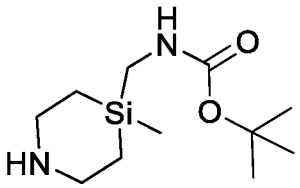
[00343] Стадия D: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-фтор-5-оксо-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1 г, 3,12 ммоль) в $Ti(OEt)_4$ (2,5 мл, 9,37 ммоль) добавляли *R*-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0,8 г, 6,25 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили водой и добавляли избыток этилацетата. Раствор фильтровали через шоттивську воронку, и органический слой отделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (20% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил (*R*,*Z*)-

5-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 424,0.

[00344] Стадия E: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (R,Z)-5-((*трет*-бутилсульфинил) имино)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 2,6 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли $NaBH_4$ (400 мг, 10,4 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили льдом, выпаривали и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил 5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (800 мг, 72% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 426,1.

[00345] Стадия F: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (700 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане) (5 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-фтор-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорида (480 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 222,1.

Промежуточное соединение Примера BD



трет-бутил((4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамат

[00346] Стадия A: В 500 мл двугорбую колбу, содержащую раствор винилмагнию бромид (1,0M в ТГФ) (107 мл, 107 ммоль)в ТГФ (50 мл) при 0 °C, медленно добавляли дихлор (хлорметил) (метил) силан (5 г, 30,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь медленно гасили избыточным количеством насыщенного водного раствора аммония хлорида, и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), и объединенный органический слой сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении получая (хлорметил)(метил)дивинилсилан

(2,6 г неочищенного продукта) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00347] Стадия B: Суспензию с (хлорметил)(метил)дивинилсилана (2) (2,5 г, 17,48 ммоль), калия фталимиду (3,5 г, 19,2 моль) и калия йодида (0,29 г, 1 74 ммоль) в ДМФ (15 мл) нагревали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь медленно гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), и объединенный органический слой сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который чистили с использованием нормальной силикагелевой колоночной хроматографии (элюировали 5-8% этилацетат в гексане) с получением 2-((метилдивинилсилил)метил) изоиндолин-1,3-диона в виде светло-желтого масла (2,0 г, 25%, во 2 стадии).

[00348] Стадия C: Раствор 9-BBN (0,5M в ТГФ) (54,6 мл, 27,3 ммоль) и 2-((метилдивинилсилил)метил)изоиндолин-1,3-диона (2 г, 7,81 ммоль) в ТГФ (1 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь последовательно обрабатывали H_2O (2 мл) и затем водным раствором NaOH (3M) (6 мл) при к.т. Водный раствор H_2O_2 (30%) (6 мл) добавляли по каплям в пределах 15 минут при 0 °C, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, органический слой отделяли, и водный слой промывали ДХМ. Органический слой затем сушили над безводным натрия сульфатом и выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием нормальной силикагелевой колоночной хроматографии (элюировали 75-80% этилацетатом в гексане) с получением 2-((бис(2-гидроксиэтил)(метил)силил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (240 мг, 11%).

[00349] Стадия D: метансульфонилхлорид (0,4 мл, 5,98 ммоль) и TEA (1,37 мл, 9,52 ммоль) последовательно добавляли одной порцией при –20 °C до перемешиваемого раствора 2-((бис(2-гидроксиэтил)(метил)силил)метил)изоиндолин-1,3-диона (800 мг, 2,72 ммоль) в ДХМ (500 мл), и смесь перемешивали при –20 °C в течение 3 часов. Аллиламин (избыток) добавляли одной порцией при –20 °C к смеси, и затем нагревали до 20 °C, и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Растворитель и избыток аллиламина удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении, с последующим последовательным добавлением этилацетата и насыщенного раствора $NaHCO_3$ 20 °C. Органичний слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические экстракты сушили над безводным натрия сульфатом, и выпаривали при пониженном

давлении, получая сырой продукт, (122 мг, 14%, во 2 стадии).

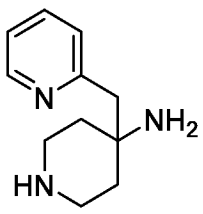
[00350] Стадия E: Смесь из 2-((1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (450 мг, 1,43 ммоль) и метилгидразина (40% водн. раств.) (0,12 мл, 2,15 ммоль) в EtOH-ТГФ (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Этилацетат выпаривали в вакууме, к реакционной смеси добавляли ДХМ и фильтровали. Твердую часть удаляли фильтрованием, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении, получая (1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метанамин (7) (255 мг, сырой продукт) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия F: *трет*-бутил((1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамат

[00351] К перемешиваемому раствору (1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метанамина (7) (170 мг, 0,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,33 мл , 1,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. После израсходования исходного материала добавляли воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органические слои сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который чистили с использованием нормальной силикагелевой колоночной хроматографии (элюировали 2% метанолом в ДХМ) с получением *трет*-бутил ((1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата в виде светло-желтого масла (130 мг 2 стадии, 32%).

[00352] Стадия G: К раствору *трет*-бутил ((1-аллил-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (165 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли 1,3-диметилбарбитуровую кислоту (198,3мг, 0,70ммоль) с последующим добавлением $(PPh_3)_4Pd$ (73,1 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь затем продували N_2 и нагревали на масляной бане при 40 °C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении получая сырой продукт, который чистили с использованием амино-силикагелевой колоночной хроматографии (элюировали 3% метанол в ДХМ) с получением *трет*-бутил ((4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (91 мг, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества.

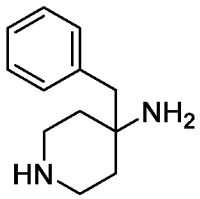
Промежуточное соединение Примера BE



4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амин

[00353] 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-амин получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера R, заменяя *трет*-бутил 4-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат на *трет*-бутил 4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-карбоксилат на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 192,2.

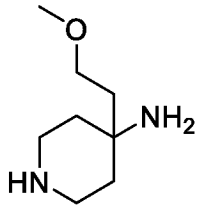
Промежуточное соединение Примера BF



4-бензилпиперидин-4-амин

[00354] 4-бензилпиперидин-4-амин получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера R, заменяя *трет*-бутил 4-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат на *трет*-бутил 4-амино-4-бензилпиперидин-1-карбоксилат на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 191,1.

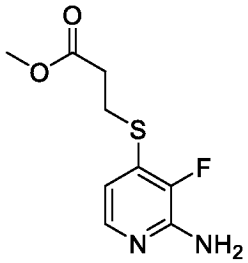
Промежуточное соединение Примера BG



4-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-амин

[00355] 4-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-амин получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера R, заменяя *трет*-бутил 4-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат на *трет*-бутил 4-амино-4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 159,2.

Промежуточное соединение Примера BH

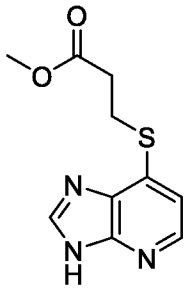


метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00356] 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин (1,1 г, 4,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл, 4,4 ммоль). 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,26 г, 0,45 ммоль) и метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноат (0, 95 г, 4,1 ммоль)

добавляли к реакционному раствору. Реакционную смесь загружали в атмосфере азота. Добавляли *N*,*N*-диизопропилэтиламин (1,5 мл, 8,9 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 100 °C. Неочищенную вещество чистили с использованием силикагеля (EtOAc: гексан 0-100%) с получением метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,95 г, 92% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 231,1.

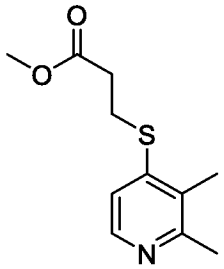
Промежуточное соединение Примера BI



метил 3-((3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ил)тио)пропаноат

[00357] Метил 3-((3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BH, заменяя 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин на 7-бром-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 238,1.

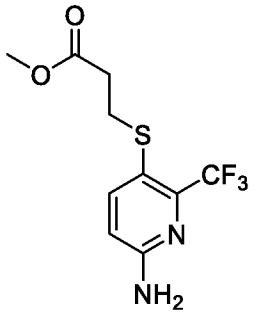
Промежуточное соединение Примера BJ



метил 3 - ((2,3-диметилпиридин-4-ил) тио) пропаноат

[00358] Метил 3-((2,3-диметилпиридин-4-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BH, заменяя 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин на 4-бром-2,3-диметилпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 226,1.

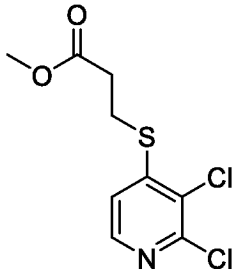
Промежуточное соединение Примера BK



метил 3 - ((6-амино-2- (трифторметил) пиридин-3-ил) тио) пропаноат

[00359] Метил 3-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BH, заменяя 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин на 5-бром-6-трифторметилпиридин-2-иламин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 281.

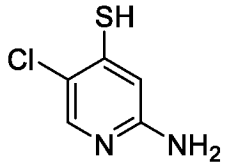
Промежуточное соединение Примера BL



метил 3-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00360] Метил 3-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BH, заменяя 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин на 2,3-дихлор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 281.

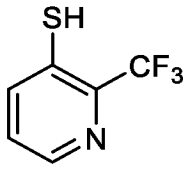
Промежуточное соединение Примера BM



2-амино-5-хлорпиридин-4-тиол

[00361] 2-амино-5-хлорпиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на 4-бром-5-хлорпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 161.

Промежуточное соединение Примера BN

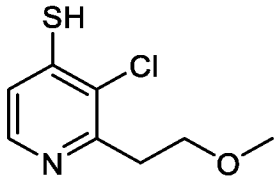


2-(трифторметил) пиридин-3-тиол

[00362] Стадия A: К раствору 3-бром-2-(трифторметил)-пиридина (0,25 г, 1,11 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,012 г, 0,055 ммоль) и Xantphos (0,064 г, 0,11 ммоль) в диоксане (3,69 мл, 1,11 ммоль) в атмосфере газообразного Ar добавляли 2-этилгексиловий эфир 3-меркаптопропионовой кислоты (0,13 мл, 1,22 ммоль) и основанние Хунига (0,39 мл, 2,21 ммоль). Реакционную смесь дополнительно барботировали аргоном в течение 10 минут, и затем нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный метил 3-((2-(трифторметил) пиридин-3-ил) тио) пропаноат (0,29 г, 1,11 ммоль, 99% выход) использовался без очистки. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 266,1.

[00363] Стадия B: 21% масс. / масс. раствор NaOEt (0,46 мл, 1,22 ммоль) в ТГФ добавляли к раствору метил 3-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пропаноата (0,29 г, 1,11 ммоль) в ТГФ (5,54 мл, 1,11 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли ДХМ (20 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем добавляли воду (25 мл). Водную фазу доводили до ~ pH 6 1н. HCl, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-(трифторметил) пиридин-3-тиола (0,043 г, 0,24 ммоль, 22% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 180.

Промежуточное соединение Примера BO



3-хлор-2- (2-метоксиэтил) пиридин-4-тиол

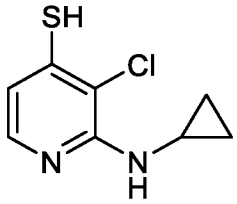
[00364] Стадия A: Смесь из 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (0,26 г, 1,01 ммоль) и 2-метоксиетан-1-амина (0,11 мл, 2,02 ммоль) в ДМСО (2,02 мл, 1,01 ммоль) нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь добавляли к воде (20 мл) и затем экстрагировали органические экстракты водной фазы EtOAc (3 × 15 мл). Органические

фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате сырой 3-хлор-4-йод-*N*- (2-метоксиэтил) пиридин-2-амин (0,31 г, 0,98 ммоль, 97% выход), который использовался как есть на следующей стадии. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 313.

[00365] Стадия B: К смеси 3-хлор-4-йод-*N* (2-метоксиэтил) пиридин-2-амина (0,31 г, 0,98 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,011 г, 0,049 ммоль) и Xantphos (0,057 г, 0,098 ммоль) в диоксане (3,26 мл, 0,98 ммоль) в атмосфере газообразного Ar добавляли 2-етилгексиловий эфир 3-меркаптопропионовой кислоты (0,12 мл, 1,08 ммоль) и основу Хунига (0,34 мл, 1,96 ммоль). Реакционную смесь дополнительно барботировали аргоном в течение 10 минут и затем нагревали до 100 °C в течение ночи. Смесь охлаждали, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Неочищенный метил 3-((3-хлор-2-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (0,30 г, 0,98 ммоль, 99% выход) использовался без очистки. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 305,1.

[00366] Стадия C: 21% масс./масс. раствор NaOEt (0,40 мл, 1,08 ммоль) в ТГФ добавляли к метил 3-((3-хлор-2-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,30 г, 0,98 ммоль) в ТГФ (4,89 мл, 0,98 ммоль) и перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли ДХМ (20 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и добавляли воду (25 мл). Водную фазу доводили до ~ pH 6 1н. HCl, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого 3-хлор-2-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-тиола (0,11 г, 0,49 ммоль, 50% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 219,1.

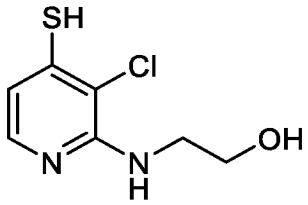
Промежуточное соединение Примера BP



3-хлор-2- (циклопропиламино) пиридин-4-тиол

[00367] 3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BO, заменяя 4-бром-3-хлор-2-фтор-пиридин и циклопропанамин на 3-хлор-2-фтор-4йодпиридин и 2-метоксиетан-1-амин, соответственно, на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 201,1.

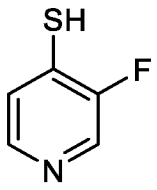
Промежуточное соединение Примера BQ



2-((3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)амино)этан-1-ол

[00368] 2-((3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)амино)этан-1-ол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BO, заменяя 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин на 2-метоксиэтан-1-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 205,1.

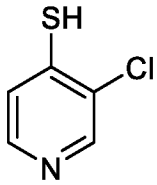
Промежуточное соединение Примера BR



3-фторпиридин-4-тиол

[00369] 3-фторпиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-бром-3-фторпиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A и на стадии B, материал чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 0 до 50% EtOAc в гексане. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 130,1.

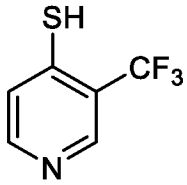
Промежуточное соединение Примера BS



3-хлорпиридин-4-тиол

[00370] 3-хлорпиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 146,1.

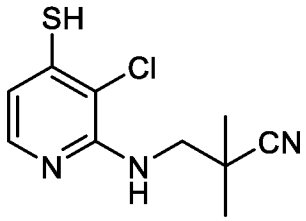
Промежуточное соединение Примера BT



3 (трифторметил)пиридин-4-тиол

[00371] 3-(трифторметил)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-бром-3-(трифторметил)пиридин гидробромид на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1= 180.

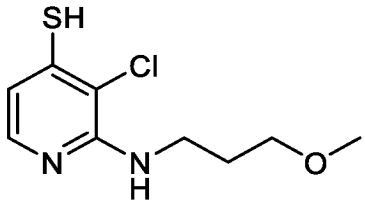
Промежуточное соединение Примера BU



3-((3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил

[00372] 3-((3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BO, заменяя 3-амино-2,2-диметилпропаннитрил на 2-метоксиетан-1-амин на стадии A. Кроме того, на стадии A, продукт отбивался из воды, и фильтровали его вместо осуществления водной обработки. На стадии C, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 10 до 100% EtOAc в гексане. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 242,1.

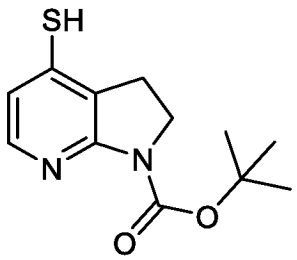
Промежуточное соединение Примера BV



3-хлор-2-((3-метоксипропил)амино)пиридин-4-тиол

[00373] 3-хлор-2-((3-метоксипропил)амино)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BO, заменяя 3-метоксипропан-1-амин на 2-метоксиетан-1-амин на стадии A и на стадии C, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии применяя градиент от 1 до 15% MeOH в ДХМ. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 233,1.

Промежуточное соединение Примера BW

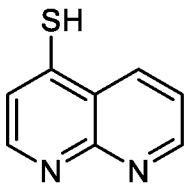


трет-бутил 4-меркапто-2,3-дигидро-1H-пирроло [2,3-*b*] пиридин-1-карбоксилат

[00374] *трет*-Бутил 4-меркапто-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя *трет*-бутиловый эфир 4-бром-2,3-дигидро-пирроло[2,3-*b*]пиридин-

1-карбоновой кислоты на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 253,1.

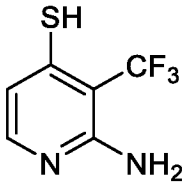
Промежуточное соединение Примера BX



1,8-нафтиридине-4-тиол

[00375] 1,8-нафтиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-бром-[1,8]нафтиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 163.

Промежуточное соединение Примера BY



2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-тиол

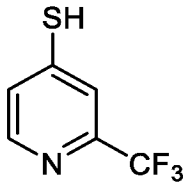
[00376] 2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-йод-3-(трифторметил)-2-пиридинамин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 195.

Промежуточное соединение Примера BZ

1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол

[00377] 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-йод-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин на 3-хлор-2-фтор 4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 151.

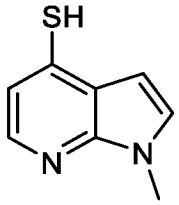
Промежуточное соединение Примера CA



2-(трифторметил)пиридин-4-тиол

[00378] 2-(трифторметил)пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-бром-2-трифторметилпиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 180.

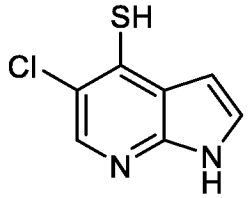
Промежуточное соединение Примера CB



1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол

[00379] 1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-йод-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 165.

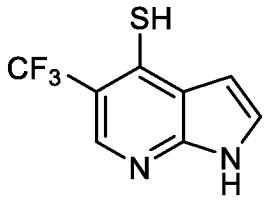
Промежуточное соединение Примера CD



5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол

[00380] 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера AL, заменяя 5-хлор-4-йод-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. Кроме того, на стадии A, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 10 до 100% EtOAc в гексане, и на стадии B, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии применяя градиент от 1 до 20% MeOH в ДХМ с модификатором 2% NH4OH. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 185.

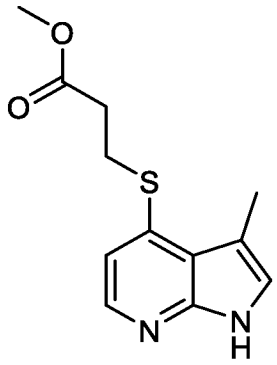
Промежуточное соединение Примера CE



5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол

[00381] 5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера BN, заменяя 4-хлор-5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин на 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин на стадии A. Кроме того, на стадии A, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 10 до 100% EtOAc в гексане, и на стадии B, продукт чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 1 до 20% MeOH в ДХМ с модификатором 2% NH_4OH. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 219.

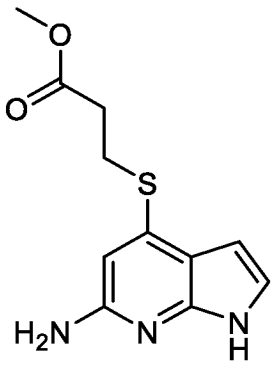
Промежуточное соединение Примера CF



метил 3-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00382] К смеси из 4-хлор-3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,20 г, 1,20 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,013 г, 0,060 ммоль) и Xantphos (0,069 г, 0,12 ммоль) в диоксане (3,0 мл, 1,200 ммоль) в атмосфере газообразного Ar добавляли метил 3-меркаптопропаноат (0,15 мл, 1,32 ммоль) и основу Хунига (0,42 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150 °C в атмосфере аргона в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Добавляли 3-меркаптопропаноат (0,15 мл, 1,32 ммоль) и нагревали до 200 °C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, и разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 0 до 10% MeOH в EtOAc. Материал растирали с ДХМ с получением метил 3-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0, 042 г, 0,17 ммоль, 14% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 251,1.

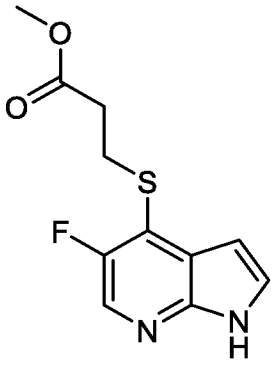
Промежуточное соединение Примера CG



метил 3-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00383] К смеси 4-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-амина (0,25 г, 1,18 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,013 г, 0,059 ммоль) и Xantphos (0,068 г, 0,12 ммоль) в диоксане (2,95 мл, 1,18 ммоль) в атмосфере газообразного Ar добавляли 2-етилгексиловий эфир 3-меркаптопропионовои кислоты (0,14 мл, 1,30 ммоль) и основу Хунига (0, 41 мл, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150 °C в атмосфере аргона в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии, применяя градиент от 0 до 20% MeOH в EtOAc с получением метил 3-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,11 г, 0,42 ммоль, 35% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 252,1.

Промежуточное соединение Примера CH

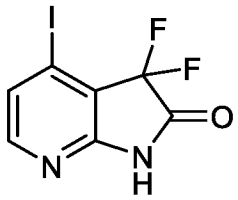


метил 3- ((5-фтор-1*H*-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00384] К смеси с 5-фтор-4-йод-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,25 г, 0,95 ммоль), Pd (OAc) 2 (0,011 г, 0,048 ммоль) и Xantphos (0,055 г, 0,095 ммоль) в диоксане (3,18 мл, 0,95 ммоль) в атмосфере газообразного Ar добавляли 2-етилгексиловий эфир 3-меркаптопропионовой кислоты (0,11 мл, 1,05 ммоль) и основу Хунига (0,33 мл, 1,91 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат

концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии применяя градиент от 0 до 20% MeOH в EtOAc с получением метил 3-((5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,12 г, 0,47 ммоль, 49% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 255,1.

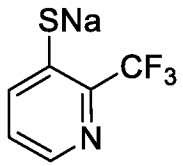
Промежуточное соединение Примера CI



3,3-дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он

[00385] К раствору 2-амино-4-йодпиридина (2,50 г, 11,36 ммоль), этил бромдифторацетат (3,64 мл, 28,41 ммоль) и бис(циклопентадиенил)железа (0,22 г, 1,14 ммоль) в ДМСО (21,85 мл, 11,36 ммоль) при перемешивании добавляли 35% водный раствор пероксида водорода (2,52 мл, 85,22 ммоль) при –5 °C. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 22 часов. Смесь выливали в воду (100 мл), и органические экстракты экстрагировали из водной фазы (3 × 50мл). После того, как объединяли, органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (3 × 50мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Коричневый остаток чистили с использованием флэш-хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гексане с получением 3,3-дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (0,93 г, 3,13 ммоль, 27% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 296,9.

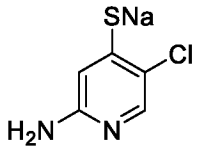
Промежуточное соединение Примера CJ



натрия 2-(трифторметил)пиридин-3-тиолат

[00386] Стадия A. Натрия этоксид (0,32 мл, 0,85 ммоль) добавляли к метил 3-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пропаноата (255 мг, 0,77 ммоль) (Промежуточная соединение Примера AL Стадия A) в ТГФ (3,8 мл), и данную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выпаривали в вакууме с получением сырого натрия 2-(трифторметил)пиридин-3-тиолата (258 мг, 0,898 ммоль, 117% выход), который использовался как есть.

Промежуточное соединение Примера CK

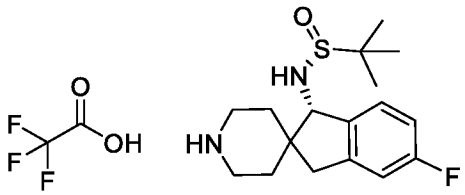


натрия 2-амино-5-хлорпиридин-4-тиолат

[00387] Стадия A: 2-этилгексил 3-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера N, стадии A с использованием 4-бром-5-хлорпиридин-2-амина вместо 3-хлор-4-йод-2-метилпиридина. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 345,2.

[00388] Стадия B: К раствору 2-этилгексил 3-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,58 г, 1,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли натрия этанолат (0, 54 г, 1,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и твердые вещества растирали с 15% MeOH/MTBE (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением натрия 2-амино-5-хлорпиридин-4-тиолата. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 161,1.

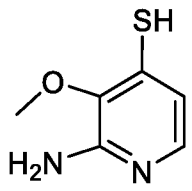
Промежуточное соединение Примера CL



(*R*)-*N*-((*S*)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид-2,2,2-трифторацетат

[00389] (*R*)-*N*-((*S*)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид-2,2,2-трифторацетат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера AJ при начальной температуре реакции на стадии B –78 °C. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 325,9.

Промежуточное соединение Примера CM



2-амино-3-метоксипиридин-4-тиол

[00390] 2-амино-3-метоксипиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 4-бром-3-

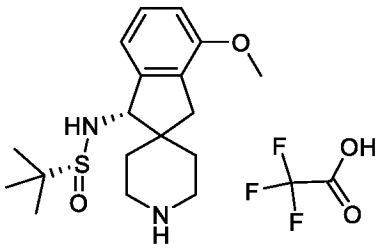
метоксипиридин-2-амин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 157,2.

Промежуточное соединение Примера CN

1*H*-пиразол[3,4-*b*]пиридин-4-тиол

[00391] 1*H*-пиразол[3,4-*b*]пиридин-4-тиол получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера B, заменяя 4-йод-1*H*-пиразол[3,4-*b*]пиридин на 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 152,2.

Промежуточное соединение Примера CO



(*R*)-*N*-((*S*)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид-2,2,2-трифторацетат

[00392] Стадия A: К раствору 4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (1 г, 6,16 ммоль) в ДМФ (12,3 мл) в атмосфере аргона порциями добавляли натрия гидрид, 60% дисперсии в минеральном масле (0,74 г, 18,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. *N*-бензил-2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)этан-1-амин (1,57 г, 6,78 ммоль) добавляли по каплям, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом и концентрировали в вакууме. Концентрат чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением 1'-бензил-4-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-(3*H*)-она (1,51 г, 76% выход).

[00393] Стадия B: Раствор 1'-бензил-4-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (1,51 г, 4,70 ммоль) и ди-трет-бутил-дикарбоната (1,13 г, 5,18 ммоль) в EtOH (23,5 мл) и ТГФ (23,5 мл) продували азотом в течение 5 минут. К данному раствору добавляли палладий (1,25 г, 1,18 ммоль) (Degussa Type, 10 мас.% палладий, 50% H_2O), и сразу закрывали и продували азотом в течение дополнительных 5 минут. Раствор

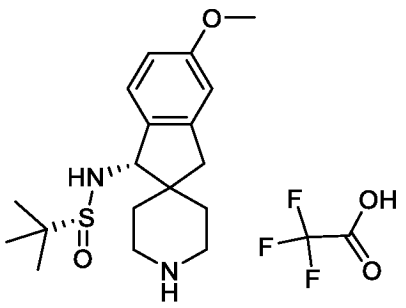
перемешивали в атмосфере H_2, который вводили под давлением из баллона после откачки до вакуума. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением сырого *трет*-бутил 4-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,86 г, 55% выход).

[00394] Стадия C: К раствору *трет*-бутил 4-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (856 мг, 2,58 ммоль) в ТГФ (1, 29 мл) добавляли (*R*)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (939 мг, 7,75 ммоль) и тетраоксититан (4,12 г, 18,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 50 часов при 90 °C. Добавляли EtOAc с последующим добавлением воды. Твердые вещества отфильтровывали и слои разделяли. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, чистили с использованием нормальной фазы (0-100%, EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил (*R*,*Z*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,79 г, 70% выход).

[00395] Стадия D: *трет*-Бутил (*R*,*Z*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0, 79 г, 1,8 ммоль) загружали в ТГФ (15 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли $NaBH_4$ (0,1 г, 2,7 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли, концентрировали и остаток чистили с использованием хроматографии с нормальной фазой (0-5% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH). Первый пик элюирования собирали с получением *трет*-бутил (*S*)-1-(((*R*)трет-бутилсульфинил)амино)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]1'-карбоксилата (0,12 г, 15% выход).

[00396] Стадия E: К раствору *трет*-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (12 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (550 мкл) добавляли ТФО (106 мкл, 1,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и выделяли, как сырой продукт, (*R*)-*N*-((*S*)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат (124 мг, 100% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 337,2.

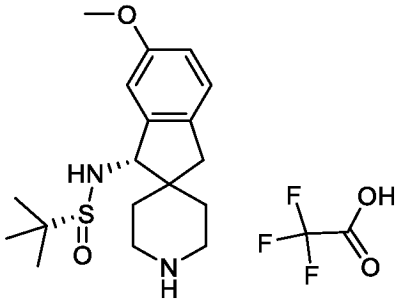
Промежуточное соединение Примера CP



(*R*)-*N*-((*S*)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат

[00397] (*R*)-*N*-((*S*)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера CO, заменяя 6-метокси-1-инданон на 4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 337,2.

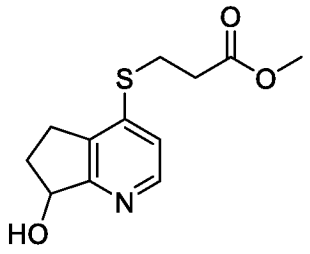
Промежуточное соединение Примера CQ



(*R*)-*N*-((*S*)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат

[00398] (*R*)-*N*-((*S*)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат получали в соответствии с процедурой для промежуточного соединения Примера CO, заменяя 5-метокси-1-инданон на 4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 337,2.

Промежуточное соединение Примера CR

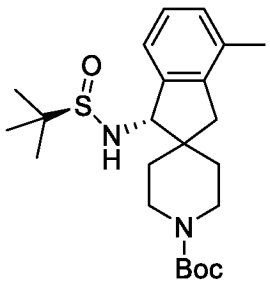


Метил 3-((7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат

[00399] 4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]пиридин-7-ол (500 мг, 2,94 ммоль), Xantphos (85,3 мг, 0,15 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,02 мл, 5,90

ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) в герметично закрытой пробирке, и барботировали азот через нее в течение 3 минут. Добавляли $Pd_2(dba)_3$ (67,5 мг, 0,073 ммоль), с последующим добавлением метил 3-меркаптопропаноата (359 мкл, 3,24 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 130 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит, промывали EtOAc, концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-10% MeOH в EtOAc) с получением метил 3-((7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]пиридин -4-ил)тио)пропаноата (515 мг, 2,03 ммоль, 69% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Масс-спектр: *m/z* = 254,1 (M+H).

Промежуточное соединение Примера CS



трет-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00400] Стадия A: К перемешиваемому раствору 4-метил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (2 г, 13,69 ммоль) в ДМФ (25 мл), добавляли NaH (60%, 0,98 г, 15,06 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 30 минут при повышенной температуре. Добавляли гидрохлоридну соль *N*-бензил-2-хлор-*N*- (2-хлорэтил)этан-1-амина и перемешивали в течение 18 часов при к.т. Реакцию гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием комби-флэш-колонки (элюировали 25% этилацетат в гексане) с получением 1'-бензил-4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (1, 5г, 39%) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 305,8.

[00401] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-бензил-4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-она (1,5 г, 4,91 ммоль) в ДХЭ (10 мл), добавляли 1-хлоретилхлорформиат (1,59 мл, 14,73 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часов. Летучие вещества концентрировали при пониженном давлении, получая сырое коричневое масло. К неочищенного остатка добавляли метанол, и кипятили с обратным холодильником в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь

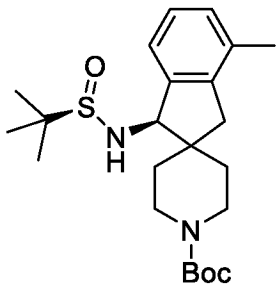
концентрировали при пониженном давлении, получая 4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3*H*)-он как сырой продукт, который использовался на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 215,7.

[00402] Стадия C: К перемешиваемому раствору 4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1 г, сырой продукт) в ДХМ (15 мл), добавляли TEA (3,23 мл, 23 22 ммоль) с последующим добавлением boc-ангидрида (2,13 мл, 9,28 ммоль) и перемешивали в течение 18 часов при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт, который чистили с использованием комби-флэш-колонки (элюировали 10-15% этилацетатом в гексане) с получением *трет*-бутил 4-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,5 г, 66%, 2 стадия) в виде вязкой жидкости.

[00403] Стадия D: К трет-бутил 4-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин] -1'-карбоксилат (1 г, 3,17 ммоль) добавляли Ti (OEt) 4 (8,77 мл, 41,84 ммоль) и нагревали до 90 °C. При повышенной температуре добавляли (R) -2-метил пропан-2-сульфинамид (1,1 г, 9,51 ммоль), и нагревание продолжали при 90 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл), и к нему добавляли водный насыщенный солевой раствор (50 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, и фильтрат промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который чистили с использованием комби-флэш-колонки (элюировали 20% этилацетат в гексане) с получением *трет*-бутил (*R*,*Z*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (800 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 418,8.

[00404] Стадия E: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (*R*,*Z*)-1-((*трет*-бутилсульфинил)имино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 2,62 ммоль) в метаноле (60 мл), добавляли натрия боргидрид (600 мг, 15,76 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH4Cl, и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую часть промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который чистили с использованием комби-флэш-колонки (элюировали 25% этилацетат в гексане) с получением *трет*-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (440 мг, 40%) (*m/z* (esi) M+1 = 421,4) в виде почти белого твердого вещества.

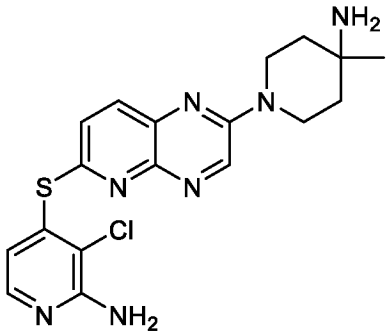
Промежуточное соединение Примера CT



трет-бутил (*R*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

[00405] *трет*-бутил (*R*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат, получали в соответствии с процедуры для промежуточного соединения Примера CS, собирая второй пик. (*m/z* (esi) M+1 = 421,4) в виде почти белого твердого вещества.

Пример 1



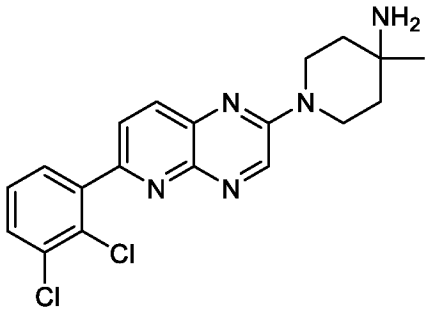
4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00406] Стадия A: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,40 г, 1,3 ммоль) в диметилацетамиде ("DMA"), охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00407] Стадия B: *трет*-Бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,18 г, 0,46 ммоль), калия фосфат (0,30 г, 1,4 ммоль), тетраметилетилендиамин ("TMEDA") (0,042 мл, 0,28 ммоль), 2-амино-3-хлорпиридин-4-

тиол (0,22 г, 1,4 ммоль) и меди (I) йодид (0,026 г, 0,14 ммоль) загружали в диоксан (1,9 мл, 0,47 ммоль). Смесь дегазировали Ar, герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду. Смесь обрабатывали ДХМ и водой. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, и сушили над Na_2SO_4. Данный раствор концентрировали и чистили с использованием силикагеля (ДХМ:MeOH (1-10%) с получением boc-защищенного продукта. Данный материал перемешивали с трифторуксусной кислотой ("ТФО"): ДХМ (1: 1 10 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (5-95% ACN: вода (1% ТФО)) с получением продукта. Данный материал переносили в 10% MeOH в ДХМ и насыщенном $NaHCO_3$. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (0,084 г, 0,21 ммоль, 45% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 8,74 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 7,86 (д, 1H, 5,3 Гц) 7, 49 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,68 (д, 1H, J = 5,3 Гц), 4,92 (ш, 2H), 3,97 (м, 2H), 3, 78 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,58 (м, 2H) *m/z* (esi/APCI) M+1 = 402,1.

Пример 2



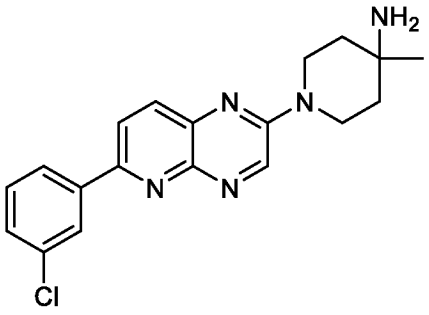
1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00408] Стадия A: *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,20 г, 0,53 ммоль) (Пример 1, стадия A), (2,3-дихлорфенил) Боронов кислоту (0,20 г, 1,1 ммоль) и K_2CO_3 (0,29 г, 2,1 ммоль) загружали в ACN (2 мл), и смесь дегазировали N2. Добавляли аддуктов дихлор [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] палладия (II) дихлорметан (0,84 г, 0,11 ммоль) и реакционную смесь дегазировали и нагревали до 90 °C в течение 18 часов. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли, концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ) с получением *трет*-бутил (1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,22 г, 0,45 ммоль, 85% выход).

[00409] Стадия B: *трет* бутил (1- (6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-b]пиразин-2-

ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,22 г, 0 45 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали ТФО (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (5-95% ацетонитрил ("ACN") в воде с 0,1% ТФО). Фракции, содержащие второй пик элюирования, объединяли, и ACN выпаривали. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната, и смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали, и концентрировали с получением 1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,063 г , 0,16 ммоль, 36% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 9,02 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 7,82 (д, 1H, 8,6 Гц) 7,75 (дд, 1H, J = 8,0, 1,8 Гц), 7,60 (дд, 1H, J = 8,0, 1,8 Гц), 7,50 (м, 1H), 4 , 01 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 1,50 (м, 4H) 1,11 (с, 3H) *m/z* (esi/APCI) M+1 = 390,1.

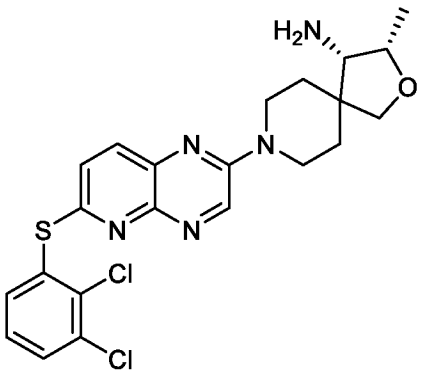
Пример 3



1-(6-(3-хлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00410] 1-(6-(3-хлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 2, стадии AB, собирая первый пик элюирования на стадии B , получая названную соединение. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 390,1.

Пример 4



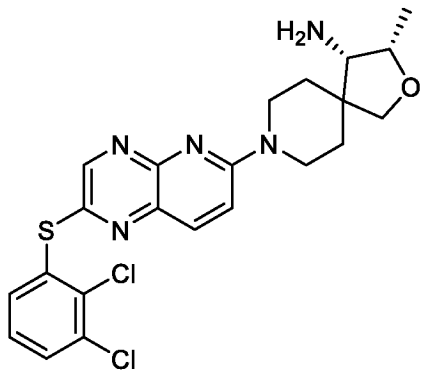
(3*S*,4*S*)-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00411] Стадия A: 2,6-Дихлорпиридо[2,3-*b*]пиразин(0,13г,0,63ммоль),(3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (0,15 г, 0,63 ммоль), и основу

Хунига (0,55 мл, 3,1 ммоль) загружали в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивают в течение одного часа при 0 °C. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc и промывали водой. Экстракты объединяли, концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-10% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,13 г, 0,40 ммоль, 64% выход) в виде 4:1 смеси региоизомеров.

[00412] Стадия B: (3*S*,4*S*)-8-(6-Хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (50 мг, 0,15 ммоль), калия фосфат (95 мг, 0,5 ммоль), TMEDA (14 мл, 0,090 ммоль), 2,3-дихлорбензолтиол (81 мг, 0,45 ммоль) и меди (I) йодид (8,6 мг, 0,045 ммоль) загружали в диоксан (1,5 мл). Смесь дегазировали Ar, герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл) и экстракты объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением смеси региоизомеров. Региоизомеры разделяли с использованием SFC (Chiral Tech. AS-H колонка 1 см × 250 мм, 5мк, 19 мл / мин., 3100 фунт / кв. Дюйм, изократний 25% (80:20:01) MeOH: изопропиловый спирт ("ИПС"): диэтиламин ("DEA")). Сбор второго пика элюирования давало (3*S*,4*S*)-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (30 мг, 0,062 ммоль, 42% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,90 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,75 (дд, 1H, J= 8,0, 1,4 Гц), 7,67 (дд, 1H, J= 7,8, 1,4 Гц), 7,41 (м, 2H), 4,10 (м, 3H), 3,73 (д, 1H, J=8,6 Гц), 3,53 (д, 1H, J=8,6 Гц) 3,45 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 1,80-1,48 (м, 4H), 1,10 (д, 3H, J= 6,5Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 =476,1.

Пример 5

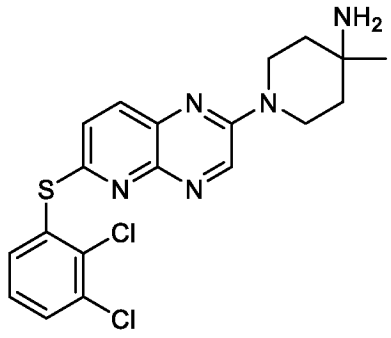


(3*S*,4*S*)-8-(2-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00413] (3*S*,4*S*)-8-(2-((2,3-Дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-3-

метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-аминполучали по Пример 4, собирая первый пик элюирования на стадии B, получая названную соединение. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 476,1.

Пример 6



1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

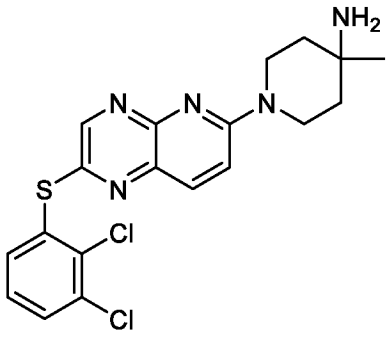
[00414] Стадия A: 2,6-Дихлорпиридо[2,3-*b*]пиразин (0,59 г, 3,0 ммоль), *трет*-бутил 4-метилпиперидин-4-илкарбамат (1,1 г, 5,3 ммоль), и основу Хунига (0,26 мл, 1,5 ммоль) загружали в ДМФ (5 мл), и смесь перемешивают в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли воду, и смесь переносили в воду, экстрагировали EtOAc, и промывали водой. Экстракты объединяли, концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-55% EtOAc в гексане), собирая второй пик элюирования, получая *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,70 г, 1,9 ммоль, 63% выход).

[00415] Стадия B: *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата калия фосфат (0,25 г, 1,2 ммоль), TMEDA (0,036 мл, 0,24 ммоль), 2,3-дихлорбензолтиол (0,21 г, 1,2 ммоль) и меди (I) йодид (0,022 г, 0,12 ммоль) загружали в диоксан (1,5 мл), и смесь дегазировали Ar герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3 X 15 мл) и экстракты объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-50% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,20 г, 0,38 ммоль, 32% выход).

[00416] Стадия C: *трет*-бутил (1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,2 г, 0,38 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), обрабатывали ТФО (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната, и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали, и концентрировали с получением 1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-

b]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,14 г, 0,32 ммоль, 85% выход). ^{1}H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,68 (с, 1H), 7,83 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,62 (дд, 1H, J= 7,8, 1,6 Гц), 7,50 (дд, 1H, J= 8,0, 1,4 Гц), 7,25 (м, 2H), 7,22 (д, 1H, J= 1,8 Гц), 3,92 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,22 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 420,0.

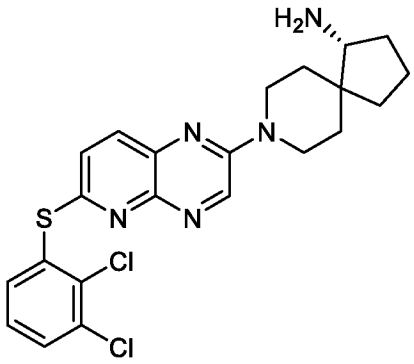
Пример 7



1-(2-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00417] 1-(2-((2,3-Дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-4-метилпиперидин-4-амин получали по Пример 6, собирая первый пик элюирования, *трет*-бутил (1-(2-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата, на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 420, 0.

Пример 8

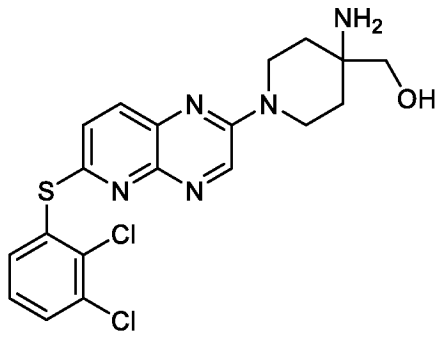


(*R*)-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин

[00418] *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,14 мл, 0,80 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (50 мг, 0,16 ммоль) в диоксане, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (*R*)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина дигидрохлорида (36 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем в течение 2 часов при 60 °C. Добавляли 2,3-дихлортиофенол (57 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100 ° C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-15% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH), получая (*R*)-8-(6-((2,3-

дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (47 мг, 0,10 ммоль, 64% выход). ^{1}H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,62 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,52 (дд, 1H, J= 7,8, 1,6 Гц), 7,49 (дд, 1H, J= 8,0, 1,4 Гц), 7,22 (м, 2H), 7,18 (д, 1H, J= 8,8 Гц), 4,35 (м, 2H), 3,65 (м, 1H), 3,29-2,99 (м, 4H), 2,10 (м, 1H) 1,90 (м, 1H), 1,82-1,50 (м, 6H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 460,1.

Пример 9

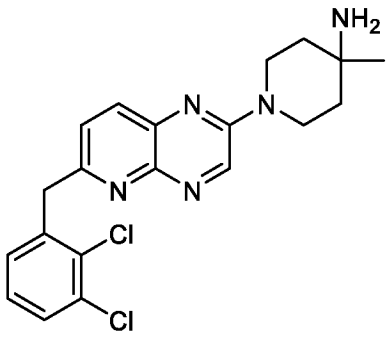


(4-амино-1(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол

[00419] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,43 мл, 2,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,15 г, 0,48 ммоль) в DMA (2 мл), с последующим добавлением (4-аминопиперидин-4-ил)метанола дигидрохлорида (0,11 г, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали (0-15% MeOH в ДХМ с 0,1% NH_4OH, как элюентом) с получением (4-амино-1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4ил)метанола (0,024 г, 0,082 ммоль, 17% выход).

[00420] Стадия B: (4-амино-1- (6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол (0,024 г, 0,082 ммоль), в основе Хунига (0,043 мл, 0, 25 ммоль) и 2,3-дихлорбензолтиол (0,029 г, 0,16 ммоль) загружали в диоксане (1 мл), и смесь нагревали до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (5-20% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH) с получением (4-амино-1(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанола (0,023 г, 0,053 ммоль, 66% выход). ^{1}H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,87 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,74 (дд, 1H, J= 8,2, 1,6 Гц), 7,65 (дд, 1H, J= 7,8, 1,6 Гц), 7,43 (м, 1H), 7,37 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 4,67 (ш, 1H), 4,16 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,16 (м, 3H), 1,55 (м, 2H), 1,35 (м, 2H); *m/z* (esi/APCI) M+1 =436,0.

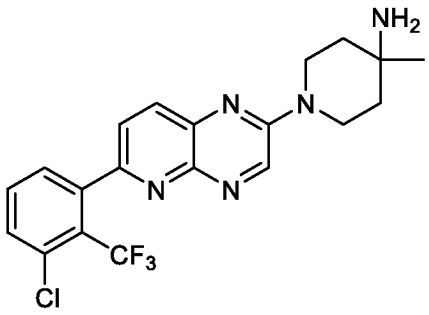
Пример 10



1-(6-(2,3-дихлорбензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00421] *трет*-Бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (75 мг, 0,20 ммоль; Пример 1, стадия A), (2, 3-дихлорбензил) цинка (II) хлорид (1,0 мл, 0,50 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) загружали в ТГФ (1 мл), и смесь дегазировали N_2. Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, и добавляли ТФО (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФО). Продукт переносили в 10% MeOH в ДХМ, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 × 10 мл), органические экстракты объединяли, сушили над натрия сульфатом и фильтровали с получением 1-(6-(2,3-дихлорбензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (8,9 мг, 0,02 ммоль, 11% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 7,88 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,35 (м, 1H) 7,28 (м, 1H), 7,16 (т, 1H, J= 7,8 Гц), 7,49 (с, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 1,68 (м, 2H) 1,58 (м, 2H), 1,25 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 402,1.

Пример 11



1-(6-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

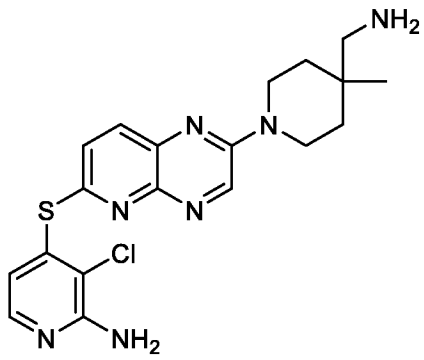
[00422] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,054 г, 0,41 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,13 г,

0, 41 ммоль) в DMA, охлаждали до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,089 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду, и экстрагировали дважды TBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 10-100% EtOAc / гексан, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,16 г, 0,42 ммоль, 100% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,57 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 4,43 (с, 1H), 4,10 (дт, 2H, J=18,4, 4,3 Гц), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,20(ш д, 2H, J=13,3 Гц), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 =378,2.

[00423] Стадия B: 2,2,2-трифторуксусной кислоты (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,16 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и подщелоченной водой. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,072 г, 0,26 ммоль, 61% выход).

[00424] Стадия C: Калия карбонат (0,12 мл, 0,26 ммоль), 3-хлор-2-(трифторметил)фенилбороновую кислоту (0,057 г, 0,25 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,015 г, 0,013 ммоль) добавляли к раствору 1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,035 г, 0,13 ммоль) в диоксане (2 мл) в микроволновой емкости. Мелкодисперсную суспензию барботировали Ar в течение 10 минут, закрывали и нагревали до 100 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали, элюируя EtOAc, с последующим добавлением 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH4OH, как добавкой, с получением 1-(6-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,011 г, 20% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с,1H), 8,00 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 4,02-3,96 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,61-1,55(м, 2H), 1,23 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 =422,2.

Пример 12

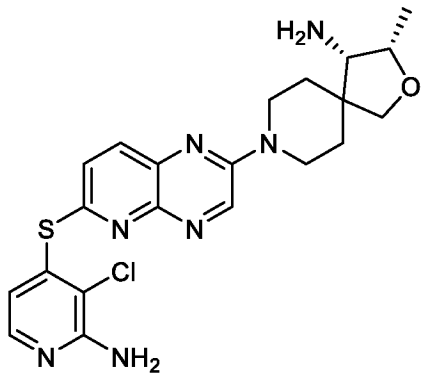


4-((2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00425] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,40 мл, 2,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (0,20 г, 0,64 ммоль) в диоксане, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,15 г, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,20 г, 1,3 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали с использованием 10-100% EtOAc/гексан, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил ((1- (6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,11 г, 33% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 =516,2.

[00426] Стадия B: ТФО (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил ((1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,11 г, 0,21 ммоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал распределяли между EtOAc и 1н. NaOH. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH4OH с получением 4-((2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (0,053 г, 0,13 ммоль, 60% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,83 (д, 1H, J = 5,0 Гц), 7,50 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,67 (д, 1H, J = 5,0 Гц), 4,92 (с, 2H), 4,11 (дт, 2H, J= 13,3, 4,7 Гц), 3,57-3,50 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,64-1,47 (м, 4H), 1,05 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 416,1.

Пример 13

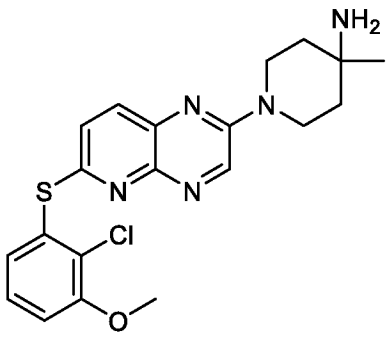


(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00427] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,94 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,47 г, 1,5 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,36 г, 1 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,42 г, 84% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 334,2.

[00428] Стадия B: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,097 мл, 0,54 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,087 г, 0,54 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,090 г, 0,27 ммоль) в диоксане, и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,059 г, 0,13 ммоль, 48% выход). ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 7,90(д, 1H, J=8,6 Гц), 7,84 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,49 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,69 (д, 1H, J=5,0 Гц), 4,95 (с, 2H), 4,22 - 4,16 (м, 1H), 4,14 – 4,04 (м, 2H), 3,83 (д, 1H, J=8,6 Гц), 3,70 (д, 1H, J = 8,9 Гц), 3,65 – 3,59 (м, 1H), 3,55 – 3,48 (м, 1H), 3,05 (д, 1H, J=4,7 Гц), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 3H), 1,24 (д, 3H, J = 6,2 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 458,1.

Пример 14



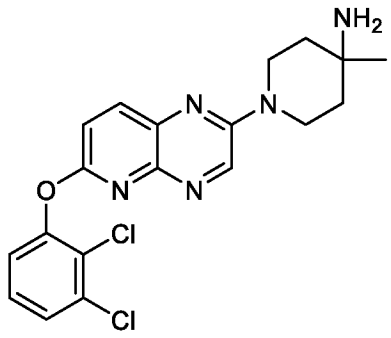
1-(6-((2-хлор-3-метоксифенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00429] Стадия A: *N*-Этил-*N* -изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,40 г, 1,3 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду, и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00430] Стадия B: Основание Хунига (38 мкл, 0,21 ммоль) и 2-хлор-3-метоксибензолтиол (37 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (40 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (1,1 мл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0%-10% ДХМ: MeOH). Желаемые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Концентрат суспендировали в ДХМ, и добавляли ТФО (81 мкл, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ и 1М NaOH, и слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием хроматографии с нормальной фазой с использованием 0% -10% ДХМ:MeOH (2% NH_4OH), в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-((2-хлор-3-метоксифенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (13 мг, 0,032 ммоль, 30% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, 1H, J=9,6 Гц), 7,34-

7,32 (м, 1H), 7,15 (д, 1H, J= 8,7 Гц), 7,00 (д, 1H, J= 8,2 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,80-3,73 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 2H), 1,62-1,58 (м, 2H), 1,24 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 416,1.

Пример 15



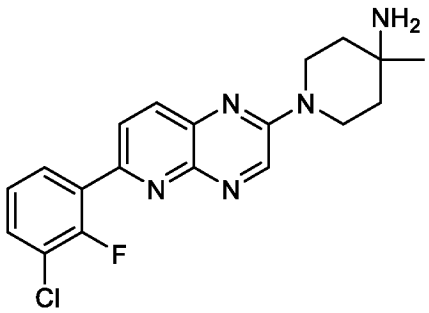
1-(6-(2,3-дихлорфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00431] Стадия A: *N*-Этил-*N* -изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонату (0,40 г, 1,3 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду, и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00432] Стадия B: *N*-Этил-*N* -изопропилпропан-2-амин (38 мкл, 0,21 ммоль), цезия карбонат (69 мг, 0,21 ммоль) и 2,3-дихлорфенол (35 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (40 мг, 0,11 ммоль) в 1,4 диоксане (1,06 мл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 150 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат чистили с использованием преп. ВЭЖХ (Gilson, 5-95% ACN / 0,1% ТФО в воду / 0,1% ТФО). Фракции, содержащие продукт объединяли и распределяли между ДХМ и 1M NaOH, и слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-(2,3-дихлорфеноксы)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (9 мг, 0,022 ммоль, 21% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,57 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,77-3,69 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 2H), 1,22 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 404,1.

Пример 16



1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

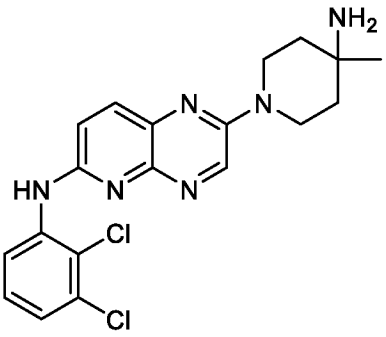
[00433] Стадия A: *N*-Этил-*N* -изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонату (0,40 г, 1,3 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил) карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду, и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00434] Стадия B: K_2CO_3 (0,24 мл, 0,48 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (4- (6-бромпиридо [2,3-*b*] пиразин-2-ил) -1-метилциклогексил) карбамата (40 мг, 0,095 ммоль) и 3-хлор-2-фторфенилбороновой кислоты (33 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (0,95 мкл, 0,095 ммоль). Реакционную смесь дегазировали Ar в течение 10 минут, с последующим добавлением $Pd(Ph_3P)_4$ (11,0 мг, 0,0095 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат чистили с использованием хроматографии с нормальной фазой, элюируя градиентом 0% -100% ДХМ: EtOAc с получением *трет*-бутил (1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (44 мг, 0,092 ммоль, 97% выход).

[00435] Стадия C: *трет*-Бутил (1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (44 мг, 0,092 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,92 мл, 0,092 ммоль) и обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой

(0,11 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между ДХМ и 1М NaOH. Слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали, элюируя градиентом 0% -15% ДХМ: MeOH (2% NH_4OH) с получением 1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (28 мг, 0,074 ммоль, 80% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 8,15 (т, 1H, J = 7,2 Гц), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,47 (т, 1H, J= 7,0 Гц), 7,24 (т, 1H, J= 8,0 Гц), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,63-1,57 (м, 2H), 1,24 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 372,2.

Пример 17



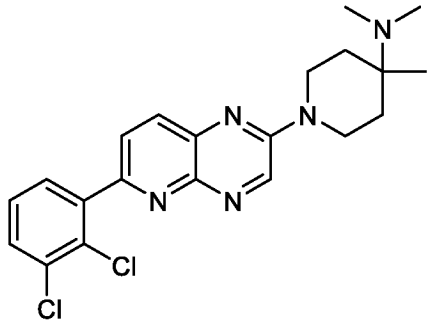
2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-амин

[00436] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,40 г, 1,3 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил) карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00437] Стадия B: Основу Хунига (37 мкл, 0,21 ммоль), 2,3-дихлоранилин (34 мг, 0,21 ммоль), rac-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (13 мг, 0,021 ммоль), и три(дибензилиденацетон)дипаладий (0) (19 мг, 0,021 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4метилпиперидин-4-ил)карбамата (40 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (1,1 мл, 0,11 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь

перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в микроволновом шкафу. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали с использованием 0%-50% ДХМ: EtOAc, в качестве элюента. Их объединяли, концентрировали и растворяли в ДХМ и обрабатывали ТФО (82 мкл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и 1М NaOH, и слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали, элюируя градиентом 0% -15% ДХМ:MeOH (2% NH_4OH), с получением 2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-*N*-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-амина (1,1 мг, 0,0027 ммоль, 3% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (дд, 1H, J=8,4, 1,5 Гц), 8,63 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=8,9 Гц), 7,28 (с, 1H), 7,12 (дд, 2H, J= 8,1, 1,5 Гц), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,78-3,70 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,23 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 403,1.

Пример 18

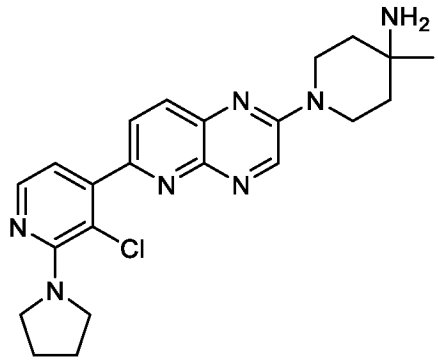


1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*,*N*,4-триметилпиперидин-4-амин

[00438] Формальдегид (0,64 г, 8 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4ил)(метил)карбамата (0,20 г, 0,39 ммоль) в муравьиной кислоте (3,6 г, 80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °C в течение 2 часов герметизировали в микроволновой емкости (конвенциональное нагрева). Реакционную смесь затем нагревали до 80 °C в течение 28 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в воде и воду пидлужнювалы 1н. NaOH. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH с получением 1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*,*N*,4-

триметилпиперидин-4-амина (0,033 г, 20% выход). ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (с,1H), 8,02 (д, 1H, J = 8,6Гц), 7,84 (д, 1H, J = 8,6Гц), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,31 (т, 1H, J =7,8 Гц), 3,94 – 3,88 (м, 2H), 3,83 - 3,75 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,99 – 1,91 (м, 2H), 1,61-1,54 (м, 2H), 0,98 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 416,1.

Пример 19



1-(6-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00439] Стадия A: K_2CO_3 (1,6 мл, 3,2 ммоль) и (3-хлор-2-фторпиридин-4-ил) Боронов кислота является (0,46 г, 2,6 ммоль) добавляли к мелкодисперсной взвеси *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,40 г, 1,1 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь барботировали Ar в течение 15 минут, с последующим добавлением $Pd(Ph_3P)_4$ (0,12 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали с использованием 10-100% EtOAc/гексаны, как элюента, с получением *трет*-бутил (1-(6-(3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,23 г, 46% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 473,2.

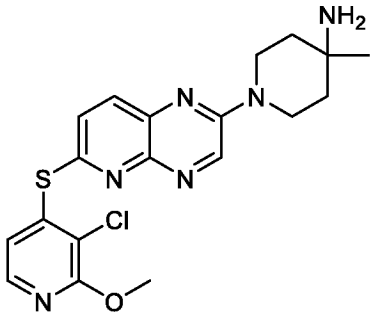
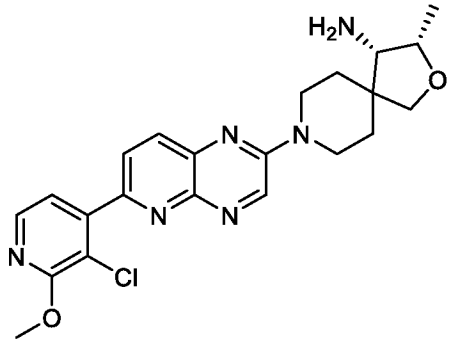
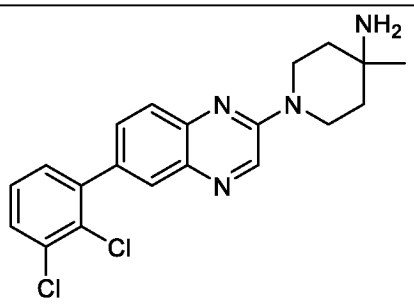
[00440] Стадия B: Пирролидин (0,015 г, 0,21 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,014 г, 0,11 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (1-(6-(3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,025 г, 0,053 ммоль) в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь герметично закрывали в микроволновой емкости и нагревали до 130 °C в течение 2 часов в микроволновом шкафу. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал чистили, применяя колонковую хроматографии с использованием 10-100% EtOAc/гексан, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил (1- (6- (3-хлор-2- (пирролидин-1-ил) пиридин-4-ил) пиридо [2,3-*b*] пиразин-2-ил) -4-метилпиперидин-4-ил) карбамата (0,028 г, 0,053 ммоль, 100% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 524,2.

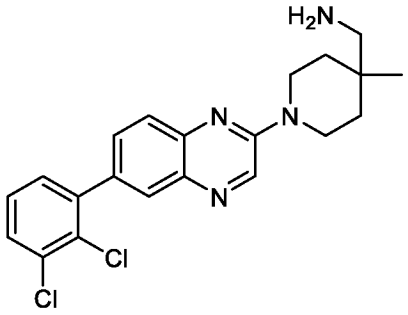
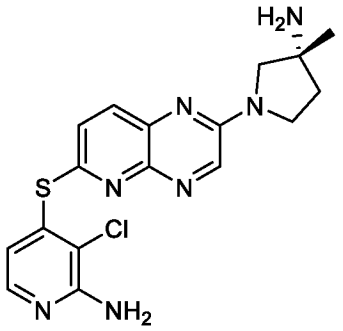
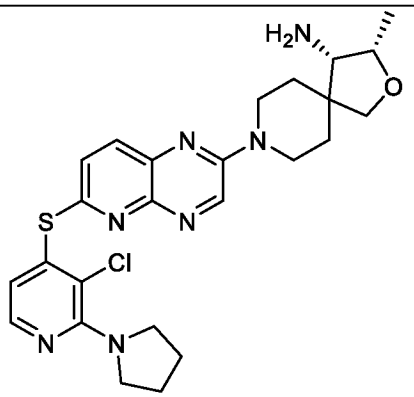
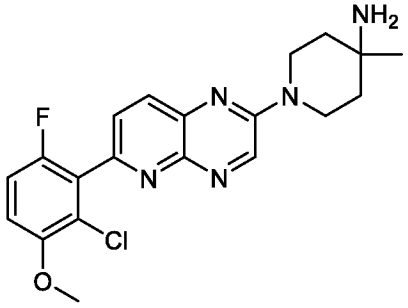
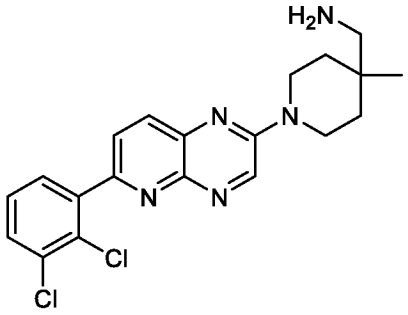
[00441] Стадия C: ТФО (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил (1- (6- (3-хлор-2- (пирролидин-1-ил) пиридин-4-ил) пиридо [2,3-*b*] пиразин- 2-ил) -4-метилпиперидин-4-

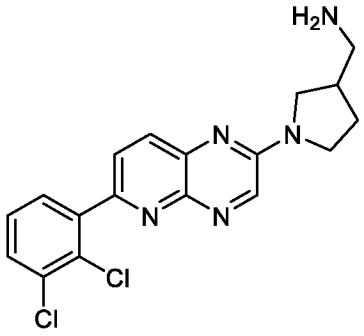
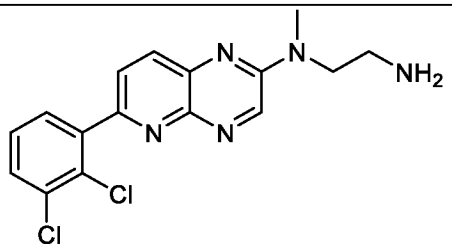
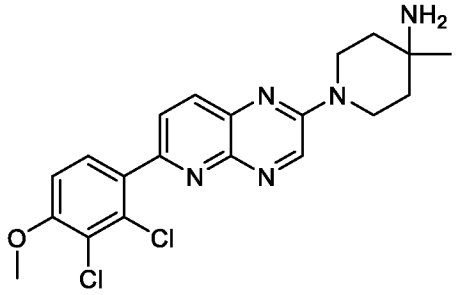
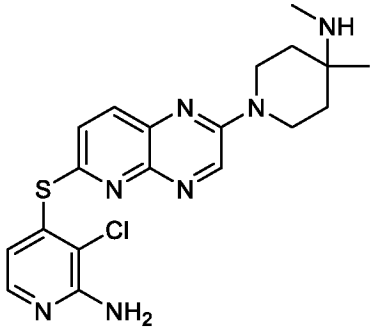
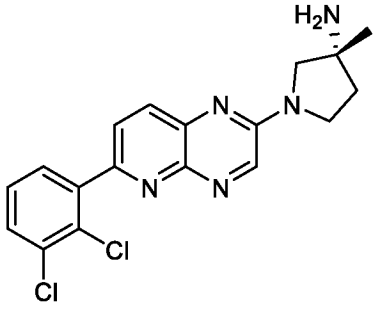
ил) карбамата (0,028 г, 0,053 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал распределяли между EtOAc и 1н. NaOH. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 1- (6- (3-хлор-2- (пирролидин-1-ил) пиридин-4-ил) пиридо [2,3-*b*] пиразин -2-ил) -4-метилпиперидин-4-амина (0,0087 г, 0,021 ммоль, 38% выход). ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J = 5,0 Гц), 8,02 (д, 1H, J = 8,6Гц), 7,80 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,98 (д, 1H, J = 5,0 Гц), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 4H), 1,97-1,93 (м, 4H), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,61-1,56 (м, 2H), 1,23 (с, 3H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 424,2.

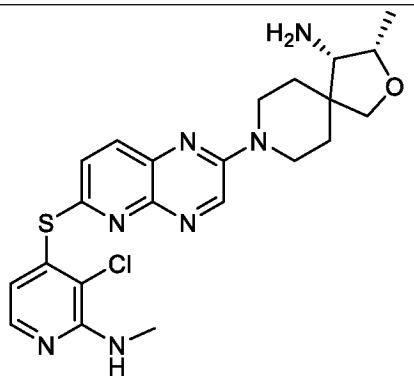
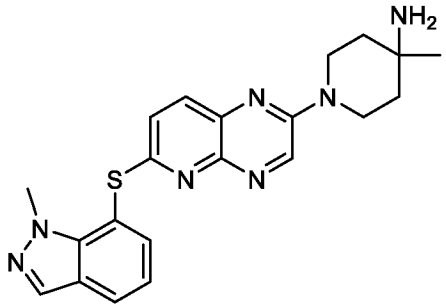
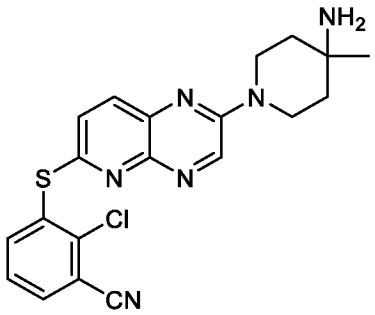
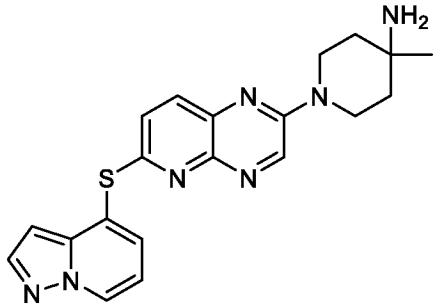
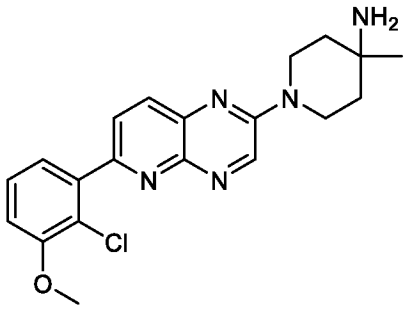
[00442] Следующие соединения в Таблице 3 получали в соответствии с процедурами, указанными выше, с использованием соответствующих исходных материалов и промежуточных соединений.

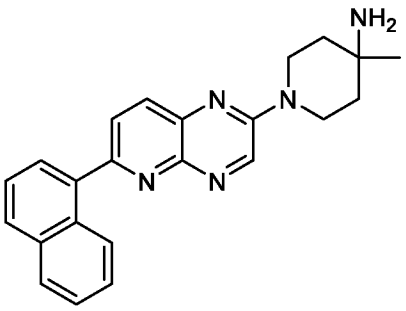
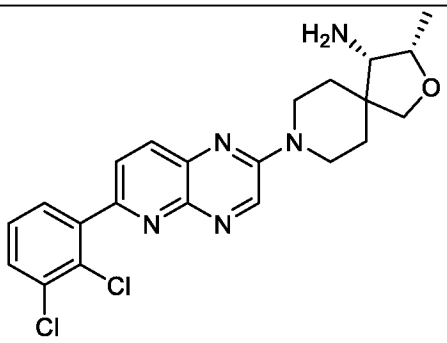
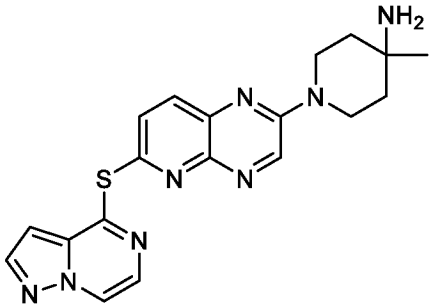
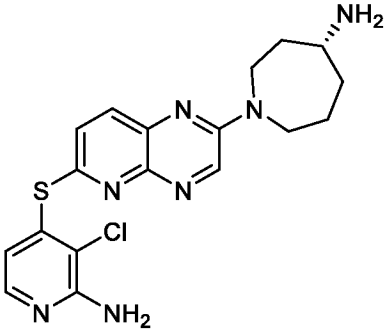
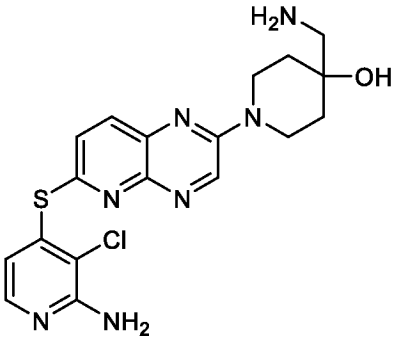
ТАБЛИЦА 3

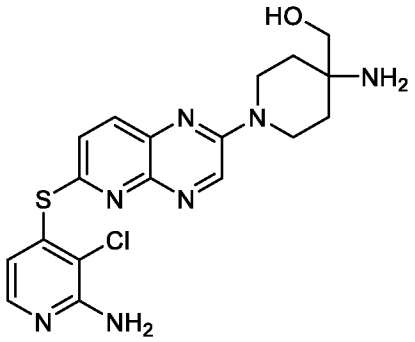
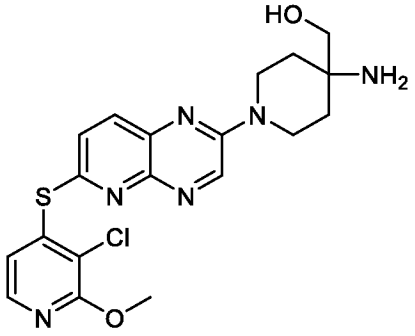
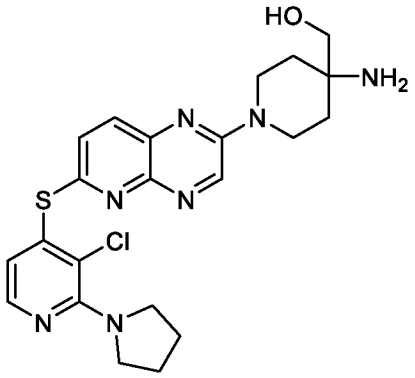
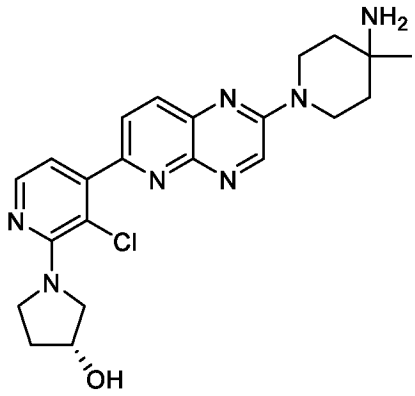
Пр. #	Структура	Название	Прием.	МС
20		1-(6-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 1	390,1
21		(3*S*,4*S*)-8-(6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 2	441,1
22		1-(6-(2,3-дихлорфенил)хиноксалин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 2	387,1

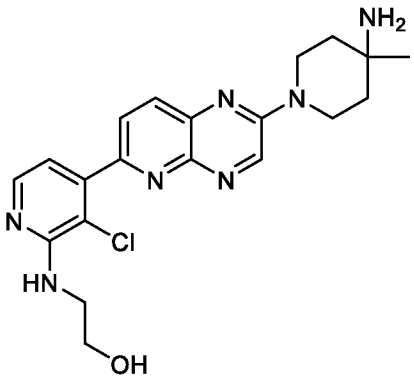
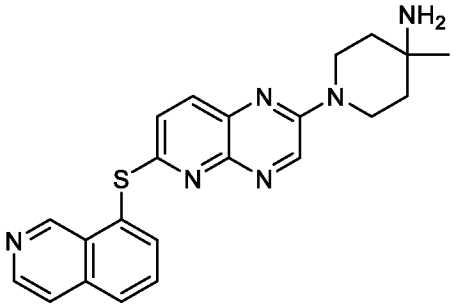
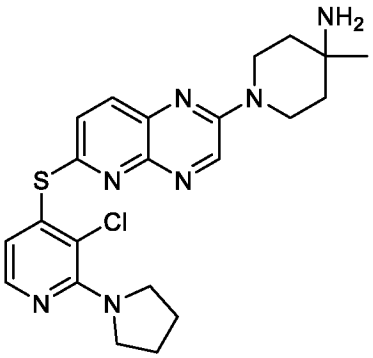
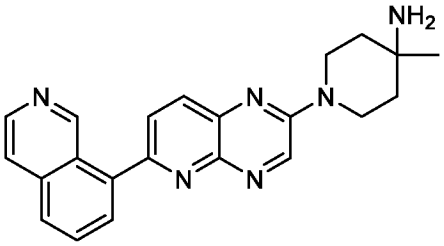
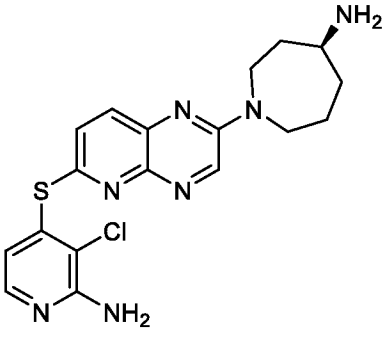
23		(1-(6-(2,3-дихлорфенил)хиноксалин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанамин	Пр. 2	401,1
24		(*R*)-4-((2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 1	388,1
25		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 11	402,1
26		1-(6-(2-хлор-6-фтор-3-метоксифенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 11	402,1
27		(1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанамин	Пр. 2	402,1

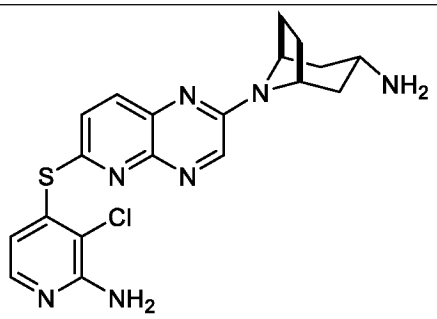
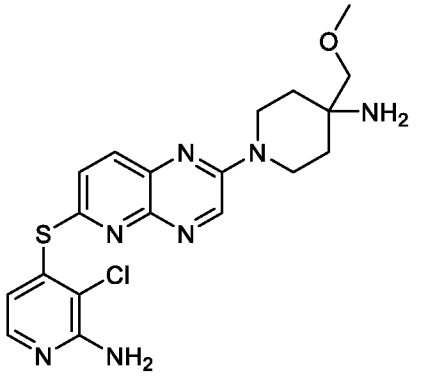
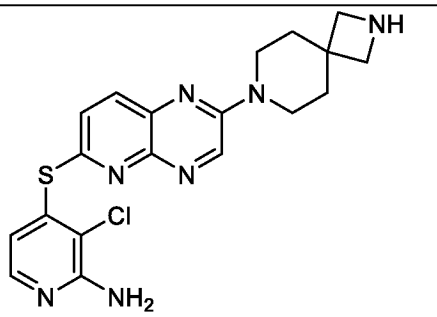
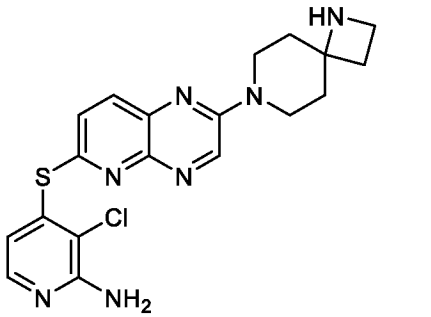
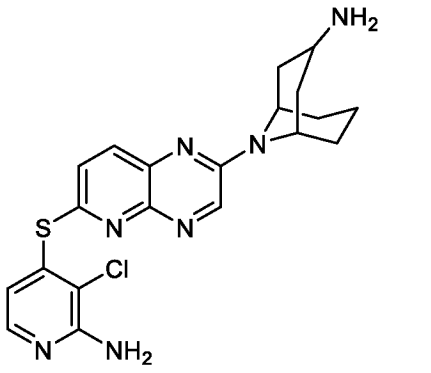
28		(1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанамин	Пр. 2	374,1
29		*N*1-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*1-метилетан-1,2-диамина	Пр. 2	348,0
30		1-(6-(2,3-дихлор-4-метоксифенил)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 2	418,1
31		3-хлор-4-((2-(4-метил-4(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пиридин-2-амин	Пр. 12	416,2
32		(*R*)-1(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-амин	Пр. 2	374,1

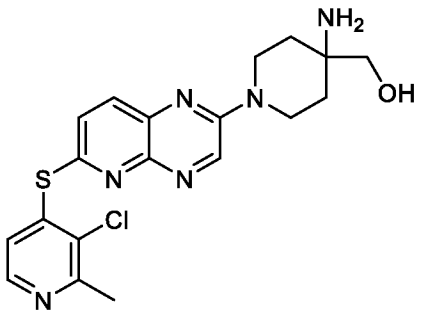
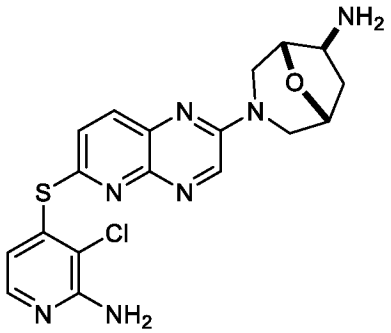
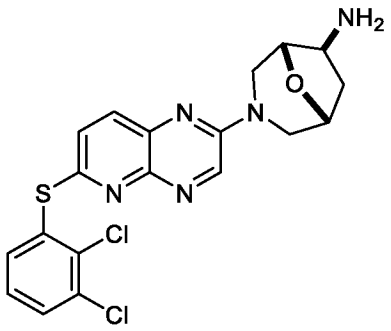
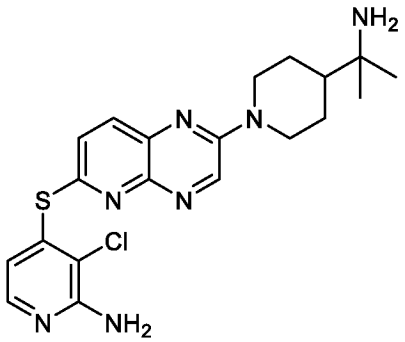
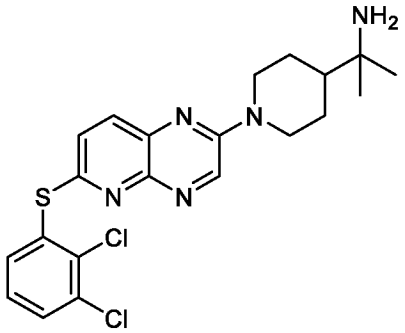
33		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 9	472,2
34		4-метил-1(6-((1-метил-1*H*-индазол-7-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амин	Пр. 14	406,2
35		3-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-2-хлорбензонитрил	Пр. 14	411,1
36		4-метил-1-(6-(пиразол[1,5-*a*]пиридин-4-илтио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амин	Пр. 14	392,2
37		1-(6-(2-хлор-3-метоксифенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 16	384,2

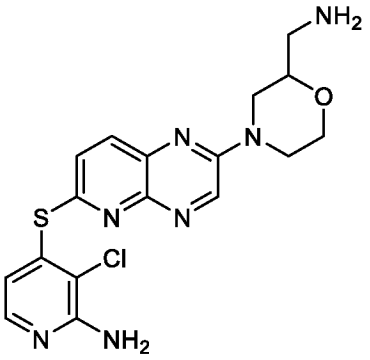
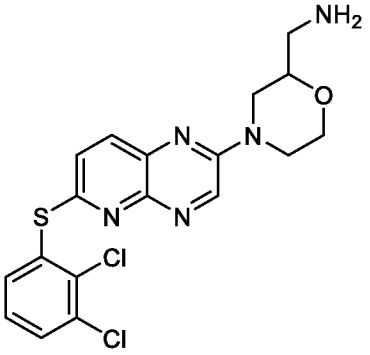
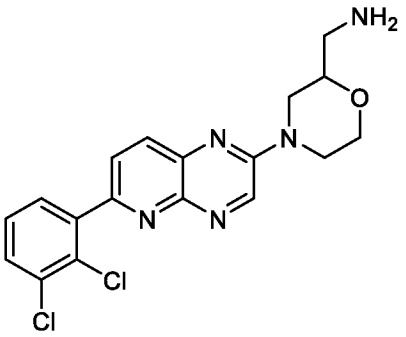
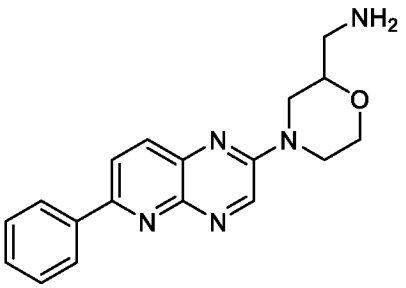
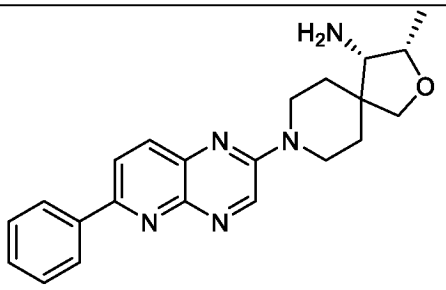
38		4-метил-1-(6-(нафталин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амин	Пр. 16	370,2
39		(3*S*,4*S*)-8-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 16	444,2
40		4-метил-1-(6-(пиразол[1,5-a]пиразин-4-илтио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амин	Пр. 17	393,2
41		(*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-амин	Пр. 12	402,2
42		1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4(аминометил)пиперидин-4-ол	Пр. 8	418,1

43		(4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол	Пр. 8	418,1
44		(4-амино-1(6-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол	Пр. 8	433,1
45		(4-амино-1(6-((3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол	Пр. 8	472,1
46		(*R*)-1(4-(2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиролидин-3-ол	Пр. 19	440,2

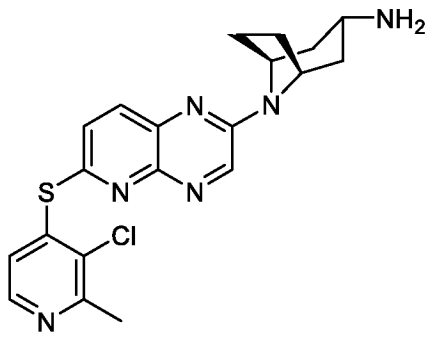
47		2-((4-(2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ол	Пр. 19	414,2
48		1-(6-(изохинолин-8-илтио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 14	403,2
49		1-(6-((3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 14	456,1
50		1-(6-(изохинолин-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 16	371,2
51		(*S*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-амин	Пр. 12	402,1

52		(1*R*,3*S*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-амин	Пр. 12	414,1
53		4-((2-(4-амино-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 8	432,1
54		4-((2-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	414,1
55		4-((2-(1,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	414,0
56		(1*R*,5*S*)-9-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-9-азабицикла[3,3,1]нонан-3-амин	Пр. 12	428,1

57		(4-амино-1(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол	Пр. 12	417,1
58		(1*R*,5*R*,6*S*)-3(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-окса-3азабицикла[3,2,1]октан-6-амин	Пр. 13	416,2
59		(1*R*,5*R*,6*S*)-3(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-окса-3-азабицикла[3,2,1]октан-6-амин	Пр. 13	434,1
60		4-((2-(4-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 13	430,2
61		2(1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-амин	Пр. 13	448,2

62		4-((2-(2-(аминометил)морфолино)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 14	404,1
63		(4(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)морфолин-2-ил)метанамин	Пр. 14	422,1
64		(4-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)морфолин-2-ил)метанамин	Пр. 16	390,1
65		(4-(6-фенилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)морфолин-2-ил)метанамин	Пр. 16	322,2
66		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-фенилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 2	376,2

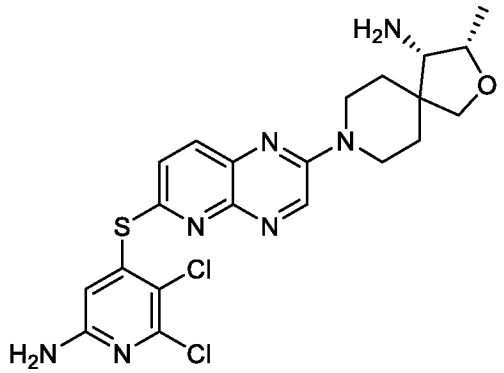
Пример 67



(1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина дигидрохлорид

[00443] *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (240 мкл, 1,36 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (85 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (2 мл), с последующим добавлением *exo*-3-(Boc-амино)-8-азабицикла[3,2,1]октана (67,5 мг, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли натрия 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиолат (98,4 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-12% MeOH в ДХМ) с получением Boc-продукта. Материал переносили в ДХМ (2 мл) и добавляли 4н. HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-амина дигидрохлорида (84 мг, 0,17 ммоль, 64% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,95 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J= 5,6 Гц), 8,13 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,90 (br s, 3H), 7,79 (д, 1H, J = 8,5 Гц), 7,25 (д, 1H, J=5,6 Гц), 4,93 (с, 2H), 3,66 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,08 (м, 2H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 413,1.

Пример 68

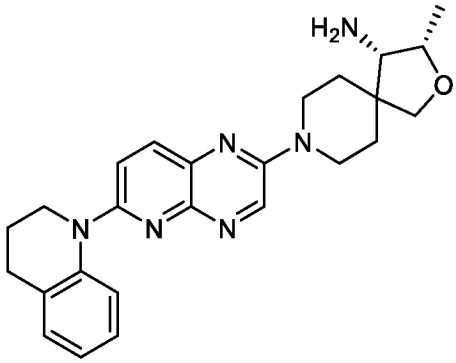


(3*S*,4*S*)-8-(6-((6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00444] (3*S*,4*S*)-8-(6-Хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амин (50 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил (5,6-дихлор-4-меркаптопиридин-2-ил) карбамата (66 мг, 0,23 ммоль) и основу Хунига (65 мкл, 0,37 ммоль) загружали в диоксане (1 мл) и нагревали до 70 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-15% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH) с получением Boc-продукта. Материал переносили в ДХМ (5 мл), и добавляли ТФО. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (5-95% ACN: вода с 0,1% ТФО). Материал переносили в 10% MeOH в ДХМ, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 × 10 мл). Экстракты объединяли, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением (3S,4S)-8-(6-((6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (32 мг, 0,06 ммоль, 43% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9,03 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,72 (д, 1H, J = 8,5 Гц), 6,55 (с, 2H), 6,16 (с, 1H), 4,08 (м, 3H), 3,70 (д, 1H, J= 8,5 Гц), 3,67-3,54 (м, 2H), 3,50 (д, 1H, J = 8,5 Гц), 2,92 (д, 1H, J= 5,1 Гц), 1,80 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,09 (д, 3H, J= 6,3 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 492,1.

Пример 69



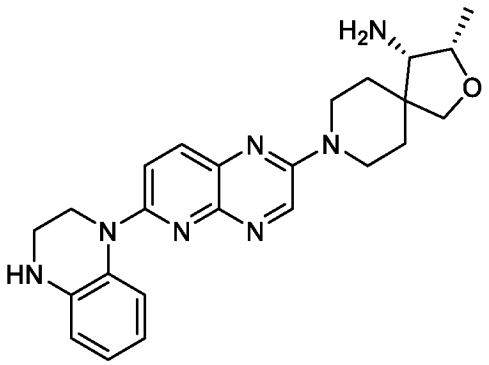
(3*S*,4*S*)-8-(6-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00445] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,94 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,47 г, 1,5 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,36 г, 1 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,42 г, 84% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 334,2.

[00446] Стадия B: Трикалия фосфат (19 мг, 0,09 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0) (1,15 мг, 0,0022 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (15 мг, 0,045 ммоль) и 1,2,3, 4-тетрагидрохинолину (11 мкл, 0,09 ммоль) в DMA (449 мкл, 0,045 ммоль). Данную смесь продували азотом и нагревали до 100 ° C в течение 20 часов. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток хроматографировали, элюируя 0-15% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением ((3*S*,4*S*)-8-(6-(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,0029 г, 0,0067 ммоль, 15% выход). ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 7,71(д, 1H, J=9,3 Гц), 7,55 (д, 1H, J=9,3 Гц), 7,30 (д, 1H, J = 8,1 Гц), 7,18 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,13 (т, 1H, J = 7,8 Гц), 6,99 (т, 1H, J=7,3 Гц), 4,25 - 4,19 (м, 1H), 4,14 (т, 2H, J=6,3 Гц), 4,06 – 3,96 (м, 2H), 3,84 (д, 1H, J=8,8 Гц), 3,72 (д, 1H, J = 8,8 Гц), 3,53 – 3,44 (м, 1H), 3,42 – 3,35 (м, 1H), 3,03 (д, 1H, J=3,7 Гц), 2,77 (т, 2H, J=6,3 Гц), 2,06 – 2,00 (м, 2H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 3H), 1,26 (д, 3H, J = 6,2 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 431,3.

Пример 70



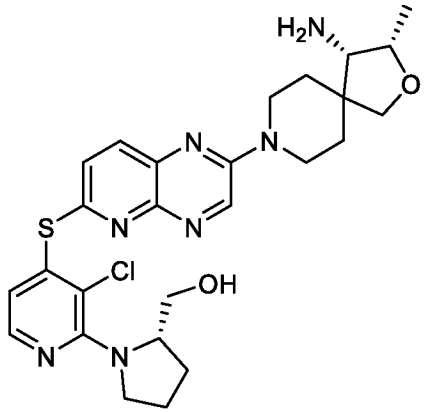
(3*S*,4*S*)-8-(6-(3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00447] Стадия A: *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,94 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,47 г, 1,5 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-аминадигидрохлорида (0,36 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме.

Материал хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,42 г, 84% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 334,2.

[00448] Трикалия фосфат (32 мг, 0,15 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0) (1,9 мг, 0,0037 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (25 мг, 0,075 ммоль) и *трет*-бутилового эфира 3,4-дигидро-2*H*-хиноксалин-1-карбоновой кислоты (35 мг, 0,15 ммоль) в DMA (749 мкл, 0,075 ммоль). Данную смесь продували азотом и нагревали до 100 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток повторно суспендировали в ДХМ и обрабатывали ТФО. Полученное перемешивали в течение 1 часов при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя ВЭЖХ, элюируя градиентом 5-60% ACN в воде с 0,1% ТФО, как добавкой. Фракции с продуктом были свободными основами с концентрированным $NaHCO_3$, и органические экстракты экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-(3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,011 г, 0,025 ммоль, 33% выход). ^1H (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (с, 1H), 7,74 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,60 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,23 (д, 1H, J = 8,3 Гц), 6,94 (т, 1H, J = 8,1 Гц), 6,69 – 6,64 (м, 2H), 4,29 (т, 2H, J=5,1 Гц), 4,25 - 4,19 (м, 1H), 4,08 – 3,96 (м, 2H), 3,86 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,73 (д, 1H, J = 9,0 Гц), 3,49 (т, 2H, J=5,1 Гц), 3,48 – 3,42 (м, 1H), 3,42 – 3,33 (м, 1H), 3,05 (д, 1H, J=3,7 Гц), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,87 – 1,72 (м, 3H), 1,29 (д, 3H, J = 6,1 Гц); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 432,3

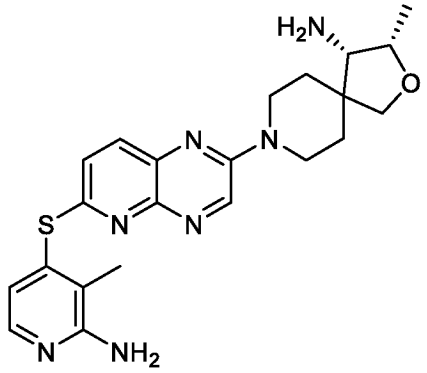
Пример 71



((*S*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол

[00449] (*S*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (0,11 г, 0,45 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,081 мл, 0,45 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,050 г, 0,15 ммоль) в диоксане (2 мл) в микроволновой емкости, и реакционную смесь нагревали в микроволновом шкафу до 120 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и реакционную смесь хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением 90% чистого продукта. Материал дополнительно чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, используя 5-95% ACN в воде с 0,1% ТФО как модификатором. Фракции, содержащие продукт, разбавляли NaOH, и водный слой экстрагировали EtOAc. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме с получением ((*S*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (0,010 г, 12% выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,75 (с, 1H), 7,94 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,24 – 4,29 (м, 1H), 4,16 – 4,07 (м, 1H), 4,02 – 3,96 (м, 1H), 3,85 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,80 (дд, J = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,68 – 3,63 (м, 2H), 3,59 – 3,52 (м, 2H), 3,03 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 2,15 – 2,10 (м, 1H), 2,00 – 1,93 (м, 2H), 1,86 – 1,72 (m ,5 H), 1,30 - 1,26 (м, 4H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 542,2.

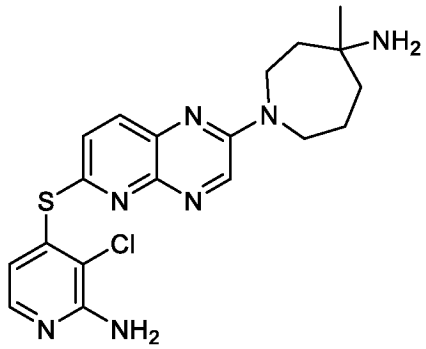
Пример 72



(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00450] (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 71, заменяя 2-амино-3-метилпиридин-4-тиол на (*S*)-(1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол, при этом также добавляя DMA (0,5 мл) в реакционной смеси. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 438,2.

Пример 73

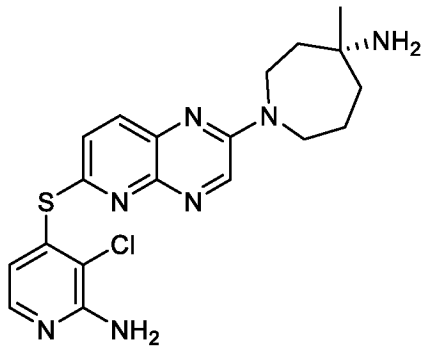


1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00451] Стадия A: ТФО (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил 4-амино-4-метилазепане-1-карбоксилата (0,17 г, 0,75 ммоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и добавляли в ДХМ (5 мл). Добавляли основу Хунига (0,78 мл, 4,5 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат (0,23 г, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часва. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, в качестве элюента, с получением 1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина (0,22 г, 100% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 292,2.

[00452] Стадия B: 2 амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,36 г, 2,3 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,29 г, 2,3 ммоль) добавляли к раствора 1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина (0,22 г, 0,75 ммоль) в диоксане (10 мл) с DMA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали дважды с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с получением 1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина (0,17 г, 55% выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,66 (с, 1H), 7,94 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (br s, 2H), 3,92 - 3,86 (м, 2H), 3,85 – 3,77 (м, 2H), 2,18 – 2,10 (м, 1H), 1,92 – 1,77 (м, 3H), 1,66 – 1,55 (м, 2H), 1,21 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 416,2.

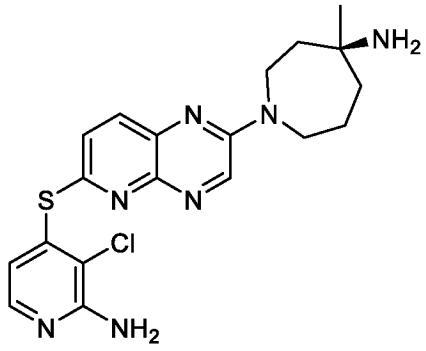
Пример 74



(*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00453] Энантиомеры 1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина (0,17 г, 0,42 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 0,5 мл метанола, загружая в концентрации 10 мг / мл с использованием AD-H колонки (2 × 15 см) с использованием 45% (2:1) EtOH/ACN с 0,2% DEA/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 55 мл / мин, контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,66 (с, 1H), 7,94 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (ш с, 2H), 3,92 - 3,86 (м, 2H), 3,85 – 3,77 (м, 2H), 2,17 – 2,10 (м, 1H), 1,93 – 1,77 (м, 3H), 1,66 – 1,55 (м, 2H), 1,21 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 416,2.

Пример 75

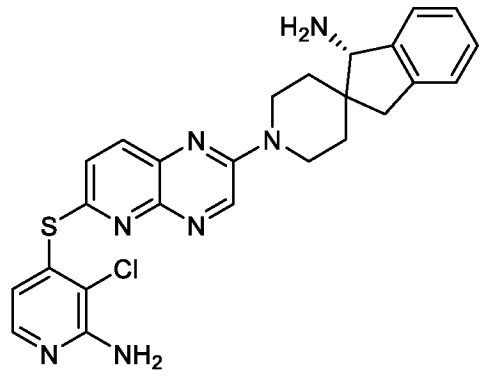


(*S*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00454] Энантиомеры 1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина (0,17 г, 0,42 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 0,5 мл метанола, загружая в концентрации 10 мг / мл с использованием AD-H колонки (2 × 15 см) с использованием 45% (2:1) EtOH/ACN с 0,2% DEA/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 55 мл / мин, контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,66 (с, 1H), 7,94 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (ш с,

2H), 3,96 - 3,86 (м, 2H), 3,84 – 3,77 (м, 2H), 2,20 – 2,09 (м, 1H), 1,96 – 1,77 (м, 3H), 1,69 – 1,55 (м, 2H), 1,20 (с, 3H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 416,2.

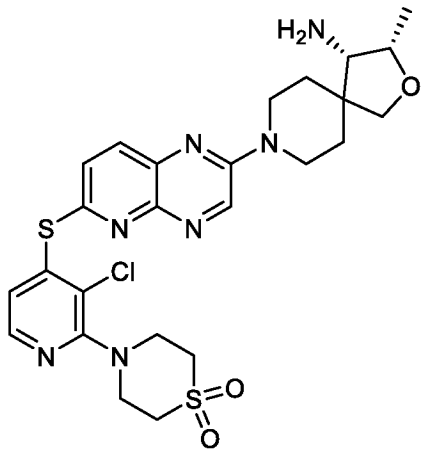
Пример 76



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

[00455] *N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (147 мкл, 0,82 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил 4-нитробензолсульфоната (75 мг, 0,20 ммоль) в диоксане (4 мл), охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамидного соединения с 2,2,2-трифторацетальдегидом (1:1) (207 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 20 часов. Добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (75 мг, 0,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 4часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-12% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH). Материал переносили в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (0-50% ACN:вода с 0,1% ТФО). Фракции объединяли, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната. Смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3 × 10 мл). Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (9,9 мг, 0,020 ммоль, 10% выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 7,91 (д, J= 8,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (м, 3H) 6,69 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,93 (ш с, 2H), 4,44 (м, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,13 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 2,77 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 1,97 – 1,78 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,45 (м, 1H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 490,1.

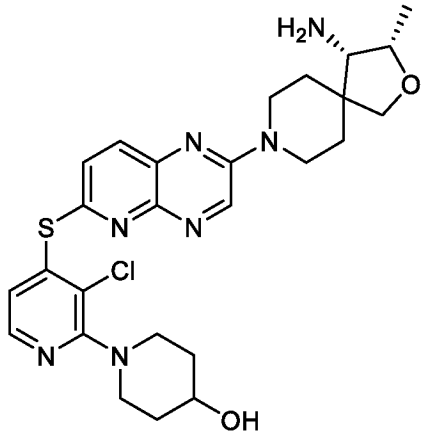
Пример 77



4-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)тиоморфолин1,1-диоксид

[00456] 4-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид получали в соответствии с процедурой с Примера 13, заменяя 4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии B. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 576,2.

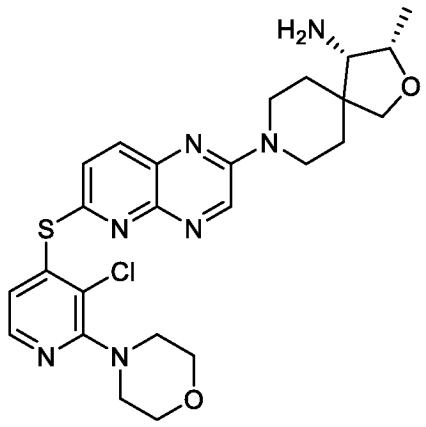
Пример 78



1-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол

[00457] 1-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол получали в соответствии с процедурой с Примера 13, заменяя 1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пиперидин-4-ол на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии B. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 542,2.

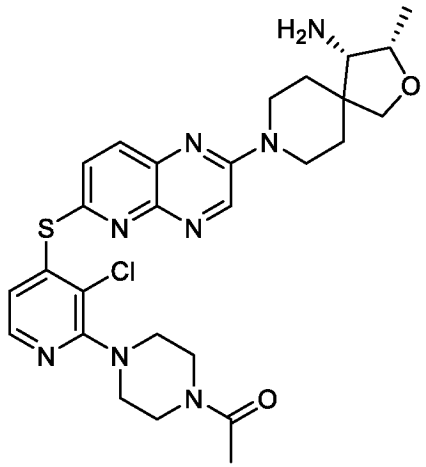
Пример 79



(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00458] (3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 13, заменяя 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-тиол на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии B. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 528,2.

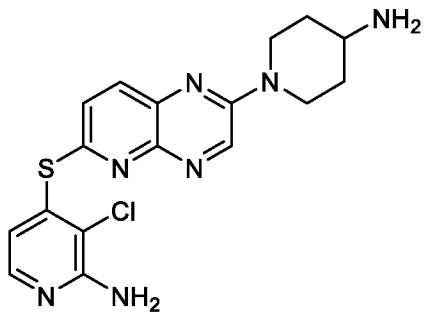
Пример 80



1-(4-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

[00459] 1-(4-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он получали в соответствии с процедурой с Примера 13, заменяя 1-(4-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии B. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 569,2.

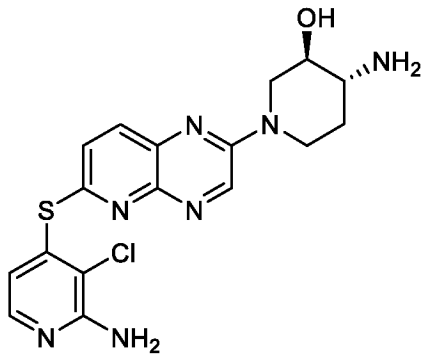
Пример 81



4-((2-(4-аминопиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00460] 4-((2-(4-Аминопиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 12, заменяя трет бутил пиперидин-4-илкарбамат на *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил) метил) карбамата на стадии А. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 388,2.

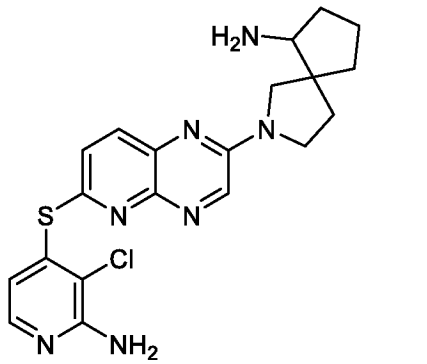
Пример 82



(3*R*,4*R*)-4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-3-ол

[00461] (3*R*,4*R*)-4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-3-ол получали в соответствии с процедурой с Примера 12, заменяя *трет*-бутил ((3*R*,4*R*)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата на *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата на стадии А. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 404,1.

Пример 83

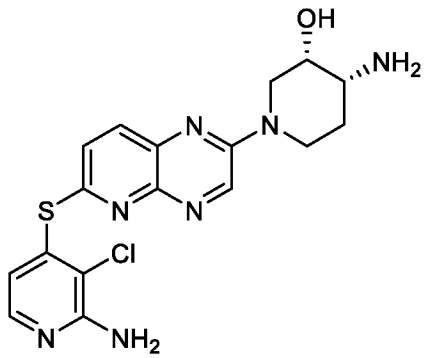


2(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-

азаспиро[4,4]нонан-6-амин

[00462] 2-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-азаспиро[4,4]нонан-6-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 12, заменяя *трет*-бутил *N*-{2-азаспиро[4,4]нонан-6-ил}карбамата на *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата на стадии А. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 428,1.

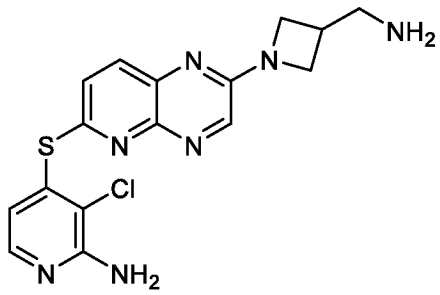
Пример 84



(3*S*,4*R*)-4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-3-ол

[00463] (3*S*,4*R*)-4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-3-ол получали в соответствии с процедурой с Примера 12, заменяя *трет*-бутил ((3*S*,4*R*)-3-гидроксипиперидин-4-ил)карбамата на *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата на стадии А. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 404,1.

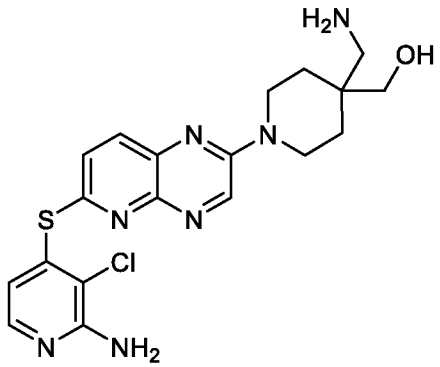
Пример 85



4-((2-(3-(аминометил)азетидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00464] 4-((2-(3-(аминометил)азетидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 12 заменяя *трет*-бутил (азетидин-3-илметил) карбамата на *трет*-бутил ((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата на стадии А. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 374,1.

Пример 86



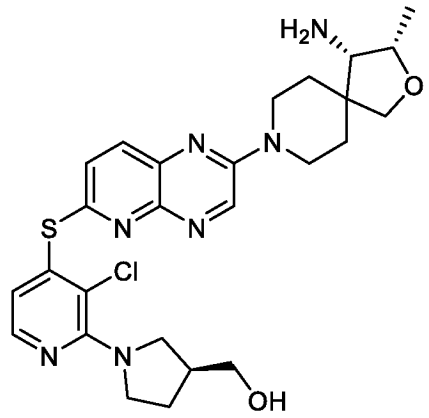
(1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-4(аминометил)пиперидин-4-ил)метанол

[00465] Стадия A: *трет*-Бутил ([4-(гидроксиметил)-4-пиперидина]метил)карбамата (0,19 г, 0,77 ммоль) и основу Хунига (0,40 мл, 2,3 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,24 г, 0,77 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при этом нагревая до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали в EtOAc, и слои разделяли. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением твердого вещества. Твердое вещество загружали в диоксане (10 мл) и DMA (2 мл), с последующим добавлением 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола (0,37 г, 2,3 ммоль) и основы Хунига (0,40 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 ° C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали в EtOAc. Слои разделяли. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 50-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил ((1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,18 г, 44% выход).

[00466] Стадия B: ТФО (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил ((1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (0,18 г, 0,34 ммоль) в ДХМ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течениие 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и 1н. NaOH. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием хроматографии с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, в качестве элюента,

с получением (1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4(аминометил)пиперидин-4-ил)метанола (0,062 г, 42% выход). *m/z* (esi / APCI) M^+1 = 432,1; ^{1}H ЯМР (500 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,95 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (ш с, 2H), 6,40 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 3,80 (ш с, 4H), 3,40 (ш с, 2H), 2,60 (ш с, 2H), 1,49 (ш с, 4H).

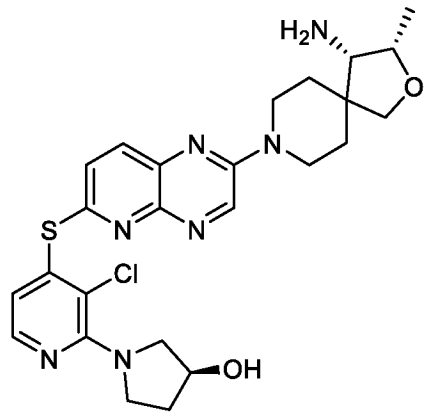
Пример 87



((*S*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол

[00467] Воду (0,1 мл) и натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат (0,11 г, 0,40 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,045 г, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли основу Хунига (0,024 мл, 0,14 ммоль), воду (0,1 мл) и DMA (200 мкл), и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме, и остаток хроматографировали с использованием 0-8% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH с получением ((*S*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиролидин-3-ил)метанола (0,018 г, 25% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 542,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,74 (с, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,24 – 4,19 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,84 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,76 – 3,69 (м, 6H), 3,68 – 3,59 (м, 3 H), 3,56 – 3,51 (м, 1H), 3,03 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 2,50 (квінтет, J = 6,8 Гц, 1H), 2,09 (гекстет, J = 5,8 Гц, 1H), 1,97 – 1,92 (м, 1 H), 1,82 – 1,71 (м, 3H), 1,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

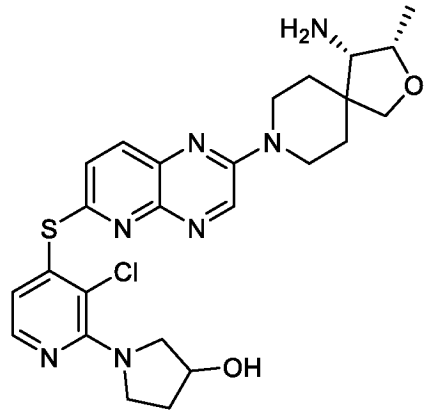
Пример 88



(*S*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол

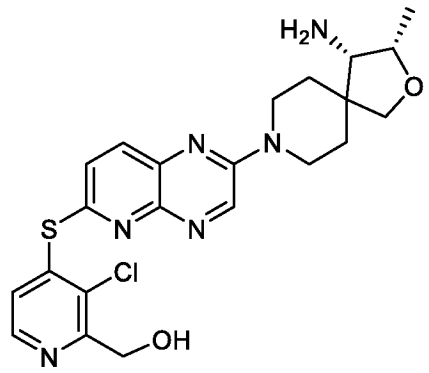
[00468] (*S*)-1-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол получали в соответствии с процедурой с Примера 87, заменяя натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат на натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 528,2.

Пример 89



[00469] 1-(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол получали в соответствии с процедурой с Примера 87, заменяя натрия 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат на натрия (*S*)-3-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-4-тиолат. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 528,2.

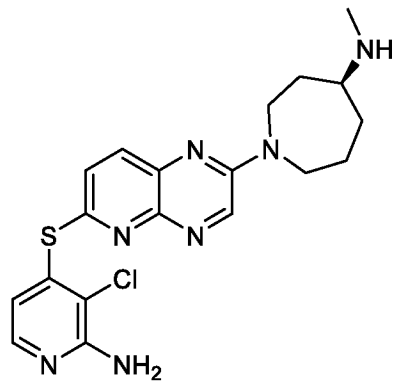
Пример 90



(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)метанол

[00470] Натрия 3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-тиолат (0,15 г, 0,75 ммоль) и основу Хунига (0,079 мл, 0,45 ммоль) добавляли к раствору (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,050 г, 0,15 ммоль) в DMA (2 мл) в микроволновой емкости, и реакционную смесь нагревали до 150 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в пидлужнену воду, и водный слой экстрагировали EtOAc. Слои разделяли. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как модификатором, с получением (4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (0,011 г, 16% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 473,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,76 (с, 1H), 8,31 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,23 – 4,19 (м, 1H), 4,17 – 4,08 (м, 2H), 3,85 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,68 – 3,64 (м, 1H), 3,59 – 3,53 (м, 1H), 3,02 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,93 (м, 1H), 1,85 – 1,72 (м, 3H), 1,25 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 91



(*S*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*-метилазепан-4-амин

[00471] Стадия A: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,33 г, 2,6 ммоль) и (*S*)-*трет*-бутил азепан-4-илкарбамат (0,27г, 1,3 ммоль) добавляли к раствора 6-хлорпиридо[2,3-b]пиразин-2-ила трифторметансульфонату (0,40 г, 1,3 ммоль) в диоксане (15 мл) охлаждали до 0 °C, и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов, при этом нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением трет-бутил (*S*)-(1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-ил)карбамата (0,47 г, 1,2 ммоль, 98% выход).

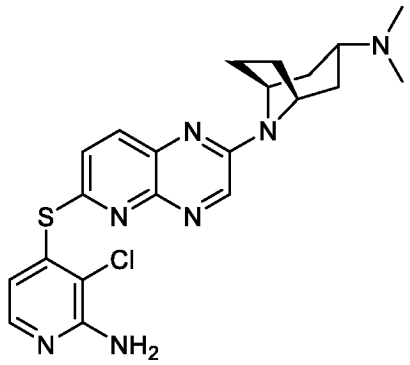
[00472] Стадия B: Натрия гидрид (0,11 г, 2,8 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (*S*)-(1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4ил)карбамата (0,35 г, 0,926 ммоль) в DMA охлаждали до 0 °C, с последующим добавлением йодметану (0,40 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 7 часов. Реакционную смесь выливали в воду, и водный слой экстрагировали MTBE. Слои разделяли. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением трет-бутил (*S*)-(1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-ил)(метил)карбамата(0,20 г, 55% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 392,2.

[00473] Стадия C: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,20 г, 1,5 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,25 г, 1,5 ммоль) добавляли к раствора трет-бутил (*S*)-(1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-ил)(метил)карбамата (0,20 г, 0,51 ммоль) в диоксане (15 мл) и DMA (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали, и диоксана удаляли в вакууме. Материал распределяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением трет-бутил (*S*)-(1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-ил)(метил)карбамата (0,24 г, 91% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 516,2.

[00474] Стадия D: ТФО (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил (*S*)-(1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)азепан-4-ил)(метил)карбамата (0,26 г, 0,50 ммоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и 1н. NaOH. Слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в

вакууме. Материал чистили, применяя колонковую хроматографии с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, в качестве элюента, с получением (*S*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-N-метилазепан-4-амина (0,064 г, 31% выход). *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 416,2; ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,65 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (ш с, 2H), 3,98 – 3,92 (м, 2H), 3,83 – 3,73 (м, 2H), 2,68 – 2,63 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,22 – 2,17 (м, 1H), 2,13 – 2,07 (м, 1H), 1,92 – 1,88 (м, 1H), 1,85 – 1,81 (м, 1H), 1,77 – 1,71 (м, 1H), 1,58 – 1,52 (м, 1H)

Пример 92



(1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-N,N-диметил8-азабицикла[3,2,1]октан-3-амин

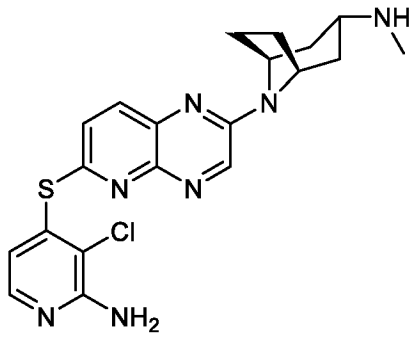
[00475] Стадия A Основу Хунига (668 мкл, 3,83 ммоль) и *экзо*-3-(Boc-амино)-8-азабицикла[3,2,1]октана (289 мг, 1,28 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (400 мг, 1,28 ммоль) в диоксане охлаждали до 0 °C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали с использованием 10-80% EtOAc / гексан, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)карбамата (482 мг, 1,24 ммоль, 97% выход).

[00476] Стадия B: *трет*-Бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)карбамата (50 мг, 0,1282 ммоль) растворяли в муравьиной кислота (72,57 мкл, 1,92 ммоль) и обрабатывали формальдегидом (1441 мкл, 19,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между 1M NaOH и ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и хроматографировали, элюируя градиентом 0% -10% ДХМ:MeOH. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*,*N*-диметил-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-

амина (33 мг, 0,10 ммоль, 81% выход).

[00477] Стадия C: Основание Хунига (54 мкл, 0,31 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (20 мг, 0,12 ммоль) добавляли к раствору (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*,*N*-диметил-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-амина (33 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (1038 мкл, 0,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 ° C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и хроматографировали с использованием градиента 0-15% ДХМ: MeOH (2% NH4OH) с получением (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*,*N*-диметил-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-амина (4,7 мг, 0,011 ммоль, 10 % выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,62 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,85 (д, 1H, J= 5,3 Гц), 7,52 (д, 1H, J= 8,5 Гц), 6,68 (д, 1H, J= 5,3Гц), 4,96 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,18-2,14 (м, 2H), 1,91 (д, 4H, J=7,3Гц), 1,80-1,73 (м, 2H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 =442,2.

Пример 93



(1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-*N*-метил-8азабицикла[3,2,1]октан-3-амин

[00478] Стадия A Основание Хунига (668 мкл, 3,83 ммоль) и *экзо*-3-(Boc-амино)-8-азабицикла[3,2,1]октан (289 мг, 1,28 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (400 мг, 1,28 ммоль) в диоксане, охлажденного до 0 °C. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал хроматографировали с использованием 10-80% EtOAc/гексан, в качестве элюента, с получением *трет*-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)карбамата (482 мг, 1,24 ммоль, 97% выход).

[00479] Стадия B: трет-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)карбамата (200 мг, 0,51 ммоль) растворяли в DMA (5130 мкл, 0,51 ммоль) в атмосфере азота и охлаждали до 0 °C. Добавляли натрия гидрид, 60% дисперсия в минеральном масле (61,6 мг, 1,54 ммоль), чистый в виде твердого вещества, и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут в атмосфере азота.

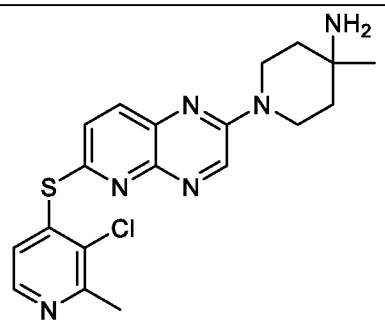
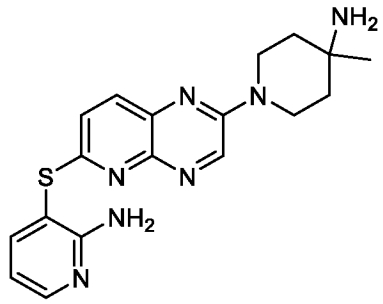
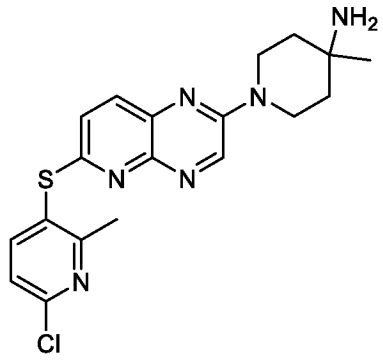
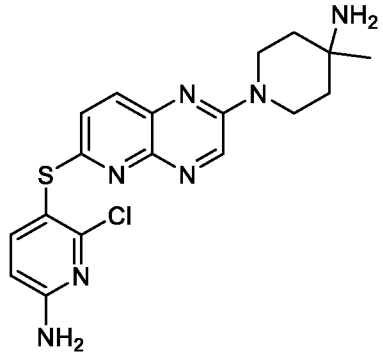
Йодметан (397 мкл, 6,16 ммоль) последовательно добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь медленно добавляли к воде и распределяли в EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na2SO4, и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали, элюируя градиентом 0-50% ДХМ: EtOAc, с получением *трет*-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо [2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)(метил)карбамата (178 мг, 0,44 ммоль, 86% выход).

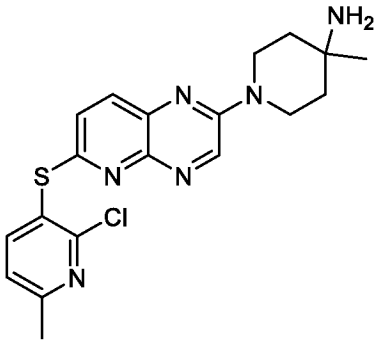
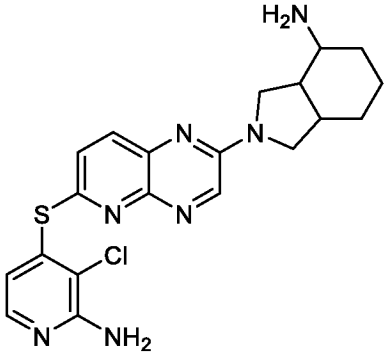
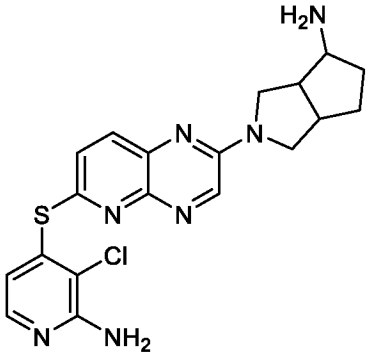
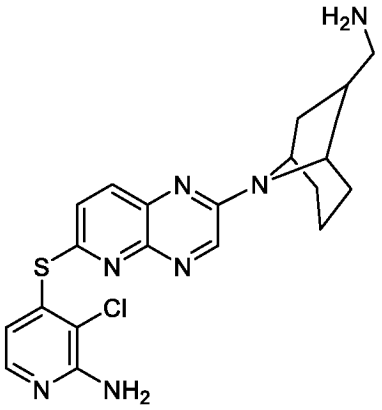
[00480] Стадия C: Основу Хунига (231 мкл, 1,32 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (84,9 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)(метил)карбамата (178 мг, 0,44 ммоль) в диоксане (4407 мкл, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Добавляли цезия карбонат (144 мг, 0,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали с использованием градиента 10-80% Гексан: EtOAc с получением трет-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)(метил)карбамата (83 мг, 0,16 ммоль, 36% выход).

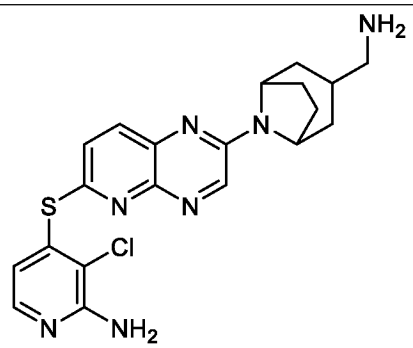
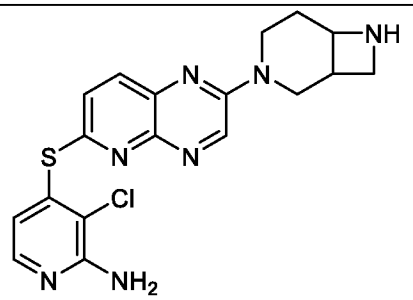
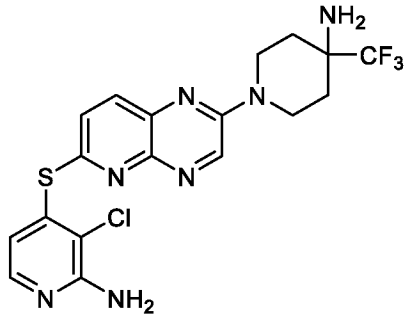
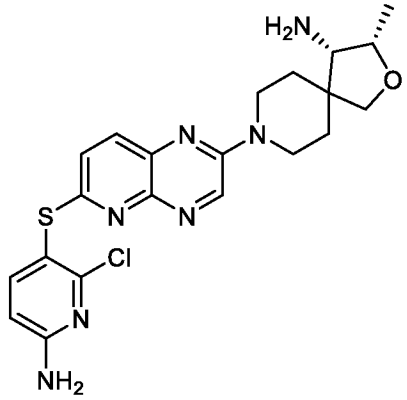
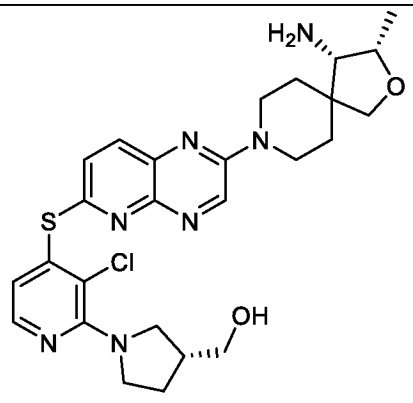
[00481] Стадия D: *трет*-бутил ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-3-ил)(метил)карбамата (83 мг, 0,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (1572 мкл, 0,16 ммоль) и обрабатывали ТФО (60,5 мкл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ и 1М NaOH. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали, элюируя градиентом 0-10% ДХМ: MeOH (2% NH_4OH) с получением (1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина (31,6 мг, 0,074 ммоль, 47% выход). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$)) δ 8,62 (с, 1H), 7,93 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,85 (д, 1H, J= 5,3 Гц), 7,52 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 6,68 (д, 1H, J= 5,3Гц), 4,95 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 2,09-2,03 (м, 2H), 1,93 (д, 2H, J= 10,6 Гц); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 428,2.

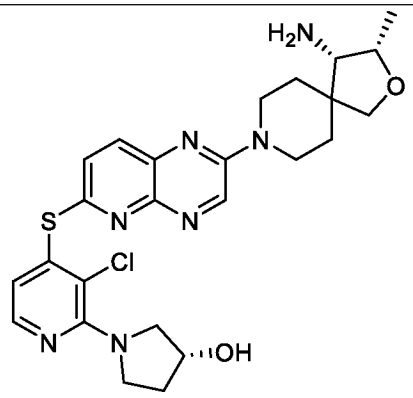
[00482] Следующие соединения в Таблице 4 получали в соответствии с процедурами, указанными выше, с использованием соответствующих исходных материалов и промежуточных соединений.

ТАБЛИЦА 4

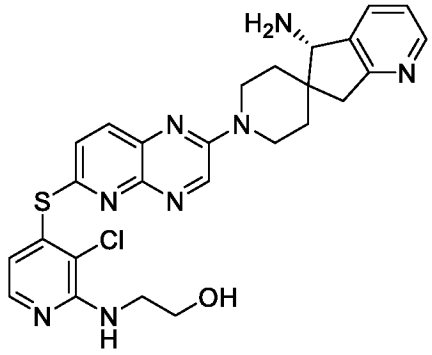
Пр. #	Структура	Название	Прием.	МС
94		1-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 14	401,1
95		3-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)тио)пиридин-2-амин	Пр. 14	368,2
96		1-(6-((6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 14	401,2
97		5-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-6-хлорпиридин-2-амин	Пр. 14	402,1

98		1-(6-((2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 14	401,1
99		2(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)октагидро-1Н-изоиндола-4-амин	Пр. 12	428,1
100		2(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)октагидроциклопента[c]пиррол-4-амин	Пр. 12	414,2
101		4-((2-(3-(аминометил)-9-азабицикла[3,3,1]нонан-9-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	442,2

102		4-((2-(3-(аминометил)-8-азабицикла[3,2,1]октан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	428,2
103		4-((2-(3,7-диазабицикла[4,2,0]октан-3-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	400,1
104		4-((2-(4-амино-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	456,1
105		(3*S*,4*S*)-8-(6-((6-амино-2-хлорпиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 4	458,2
106		((*R*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол	Пр. 4	542,2

107		(*R*)-1(4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол	Пр. 4	528,2

Пример 108



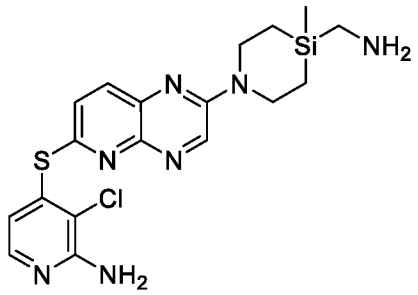
(*S*)-2-((4-((2-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ол

[00483] Стадия А: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (60 мг, 0,20 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,72 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 минут. (*S*)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (54 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям и перемешивали при 0 °C в течение 1 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили, концентрировали и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-57-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (70 мг, 94% выход) в виде желтого твердого вещества.

[00484] Стадия В: К перемешиваемому раствору (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (60 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолат (100 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% MeOH/ДХМ) с

получением (*S*)-2-((4-((2-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)тио)-3-хлор-пиридин-2-ил)амино)этан-1-ола (18 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,02 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,24 – 7,15 (м, 1H), 6,52 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,45 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,49 (д, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,58 – 3,51 (м, 2H), 3,50 – 3,41 (м, 2H), 3,17 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 2,83 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 1,93 – 1,70 (м, 2H), 1,61 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,25 (д, *J* = 10,9 Гц, 2H). *m/z* (esi) M+1 = 535,5.

Пример 109



4-((2-(4-(аминометил)-4-метил-1,4-азасилинан-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2амин

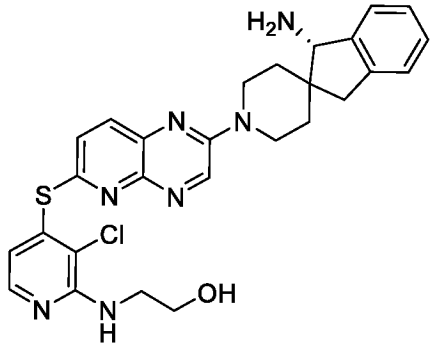
[00485] Стадия A: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (50 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,42 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 минут. *Трет*-бутил ((4-метил-1,4-азасилинан-4-ил) метил)карбамата (41 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. После завершения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили, концентрировали и неочищенную вещество чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) с получением *трет*-бутил ((1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4 метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (60 мг, 87% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 408,3.

[00486] Стадия B: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил ((1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (50 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (45 мг, 0,24 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенную вещество чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (3% MeOH-ДХМ) с получением *трет*-бутил ((1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (70 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi)

M+1 = 531,8.

[00487] Стадия C: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил ((1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,4-азасилинан-4-ил)метил)карбамата (70 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенную вещество разбавляли нас. раствором натрия бикарбоната, и экстрагировали 15% MeOH / ДХМ. Органическую часть сушили и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием преп. ВЭЖХ с обращенной фазой (20-65% ACN: вода (20мМ NH_4CO_3)) с получением 4-((2-(4-(аминометил)-4-метил-1,4-азасилинан-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (10 мг, 17% выход, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,81 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,48 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,28 – 3,94 (м, 5H), 2,35 (с, 2H), 1,35 – 1,25 (м, 1H), 1,21 – 1,05 (м, 2H), 1,05 – 0,92 (м, 3H), 0,25 (с, 3H). *m/z* (esi) M+1 = 432,4.

Пример 110



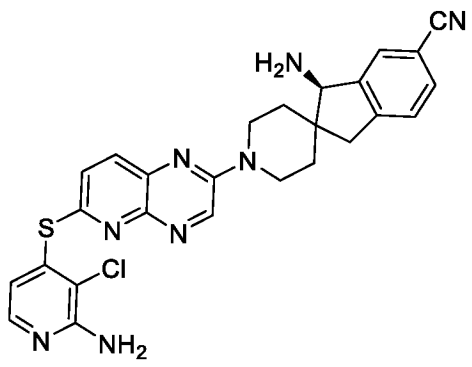
(*S*)-2-((4-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ол

[00488] Стадия A: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (100 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,39 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 минут. По каплям добавляли (*S*)-*N*-((*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (97 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл), перемешивали в течение 1 часов при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), концентрировали и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (120 мг, 78% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 470,1.

[00489] Стадия B: К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолат (65 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (3% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-((2-гидроксиетил)амино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 73% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 638,3.

[00490] Стадия C: К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[23-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) в условиях охлаждения льдом и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли нас. раствором натрия бикарбоната и экстрагировали 15% MeOH в ДХМ. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-2-((4-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ола (30 мг, 36% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,35 – 7,28 (м, 1H), 7,25 – 7,12 (м, 3H), 6,53 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,45 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,75 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,47 (дд, *J* = 9,4, 13,6 Гц, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,54 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,46 (q, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,12 (д, *J* = 15,7 Гц, 1H), 2,68 (д, *J* = 15,3 Гц, 1H), 1,93 – 1,78 (м, 1H), 1,77 – 1,65 (м, 1H), 1,58 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,26 – 1,14 (м, 2H). *m/z* (esi) M+1 = 534,4.

Пример 111



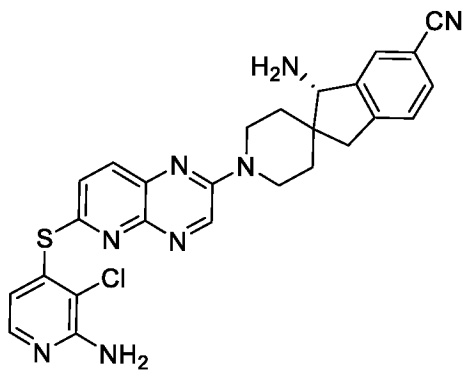
(*R*)-1-амино-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-

1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил

[00491] Стадия A: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (100 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,84 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 минут. 3-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил дигидрохлорид в диоксане (1 мл) добавляли по каплям при 0 °C, и перемешивали в течение 1 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (2% MeOH-ДХМ) с получением (3*S*)-3-амино-1'-{6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил}-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил (120 мг, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 391,1.

[00492] Стадия B: К перемешиваемому раствору (3*S*)-3-амино-1'-{6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил}-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрила (120 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (112 мг, 0,61 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5% MeOH-ДХМ) с получением рацемического продукта, который подвергали хиральной разделению(Chiralpak IC (250 × 21мм) 5мк, скорость потока: 25 г / мин., Подвижная фаза: 40% CO_2 + 60% (0,5% изопропиламин в метаноле), ABPR 120 бар, температура 35 °C) с получением (*R*)-1-амино-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрила (**13623-89-CM-A3-8-p2**) (20 мг, 13% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,70–7,57 (м, 3H), 7,49 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,49–6,39 (м, 3H), 4,49 (т, *J* = 15,4 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,31–3,11 (м, 3H), 2,71 (д, *J* = 15,9 Гц, 1H), 1,85 (т, *J* = 10,9 Гц, 1H), 1,75–1,57 (м, 2H), 1,09 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H), *m/z* (esi) M+1 = 515,1.

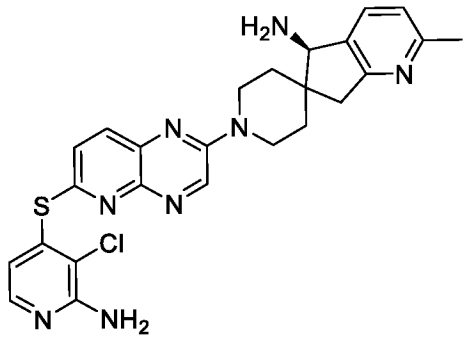
Пример 112



(*S*)-1-амино-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил

[00493] Получали в соответствии с процедурой с Примера 111, собирая первый пик элюирования на стадии B (10 мг, 6% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,53 – 6,38 (м, 3H), 4,49 (т, *J* = 15,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 1H), 3,19 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 2,76 – 2,63 (м, 1H), 1,92 – 1,78 (м, 1H), 1,77 – 1,54 (м, 2H), 1,15 – 1,06 (м, 1H). *m/z* (esi) M+1 = 515,1.

Пример 113



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

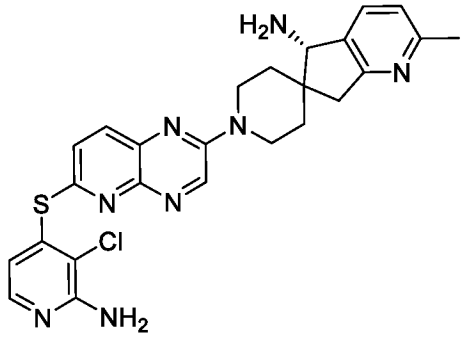
[00494] Стадия A: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (*R*)-5-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (160 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (*R*)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорида (75 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 218,1.

[00495] Стадия B: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонату (60 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,78 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 мин. (*R*)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорид (43 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 часов при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH/ДХМ) с получением (*R*) -1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-

дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (35 мг, 47% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 381,1.

[00496] Стадия C: К перемешиваемому раствору (*R*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (60 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (87 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенную вещество чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% MeOH-ДХМ) с получением (*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (15 мг, 19% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 505,4.

Пример 114



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

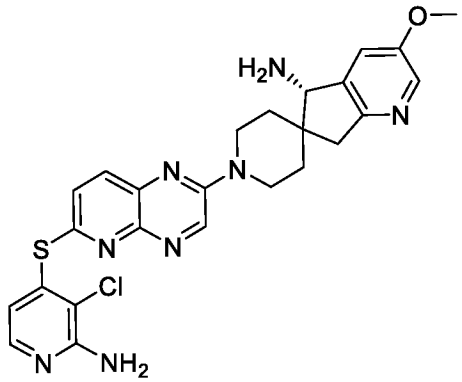
[00497] Стадия A: К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (S)-5-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл) при 0 °C, и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением (*S*)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорида (50 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 218,2.

[00498] Стадия B: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (60 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,78 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 5 минут. (*S*)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорид (43 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH/ДХМ) с получением (S)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (35 мг, 47% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 381,0.

[00499] Стадия C: К перемешиваемому раствору (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (60 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (87 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (15 мг, 19% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 505,4.

Пример 115

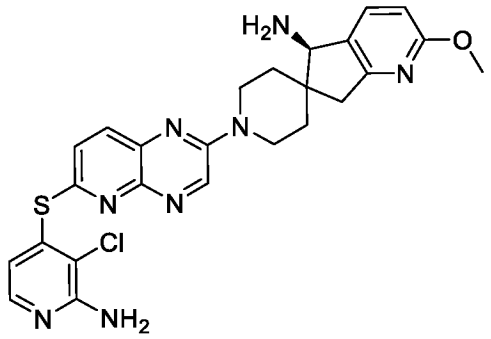


(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

[00500] Стадия A: К перемешиваемому раствору 3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина гидрохлорида (97,45 мг, 0,32 ммоль) в 1,4 диоксане (5 мл) TEA (0,22 мл, 1,59 ммоль) добавляли при к.т. и перемешивали в течение 20 мин., и затем добавляли 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонат (100 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при к.т. Реакционную смесь концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (7-14% MeOH/ДХМ), получая 1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (75 мг, 59% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 397,3.

[00501] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (130 мг, 0,32 ммоль) в 1,4 диоксане (4 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (56,13 мг, 0,32 ммоль) и нагревали до 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (7-14% MeOH/ДХМ), получая 98 мг смеси изомеров. Данные изомеры разделяли с использованием хиральной преп. ВЭЖХ (Chiralpak IG 21,0 × 250 мм / 5 мк, ДХМ/EtOH/$iPrNH_2$ 60/40/0,1, 9,0 мл/мин.), получая (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (9,2 мг, 5% выход) в виде светло-желтого клейкого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (с, 1H), 8,06–7,97 (м, 2H), 7,73 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,51 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,61–4,52 (м, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,47–3,37 (м, 2H), 3,18 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 2,87 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 1,99–1,80 (м, 2H), 1,70 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,47 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H). *m/z* (esi) M+1 = 521,2.

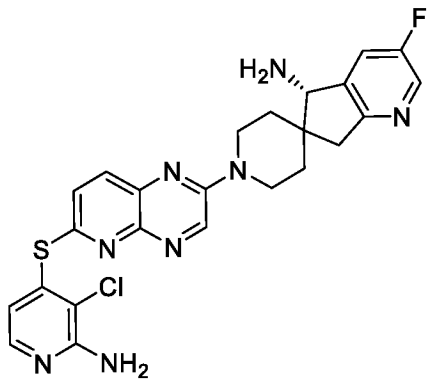
Пример 116



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

[00502] (*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 115, собирая пик 2 на стадии D. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,87 (с, 1H), 8,06–7,97 (м, 2H), 7,73 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,51 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,61–4,52 (м, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,47–3,37 (м, 2H), 3,18 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 2,87 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H), 1,99–1,80 (м, 2H), 1,70 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,47 (д, *J* = 13,8 Гц, 1H) *m/z* (esi) M+1 = 521,2.

Пример 117



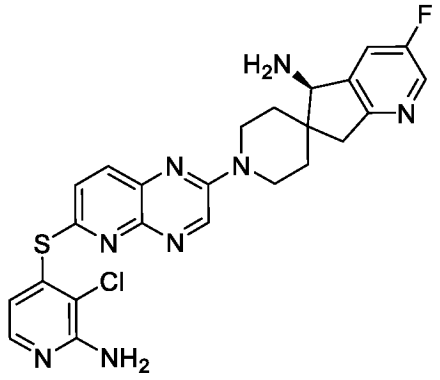
(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

[00503] Стадия A: К перемешиваемому раствору 3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'пиперидин]-5-амина дигидрохлорида (480 мг, 1,63 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметан-сульфоната (490 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли TEA (1,1 мл, 8,19 ммоль) при 0 °C, и перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (15 мл), экстрагировали EtOAc, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (1-3% MeOH-ДХМ) с получением 1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (400 мг, 63% выход), продукта в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 385,2.

[00504] Стадия B: К перемешиваемому раствору 1'-{6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил}-6-фтор-1,3-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-2,4'-пиперидин]-1-амина (200 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли натрия 2-амино-3-хлор-пиридин-4-тиол (300 мг, 1,56 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (10% MeOH-ДХМ) с получением 200 мг 1'-{6-[(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)сульфанил]пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил}-6-фтор-1,3-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-2,4'-пиперидин]-1-амина в виде желтого твердого вещества. Изомеры разделяли с использованием хиральной преп. ВЭЖХ (Chiralpak IG (21,0 × 250 мм / 5мк, Подвижная фаза: н-Гексан / EtOH / ДХМ / IPамин 40/30/30 /0,1, 21,0 мл/мин., 20 мин., 250 нм) с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (40,46 мг, 15% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,02 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,64–7,53 (м, 2H), 6,49–6,40 (м,

3H), 4,50 (д, *J* = 13,6 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,42–3,34 (м, 1H), 3,15 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 2,82 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 1,89–1,70 (м, 2H), 1,63 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,25 (ш с, 1H). *m/Z* (esi) (M+1+2) = 511,4.

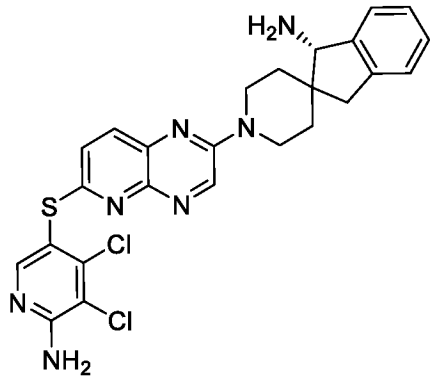
Пример 118



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

[00505] (*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-фтор-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 117, Собирая второй пик элюирования на стадии B. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,01 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,00 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,49-6,40 (м, 3H), 4,50 (д, J = 13 5 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,17 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 2,40-1,98 (м, 1H), 1,93-1,70 (м, 2H), 1,63 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,36-1,18 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,5 Гц, 1H). *m/Z* (esi) (M+1+2) = 511,4.

Пример 119



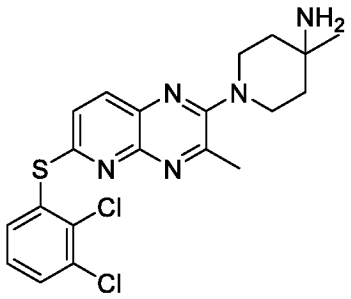
(*S*)-1'-(6-((6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

[00506] Стадия A: К перемешиваемому раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (60 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,49 ммоль) при 0 °C, и перемешивали при 0 °C в течение 5 мин.

(*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорид (54 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям при 0 °C, и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) с получением (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (65 мг, 90% выход) в виде почти белого твердого вещества. *m/z* (esi) M+1 = 366,0.

[00507] Стадия B: К перемешиваемому раствору (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (60 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли натрия 6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-тиолат (42 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при 120 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и переносили в ДМФ (1 мл), фильтровали и чистили с использованием преп. ВЭЖХ с обращенной фазой (5-60%ACN: вода (20 мМ NH_4CO_3)) с получением (*S*)-1'-(6-((6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (18 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,11 (м, 7H), 4,40 (т, *J* = 13,4 Гц, 2H), 3,84 (с, 1H), 3,29 – 3,20 (м, 1H), 3,09 (д, *J* = 15,6 Гц, 1H), 2,65 (д, *J* = 15,8 Гц, 1H), 1,87 – 1,75 (м, 1H), 1,70 (т, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,55 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 1,14 (д, *J* = 13,5 Гц, 1H); *m/z* (esi) M+1 = 524,4.

Пример 120



1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

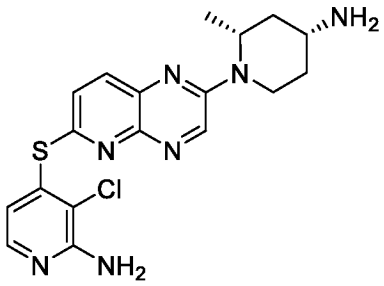
[00508] Стадия A: Смесь из 6-хлорпиридин-2,3-диамина (1,00 г, 7,0 ммоль), метил-2-оксопропаноата (0,96 мл, 10,45 ммоль) и основы Хунига (2,41 мл, 13,93 ммоль) в ДМФ (23,22 мл, 7,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем концентрировали и загружали в ДХМ. Добавляли гексаны, и полученное фильтровали с получением 6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1*H*)-она (0,73 г, 3,71 ммоль, 53% выход).

[00509] Стадия B: Основу Хунига (0,15 мл, 0,86 ммоль) добавляли к 6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1H)-она (0,11 г, 0,57 ммоль) и Tf_2O (0,11 мл, 0,63 ммоль) в ДХМ (2,86 мл, 0,57 ммоль) при 0 °C. Полученном давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали и чистили на колонке с использованием EtOAc:гекс. (10-90%) с получением 6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,100 г, 0,31 ммоль, 53% выход).

[00510] Стадия C: Смесь из 6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,10 г, 0,31 ммоль), *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,065 г, 0,31 ммоль) и основы Хунига (0,11 мл, 0,61 ммоль) в диоксане (0,76 мл, 0,31 ммоль) нагревали до 90 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали и загружали в колонку и чистили с использованием EtOAc: гекс.: (10-90%) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,10 г, 0,26 ммоль, 84% выход).

[00511] Стадия D: *трет*-бутил (1-(6-хлор-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,050 г, 0,13 ммоль), калия фосфат (0,081 г, 0,38 ммоль), TMEDA (0,012 мл, 0,077 ммоль), 2,3-дихлорбензолтиол (0,069 г, 0,38 ммоль) и меди (I) йодид (0,0073 г, 0,038 ммоль) загружали в диоксан (0,64 мл, 0,13 ммоль) и дегазировали Ar, герметизировали и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Смесь загружали в колонку и чистили с использованием EtOAc:гекс. (10-90%). Фракции концентрировали и перемешивали с ТФО: ДХМ (1:1 4 мл) в течение 1 часап при комнатной температуре смесь концентрировали и чистили с помощью преп. ВЭЖХ с использованием ACN:вода (1% ТФО) 5-95% с получением продукта. Продукт обрабатывали ДХМ и нас. $NaHCO_3$. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4. Концентрировали с получением 1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (0,028 г, 0,065 ммоль, 51% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ, 7,94 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 7,65 (дд, 1H, *J* = 7,8, 1,6 Гц), 7,52 (дд, 1H, *J* = 8,2, 1,6 Гц), 7,24 (т, 1H, *J* = 7,8 Гц), 7,20 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 3,46-3,33 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,69–1,60 (м, 2H), 1,25 (с, 3H). *m/z* (esi) M+1 = 534,1.

Пример 121

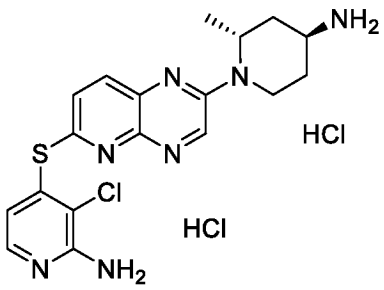


4-((2-((2*R*,4*R*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00512] Стадия A: К раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила 4-нитробензолсульфоната (75 мг, 0,20 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (184 мкл, 1,0 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутил ((2*R*,4*R*)-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (48 мг, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-12% MeOH в ДХМ) с получением ((2*R*,4*R*)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (72 мг, 0,19 ммоль, 93% выход).

[00513] Стадия B: *трет*-бутил ((2*R*,4*R*)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (72 мг, 0,19 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (66 мкл, 0,38 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (69,6 мг, 0,38 ммоль) загружали в диоксане (2 мл) и нагревали до 80 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-15% MeOH в ДХМ с 0,2% NH_4OH) с получением boc-материала. Материал переносили в 10% MeOH в ДХМ (3 мл) и добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Материал концентрировали и чистили с использованием хроматографии с обращенной фазой (0-50% ACN:вода с 0,1% ТФО). Материал переносили в 10% MeOH в ДХМ, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната, и слои разделяли. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением 4-((2-((2*R*,4*R*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (19,9 мг, 0,050 ммоль, 26,0% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 7,76 (д, 1H, *J* = 5,3 Гц), 7,57 (д, 1H, *J* = 5,3 Гц), 6,43 (с, 2H), 6,37 (д, 1H, J= 5,3 Гц), 4,65 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,91–1,77 (м, 3H), 1,61-1,46 (м, 2H), 1,37 (д, 3H, J=6,7 Гц). *m/Z* (esi) (M+1) = 402,1.

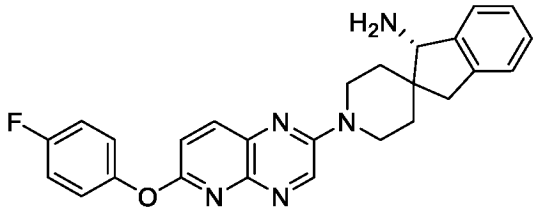
Пример 122



4-((2-((2*R*,4*S*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина дигидрохлорид

[00514] К раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила 4-нитробензолсульфоната (75 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (184 мкл, 1,02 ммоль) и *трет*-бутил ((2*R*,4*S*)-2-метилпиперидин-4-ил)карбамата (48 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 часов, добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (112 мг, 0,61 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (0-12% MeOH в ДХМ) с получением boc-продукта. Материал переносили в ДХМ (2 мл) и добавляли 4 н. HCl (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-((2-((2*R*,4*S*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина дигидрохлорида (47,1 мг, 0,12 ммоль, 57% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,02 (с, 1H), 8,21 (ш с, 3H), 8,07 (д, 1H, *J* = 6,5 Гц), 5,13 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,24 (д, 3H, J=6,8 Гц). *m/Z* (esi) (M+1) = 402,1.

Пример 123



(*S*)-1'-(6-(4-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

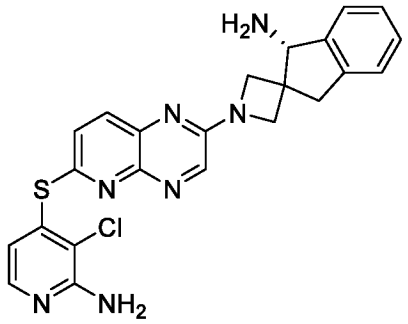
[00515] Стадия А. (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (1, 9 г, 5,19 ммоль) суспендировали в ДХМ (25,97 мл). Добавляли триэтиламин (0,9 мл, 6,23 ммоль), с последующим добавлением ди-трет-бутилдикарбонат (1,36 г, 6,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой, органические экстракты фильтровали через бумагу 1PS, и концентрировали с получением

трет-бутил (*S*)-(1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (2,26 г, 4,86 ммоль, 94% выход). РХ-МС (ММ-ES + APCI, Pos): *m/z* 466,3 (M+H).

[00516] Стадия B. 4-Фторфенол (14 мг, 0,13 ммоль) добавляли к раствору калия *трет*-бутоксида (14 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (179 мкл) при комнатной температуре. Через 30 минут, добавляли *трет*-бутил (*S*)-(1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль) и смесь перемешивали при 65 °C в течение 18 часов. Добавляли 4-фторфенол (14 мг, 0,13 ммоль) и калия *трет*-бутоксид (14 мг, 0,13 ммоль), и перемешивание продолжали при 65 °C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до при комнатной температуре, разбавляли EA / насыщенным солевым раствором, объединенные экстракты фильтровали через бумагу 1PS, выпаривали в вакууме, и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-40% ацетон / ДХМ) с получением *трет*-бутил (*S*)-(1'-(6-(4-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (33 мг, 0,061 ммоль, 57% выход). РХ-МС (ММ-ES + APCI, Pos): *m/z* 542,3 (M+H).

[00517] Стадия C. Смесь *трет*-бутил (*S*)-(1'-(6-(4-фторфеноксы)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (56 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) продували N_2, и обрабатывали 4 н. HCl в диоксане (0,2 мл) через шприц при комнатной температуре, перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь тушили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные экстракты фильтровали через 1PS бумагу, выпаривали в вакууме, и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-7% MeOH/ДХМ с 2% NH_4OH) с получением (*S*)-1'-(6-(4-фторфенокси)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (19 мг, 0,043 ммоль, 42 % выход). РХ-МС (ММ-ES + APCI, Pos): *m/z* 442,2 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,99 Гц, 1H), 7,35-7,12 (м, 9H), 4,39 (д, J= 8,99 Гц, 2H), 3,93 (с, 1H), 3,32 (дд, *J* = 26,07, 8,47, 2H), 3,15 (д, *J* = 15,83 Гц, 1H), 2,79 (д, *J* = 15,83 Гц, 1H), 1,83 (дт, *J* = 39,1, 12,37 Гц, 2H), 1,61 (д, *J* = 13,39 Гц, 1H), 1,42 (д, *J* = 13,39 Гц, 1H).

Пример 124



(*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-амин

[00518] Стадия A: *трет*-бутил (*R*)-1'-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1-карбоксилат (0, 1 г, 0,3 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), и ТФО (0,3 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов, и растворители выпаривали с получением остатка, который использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

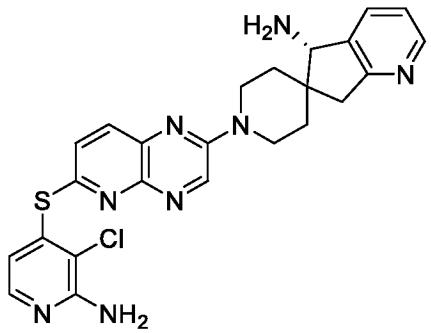
[00519] Стадия B: (*R*)-*N*-((*R*)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,07 г , 0,25 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл). Триэтиламин (0,13 г, 1,3 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил 4-нитробензолсульфонат (0,10 г, 0,28 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 12г силикагелевой колонки (ДХМ-MeOH 1-20%), получая (*R*)-*N*-((*R*)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,057 г, 0,13 ммоль, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 442,1.

[00520] Стадия C: (*R*)-*N*-((*R*)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,037 г, 0,084 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл). Триэтиламин (0,025 г, 0,25 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,018 г, 0,10 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь нагревали до 95 °C и перемешивали в течение 18 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (ДХМ/MeOH смесь 2-20%) с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,04 г, 0,071

ммоль, 57% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 566,2.

[00521] Стадия D: (*R*)-*N*-((*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,062 г, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и к смеси по каплям добавляли 4 М раствор HCl (0,27 мл, 1,1 ммоль) в диоксане. Через 30 минут эфир (10 мл) добавляли к смеси, и желтое твердое вещество отфильтровывали с получением (*R*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-амина (0,041 г, 0,089 ммоль, 81% выход) в виде HCl соли. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,62 (с, 2 Н), 8,55 (с, 1 Н), 8,05 (д, J = 8,6 Гц, 1 Н), 7,80 (д, J = 5,5 Гц, 1 Н), 7,66 (д, J = 8,6 Гц, 1 Н), 7,55 (д, J = 7,2 Гц, 1 Н), 7,39 - 7,30 (м, 2 Н), 6,46 (д, J = 5,5 Гц, 1 Н), 4,86 (с, 1 Н), 4,59 (д, J = 10,2 Гц, 1 Н), 4,40 (д, J = 9,0 Гц, 1 Н), 4,19 (с, 2 Н), 3,61 - 3,51 (м, 2 Н). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 462,1.

Пример 125



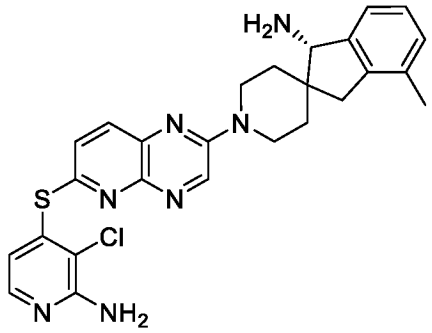
(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

[00522] Стадия A: HCl соль (*S*)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (1,52 г, 7,48 ммоль) суспендировали в диоксане (20 мл). Триметиламин (4,54 г, 44,9 ммоль) добавляли, и перемешивали в течение 30 мин. при к.т. 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонат (2,35 г, 7,48 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (50 мл), и смесь экстрагировали смесью с ДХМ и ИПС (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (120 г) (MeOH/ДХМ 1-20%) с получением (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (2,58 г, 7,03 ммоль, 94% выход) в виде желтого твердого вещества. *m/z* (esi/APCI) M^+1 =467,1.

[00523] Стадия B: (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (2,58 г, 7,03 ммоль)

растворяли в диоксане (25 мл) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (1,41 г, 7,74 ммоль) добавляли к раствору. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 18 часов. Избыток тиолат (0,3 г) добавляли к смеси, и реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (50 мл), и смесь экстрагировали смесью с ДХМ и ИПС (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали с получением оранжевого остатка, который чистили с использованием силикагелевой колонки (220 г) (MeOH/ДХМ 1-20%) с получением (*S*) -1 '-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина(2,45 г, 4, 99 ммоль, 71% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,77 (с, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 7,92 (д, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,84 (д, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,65 (д, J = 7,3 Гц, 1 H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,16 (с, 1 H), 6,69 (д, J = 3,7 Гц, 1 H), 5,31 (с, 2 H), 5,00 (с, 2 H), 4,51 (м, 2 H), 4,05 (с, 1 H), 3,36 (q, J = 12,1 Гц, 2 H), 3,25 (д, J = 16,4 Гц, 1 H), 2, 92 (д, J = 16,4 Гц, 1 H), 1,93 (дд, J = 23,7, 11,3 Гц, 1 H), 1,82 (дд, J = 24,9, 12, 5 Гц, 1 H), 1,76 - 1,67 (м, 2 H), 1,43 (д, J = 13,1 Гц, 1 H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 491,1.

Пример 126

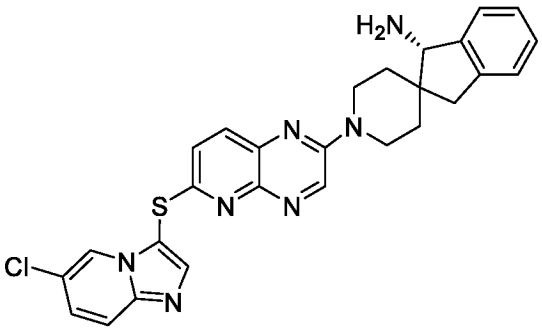


(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

[00524] *трет*-Бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (50 мг, 0, 12 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и 4 M HCl в диоксане (1 мл) добавляли к раствору. Смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т., и добавляли Et_2O (10 мл). Белую твердое вещество, которая создавалась, фильтровали, сушили и потом суспендировали в диоксане (3 мл) и к смеси добавляли триэтиламин (31 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. добавляли 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-илатрифторметансульфонат (33 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (19 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем

гасили водой (10 мл), и смесь экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (3 х 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 х 10 мл), сушили и выпаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (MeOH/ДХМ 1-15% выход *(S)*-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (21 мг, 0,042 ммоль, 40% выход). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,77 (с, 1 H), 7,92 (д, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,84 (с, 1 H), 7,51 (д, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,17 (с, 2 H), 7,07 (с, 1 H), 6,69 (с, 1 H), 4,94 (с, 2 H), 4 , 42 (с, 2 H), 4,02 (с, 1 H), 3,42 (с, 2 H), 3,05 (д, J = 16,3 Гц, 1 H), 2,68 (д, J = 15,4 Гц, 1 H), 2,29 (с, 3 H), 1,89 (дт, J = 23,8, 12,0 Гц, 2 H), 1,69 (д, J = 12,7 Гц, 1 H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 504,1.

Пример 127

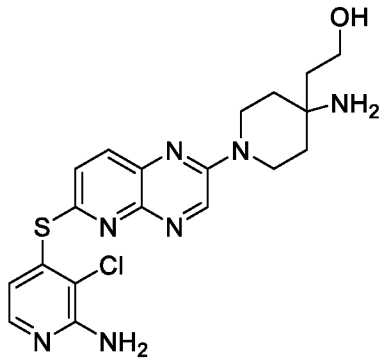


(*S*)-1'-(6-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

[00525] *трет*-Бутил (*S*)-(1'-(6-меркаптопиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (30 мг, 0,065 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и NCS (13 мг, 0,097 ммоль) добавляли к раствору в атмосфере азота. После 20 мин. перемешивания добавляли 6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин (9,9 мг, 0,065 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 1,5 часа и тушили насыщенным раствором $NaHCO_3$, и органический слой выпаривали с получением желтого остатка, который растворяли в ДХМ (2 мл). ТФО (0,1 мл) добавляли к смеси и перемешивали при к.т. в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выпаривали, и остаток нейтрализовали нас. $NaHCO_3$, и водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали с получением желтого остатка, который чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (MeOH/ДХМ 1-20%) с получением (*S*)-1'-(6-((6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (4 мг, 0,0078 ммоль, 12% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, cdcl3) δ 8,69 (с, 1 H), 8,34 (дд, J = 2,0, 0,8

Гц, 1 Н), 8,05 (с, 1 Н), 7,77 (д, J = 8,7 Гц, 1 Н), 7,68 (дд, J = 9,5, 0,8 Гц, 1 Н), 7,35 - 7,28 (м, 2 Н), 7,24 - 7,19 (м, 2 Н), 6,92 (д, J = 8,7 Гц, 1 Н), 4,37 (т, J = 11,8 Гц, 2 Н), 3,99 (с, 1 Н), 3,34 (ддд, J = 25,4, 13,6, 3,2 Гц, 2 Н), 3,10 (д, J = 15,6 Гц, 1 Н), 2,75 (д, J = 15,4 Гц, 1 Н), 1,95 - 1,75 (м, 2 Н), 1,66 (д, J = 13,4 Гц, 1 Н), 1,42 (д, J = 14,9 Гц, 1 Н). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 515,2.

Пример 128



2-(4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол

[00526] Стадия А: *трет*-бутил 4-амино-4-(2-метокси-2-оксоетил)пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл, 11 ммоль) в 100 мл реакционной колбе , оснащенной магнитным элементом. Раствор охлаждали до 0 °С и загружали в атмосфере азота. Лития алюмогидрида (19 мл, 19 ммоль) (1М в ТГФ, безводный) добавляли по каплям в течение 20 минут с помощью капельной воронки. Реакционную смесь перемешивали от 0 °С до к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, и тушили водой (,72 мкл) с последующим добавлением 15% NaOH (,72 мкл), затем воды (2,1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Неочищенный раствор фильтровали через целит. Твердые вещества промывали EtOAc, и фильтрат конденсировали с получением *трет*-бутил 4-амино-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,8 г, 66% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 245,2.

[00527] Стадия В: *трет*-бутил 4-амино-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,25 г, 1,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл, 1,0 ммоль). Добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (0,16 г, 1,1 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Неочищенную вещество конденсировали, и загружали в 24г силикагелеву колонку и выделяли, используя градиент с 0-5% МеОН: ДХМ с получением *трет*-бутил 4-амино-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,26 г, 0,72 ммоль, 72% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 359,3.

[00528] Стадия С: *трет*-бутил 4-амино-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат(0,13 г, 0,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,7 мл, 0,37 ммоль). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,28 мл, 3,7

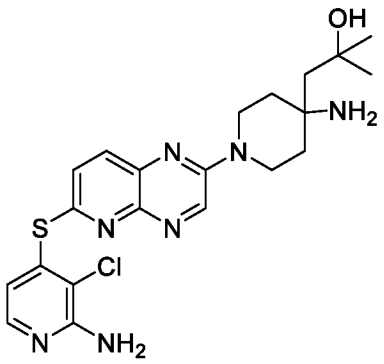
ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при к.т. В завершение реакционную смесь конденсировали с получением желтого масла. 4- (2 - ((*трет*-бутилдиметилсилил) окси) этил) пиперидин-4-амин (0,094 г, 99% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 259,2.

[00529] Стадия D: 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил 4-нитробензолсульфонат (0,23 г, 0,63 ммоль) и 4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-амин (0,20 г, 0,76 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3,2 мл, 0,63 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,35 мл, 2,5 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. В завершение реакционную смесь конденсировали и загружали в 40 г силикагелеву колонку и чистили, используя градиент 0-10% MeOH:EtOAc с получением 4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (,073 г, 27% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 422,2.

[00530] Стадия E: 4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-амин (,073 г, 0, 17 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,85 мл, 0,17 ммоль). Добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,037 г, 0,21 ммоль) и триэтиламин (0,095 мл, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 96 часов. Реакционную смесь конденсировали и загружали в 40г силикагелеву колонку. Желаемый продукт выделяли, используя градиент 0-10% MeOH: ДХМ с получением 4-((2-(4-амино-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиридо[23-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (0,018 г, 0,032 ммоль, 19% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 546,2.

[00531] Стадия F К раствору 4-((2-(4-амино-4-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (,018 г, 0,032 ммоль) в тетрагидрофуране (0,32 мл, 0,032 ммоль) добавляли тетрабутиламмония фторид (0,011 мл, 0,038 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 часов. Неочищенный реакция растворяли в смеси с 40% воды: 60% MeCN + 2% ТФО и выделяли с использованием хроматографии с обращенной фазой, используя градиент 5-95% MeCN: H_2O + 0,1% ТФО. Фракции концентрировали, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ола (7,2 мг, 0,017 ммоль, 52% выход).^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 8,97 (ш с, 1H), 7,98 (д, 1H, J = 8,4 Гц), 7,78 (д, 1H, J = 5, 2), 7,57 (д, 1H, J = 8,4), 6,44 (с, 2H), 6,42 (д, 1H, J = 5,2 Гц), 3,8 (ш с, 4H), 3,61 (т, 2H, J = 6,4 Гц), 1,97 (с, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,71 (м, 5H), 1,62 (м, 2H). *m/z* (Esi/APCI) M+1 = 432,1.

Пример 129



1-(4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ол

[00532] Стадия A: *трет*-Бутил 4-амино-4- (2-метокси-2-оксоетил) пиперидин-1-карбоксилат (0,66 г, 2,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл, 2,4 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °C. Метилмагнию бромид (8,7 мл, 12 ммоль) (1,4M в ТГФ) по каплям добавляли к охлажденному раствора. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (5,0 мл), разбавляли EtOAc и фильтровали, получая *трет*-бутил4-амино-4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,66 г, 99% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 273,2.

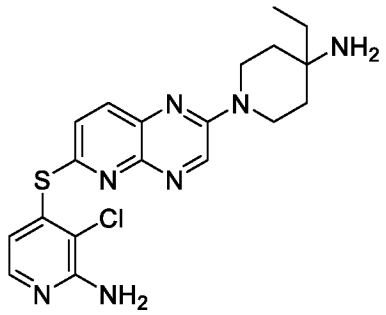
[00533] Стадия B: *трет*-Бутил 4-амино-4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,33 г, 1,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (6,06 мл, 1,2 ммоль). 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,93 мл, 12 ммоль) добавляли к реакционному раствору при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь конденсировали с получением 1-(4-аминопиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ола (21 г, 99% выход), который использовался как есть. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 173,2.

[00534] Стадия C: 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил4-нитробензолсульфонат (0,25 г, 0,68 ммоль) и 1-(4-аминопиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ол (0,14 г, 0,82 ммоль) растворяли в 1,4-диоксан (3,4 мл, 0,68 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,38 мл, 2,7 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь конденсировали в вакууме и загружали в 40г силикагелеву колонку и чистили, используя градиент 0-5% MeOH:ДХМ. Получали 1-(4-амино-1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ол (, 051 г, 0,15 ммоль , 22% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 336,1.

[00535] Стадия D: 1-(4-амино-1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ол (,051 г, 0, 15 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,034 г, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (0,76 мл, 0,15 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,085

мл, 0,61 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 80 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь конденсировали и загружали в 40г силикагелеву колонку и выделяли, используя градиент 0-20% MeOH:ДХМ + NH_4OH с получением 1-(4-амино-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,0 мг, 1,0% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 8,96 (ш с, 1H), 7,96 (д, 2H, J= 8,6 Гц), 7,77 (д, 2H, J=5,2), 7,58 (д, 2H, J= 8,6), 6,44 (с, 2H), 6,39 (д, 2H, J=5,2 Гц), 4,1 (д, 2H, J=12,5), 3,61 (м, 4H), 1,6 (м, 2H), 1,5 (с, 1H), 1,15 (м, 6H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 460,1.

Пример 130



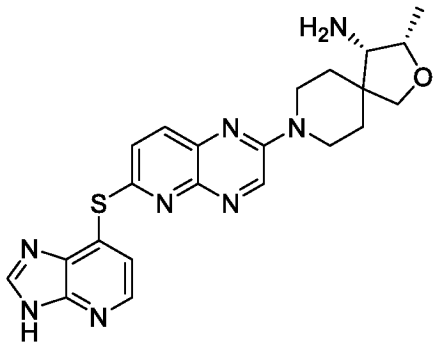
4-((2-(4-амино-4-етилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин

[00536] Стадия A: 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил4-нитробензолсульфонат (0,20 г, 0,55 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,7 мл, 0,55 ммоль) . Добавляли трет-бутил (4-етилпиперидин-4-ил) карбамата (0,15 г, 0,65 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 часов. Неочищенную реакционную смесь конденсировали и загружали в 24г силикагелеву колонку и чистили, используя градиент 10:90 EtOAc: гексан с получением *трет*-бутил (1- (6-хлорпиридо [2,3-*b*] пиразин-2-ил) -4-етилпиперидин -4-ил) карбамата (, 091 г, 0,23 ммоль, 42% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 336,1.

[00537] Стадия B: *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-етилпиперидин-4-ил)карбамата (,091 г, 0,23 ммоль) растворяли в 1, 4-диоксане (1,2 мл, 0,23 ммоль). Натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,051 г, 0,28 ммоль) добавляли к раствору с последующим добавлением триэтиламина (0,13 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Реакционную смесь конденсировали и загружали в 40г силикагелеву колонку, и чистили, используя градиент 0-5% MeOH: ДХМ. Материал повторно суспендировали в ДХМ, и добавляли 4 M HCl в диоксане (1,0 мл) при к.т., и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 4-((2-(4-

амино-4-етилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (,011 г, 0,026 ммоль, 11% выход). 1H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 8,95 (ш с, 1H), 7,96 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 7,77 (д, 2H, J = 5, 0), 7,58 (д, 2H, 8,6), 6,43 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,1 (4, 2H, J = 5,4 Гц), 3,60 (д, 1H, J = 13,69 Гц), 3,55 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 1,27 (м, 4H), 1,62 (т, 3H , J = 7,62 Гц). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 416,1.

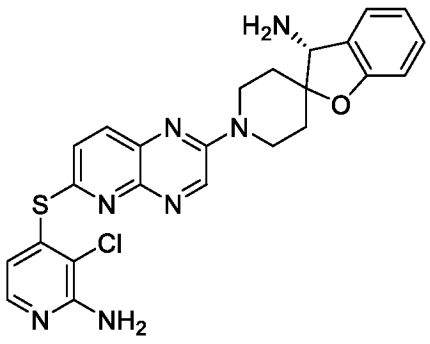
Пример 131



(3*S*,4*S*)-8-(6-((3H-имидазо[4,5b]пиридин-7-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00538] (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (Пример 13, стадия A) (,051 г, 0,15 ммоль) и метил 3-((3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ил)тио)пропаноат (0,044 г, 0,18 ммоль) растворяли в *N*,*N*-диметилацетамиде (0,77 мл, 0,15 ммоль). К смеси добавляли 1 M раствор калия *трет*-бутоксид (0,15 мл, 0,15 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Неочищенную реакционную смесь конденсировали и загружали в 40 г силикагелеву колонку. Желаемый продукт выделяли, используя градиент 0-20% MeOH:ДХМ с 0,2% NH_4OH с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-((3*H*-имидазо[4,5b]пиридин-7-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (,016 г, 0,035 ммоль, 23% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 8,93 (ш с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 4,05 (г., 4H), 3,68 (д, 2H, J = 8,6 Гц), 3, 53 (м, 4H), 1,7 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,51 (м, 3H), 1,2 (с, 3H), 1,06 (д, 4H , J = 6,4 Гц) *m/z* (esi/APCI) M+1 = 430,1.

Пример 132

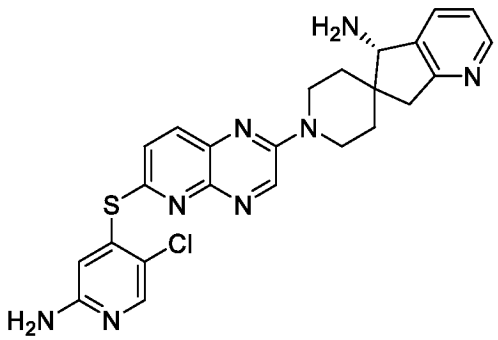


(*R*) -1 '- (6 - ((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил) тио) пиридо [2,3-*b*] пиразин-2-ил) -3*H*-спиро [бензофуран-2,4 '-пиперидин] -3-амин

[00539] Стадия A: (*R*)-*N*-((*R*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (,060 г, 0,13 ммоль) и 670 мг натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолата (0,046 г, 0,25 ммоль) разбавляли в *N*,*N*-диметилацетамиде (0,64 мл, 0,13 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,071 мл, 0,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 48 часов при 100 °C. Неочищенную вещество загружали в 40г силикагелеву колонку, и выделяли, используя градиент 50-100% EtOAc: гексан с получением (*R*)-*N*-((*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (,048 г , 0,081 ммоль, 64% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 596,2.

[00540] Стадия B: (*R*)-*N*-((*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (,048 г, 0,081 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (0,81 мл, 0,081 ммоль). Добавляли гидрохлоридну кислоту концентрацией 4,0 М в 1,4-диоксане (0,16 мл, 0,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 минут. Реакцию гасили нас. раствором Na_2SO_4 (3,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, и концентрировали, и полученный в результате остаток загружали в 12 г силикагелеву колонку, и выделяли, используя градиент 0-10% MeOH: EtOAc с получением (*R*)-1'-(6-((2-амино3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3*H*-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амина (,030 г, 0,060 ммоль, 74% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 9,06 (ш с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,46 (м, 2H), 4,51 (м, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,51 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,84 (г, 3H), 1,17 (м, 2H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 492,1.

Пример 133

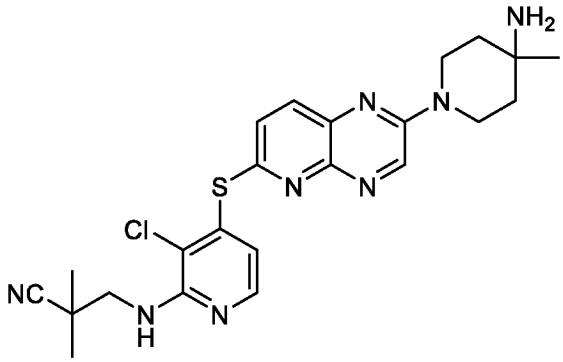


(*S*)-1'-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин

[00541] Стадия A: (*S*)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина дигидрохлорид (9,4 мл, 1,9 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-b]пиразин-2-ила трифторметансульфонат (0,59 г, 1,9 ммоль) добавляли в 1,4-диоксане (0,17 г, 1,9 ммоль). Добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,4 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 50 °C в течение двух часов. Неочищенную реакционную смесь затем конденсировали, и загружали в 80 г силикагелевий картридж, и выделяли, используя градиент 1-10% MeOH:ДХМ с получением (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (0,14 г, 20% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 367,1.

[00542] Стадия B: Натрия 2-амино-5-хлорпиридин-4-тиолат (0,039 г, 0,21 ммоль) и (*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (0,050 г, 0,14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,68 мл, 0,14 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,038 мл, 0,27 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 80 °C в течение 18 часов. Неочищенную реакционную смесь загружали в 40г силикагелеву колонку, и выделяли, используя градиент 0-10% MeOH: EtOAc + NH_4OH с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (,013 г, 0,024 ммоль, 1% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CD3) 2SO) δ 9,07 (с, 1H), 8,62 (ш с, 2H), 8,617 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,6 (д, 1H), 6,65 (ш с, 5H), 6,2 (ш с, 1H), 4,53 (м, 4H), 3,14 (д, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,62 (м, 2H) *m/z* (esi/APCI) M+1 = 491,1.

Пример 134



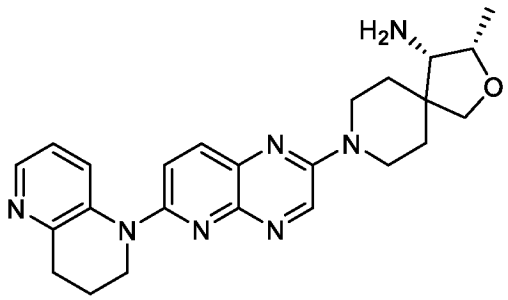
3-((4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)2,2-диметилпропаннитрил

[00543] Стадия A: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо [2,3-*b*] пиразин-2-ил-трифторметансульфоната (0,40 г, 1,3 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением *трет*-бутил (4-метилпиперидин-4-ил) карбамата (0,30 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали на воду и экстрагировали дважды MTBE. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием силикагелевой хроматографии (10-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,3 ммоль, 98% выход).

[00544] Стадия B: *трет*-Бутил (1-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) карбамата (25 мг, 0,066 ммоль), в основе Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль), и 3-((3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил (48 мг, 0,20 ммоль) загружали в 1,4-диоксан (662 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме и затем повторно суспендировали в ДХМ (5 мл). Добавляли ТФО (5 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре 2 часов. Затем концентрировали в вакууме и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% ТФО как модификатором). Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между ДХМ и 1M NaOH, и слои разделяли. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-((4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрила (0,013 г, 0,027 ммоль, 40% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,74 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 7,85 (д, 1H, J = 5,3 Гц), 7,50 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,64 (д, 1H, 5,5 Гц), 5,41 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,81 (м, 2H), 3,75 (д, 2H, J = 6, 7 Гц), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,24 (с, 3H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 483,2.

Пример 135

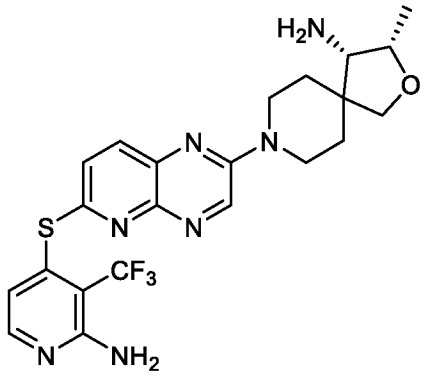


(3S, 4S) -8- (6- (3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1 (2H) -ил) пиридо [2,3-b] пиразин-2-ил) -3-метил 2-окса-8-азаспиро [4.5] декан-4-амин

[00545] (3*S*,4*S*)-8-(6-(3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2*H*)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил 2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 69, заменяя 1,2,3,4-тетрагидро-[1,5]нафтиридин на 1,2,3,4-

тетрагидрохинолин на стадии B. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 432,3.

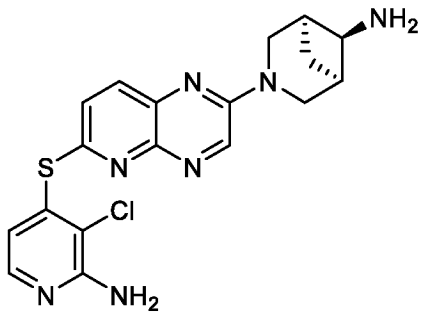
Пример 136



(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00546] (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 13, заменяя 2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-тиол на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии B. Кроме того, конечный продукт на стадии B чистили, используя ВЭЖХ, (от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% ТФО как модификатором). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 492,2.

Пример 137

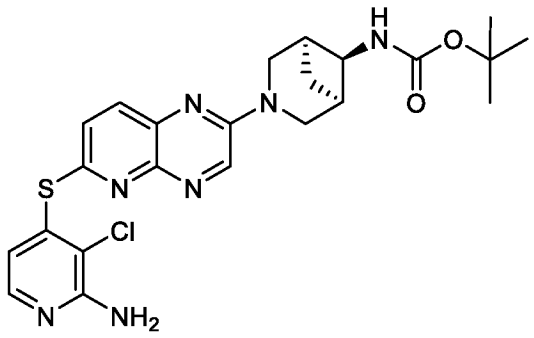


((1*R*,5*S*,6*r*)-3(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла[3,1,1]гептан-6-амин

[00547] Стадия A: К раствору эндо-6(boc-амино)-3-азабицикла[3,1,1]гептана (0,17 г, 0,82 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила4-нитробензолсульфоната (0,25 г, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (3,41 мл, 0,68 ммоль) добавляли триэтиламин (0,38 мл, 2,73 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 72 часов. Смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме, и использовали как есть на следующей стадии. Предполагается количественный выход *трет*-бутил ((1*R*,5*S*,6*r*)-3(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла[3,1,1]гептан-6-ил)карбамата (0,26 г, 0,68 ммоль, 99% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 492,2.

[00548] Стадия B: 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,041 г, 0,26 ммоль), в основе Хунига (0,148 мл, 0,85 ммоль) и *трет*-бутил ((1*R*,5*S*,6*r*)-3-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла[3,1,1]гептан-6-ил)карбамата (0,064 г, 0,17 ммоль) загружали в 1,4 - диоксан (1,14 мл, 0,17 ммоль) и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли ДХМ (25 мл) и фильтровали через целит. Твердые вещества промывали ДХМ (25 мл), и затем 3:1 ДХМ:ИПС (25 мл), и затем фильтрат концентрировали в вакууме. Данный материал чистили с использованием флэш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 15% MeOH в EtOH. Полученную в результате твердое вещество повторно суспендировали в ДХМ (5 мл) и ТФО (5 мл). Данную смесь в течение 1 часа при к.т. и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток пидлужнювалы нас. $NaHCO_3$ (15 мл), и экстрагировали 3:1 ДХМ:ИПС (2 × 25 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток чистили с использованием флэш-хроматографии, используя градиент от 0 до 15% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH, как модификатором, с получением (1*R*,5*S*,6*r*)-3(6-((2-амино3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла [3,1,1] гептан-6-амина (0,026 г, 0,064 ммоль, 38% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,77 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, J = 8,4 Гц), 7,76 (д, 1H, J = 5,3 Гц), 7,60 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,63 (ш с, 2H), 6,36 (д, 1H, J = 5,3 Гц), 3,91-3, 70 (м, 4H), 3,31 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,13 (ш с, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,32 (д, 1H, J = 9,6 Гц). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 400,1.

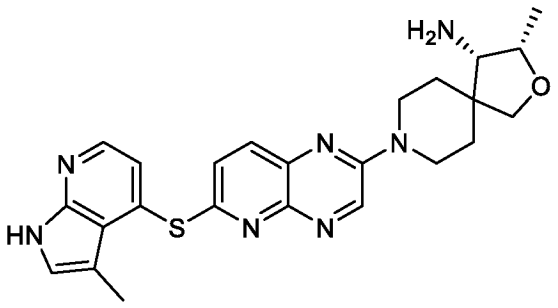
Пример 138



(*Трет*-бутил((1*R*,5*S*,6*r*)-3(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла[3,1,1]гептан-6-ил)карбамата

[00549] *Трет*-бутил ((1*R*,5*S*,6*r*)-3(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла [3,1,1] гептан-6-ил) карбамата получали в соответствии с процедурой с Примера 121, за исключением того, что снятие защиты на стадии B ТФО не совершали. *m/z* (esi / APCI) M+1 = 500,2.

Пример 139

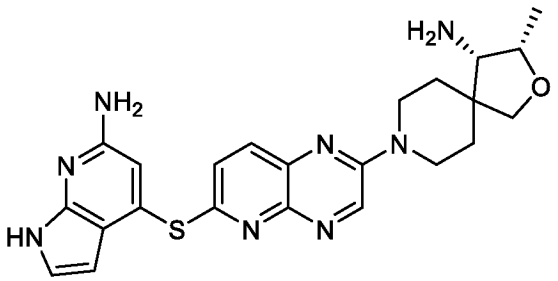


(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00550] Стадия А: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,94 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (0,47 г, 1,5 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,36 г, 1 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа и выливали в воду и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,42 г, 84% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 334,2.

[00551] Стадия В: Метил 3-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат (0,042 г, 0,17 ммоль), (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (0,030 г, 0,09 ммоль) и калия трет бутоксид (0,18 мл, 0,18 ммоль) растворяли в NMP (0,90 мл, 0,090 ммоль) и нагревали до 100 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли ДХМ (25 мл) и фильтровали через целит. Твердые вещества промывали ДХМ (25 мл) и 3:1 ДХМ:ИПС (25 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме. Данный материал чистили с использованием флэш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 20% MeOH в ДХМ (с 2% NH_4OH, как модификатором) с получением (3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,016 г, 0,033 ммоль, 37% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,15 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,26 (м, 1H), 7,22 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 7,11 (д, 1H, J= 8,6), 4,07-3,95 (м, 3H), 3,66 (д, 1H, J= 8,4 Гц), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,46 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 2,88 (д, 1H, J= 5,3 Гц), 2,23 (с, 3H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,52 (м, 2H), 1,06 (д, 3H, J= 6,5 Гц). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 462,2.

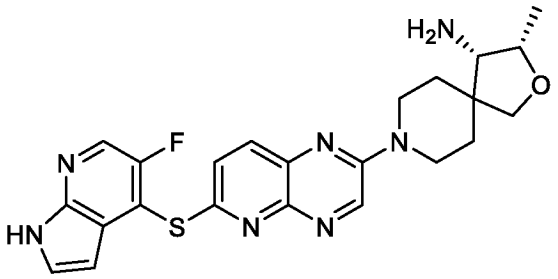
Пример 140



(3*S*,4*S*)-8-(6-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00552] (3S,4S)-8-(6-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 139, заменяя метил 3-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)пропаноат на метил 3-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат на стадии A. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 463,2.

Пример 141



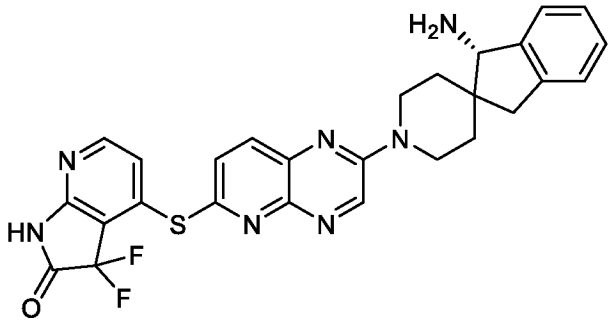
(3*S*,4*S*)-8-(6-((5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00553] Стадия A: *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,94 мл, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфоната (0,47 г, 1,5 ммоль) в DMA, охлажденного до 0 °C, с последующим добавлением (3*S*,4*S*)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,36 г, 1 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, и выливали в воду, и экстрагировали три раза ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ с 0,2% NH_4OH, как добавкой, с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,42 г, 84% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 334,2.

[00554] Стадия B: Метил 3-((5-фтор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат (0,066 г, 0,26 ммоль), (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (0,029 г, 0,087 ммоль) и калия трет-бутоксид (0,27 мл, 0,27 ммоль) загружали в NMP (0,87 мл, 0,087 ммоль) и нагревали до 100 °C в

течение 18 часов. Реакционную смесь нагревали до 150 °C в течение 2 часчов в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ДХМ (25 мл) и фильтровали через целит. Твердые вещества промывали ДХМ (25 мл), и затем 3: 1 ДХМ: ИПС (25 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме. Данный материал чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с использованием градиента от 5 до 95% ACN в воде (с 0,1% ТФО, как модификатором). Полученные в результате фракции затем пидлужнювалы нас. $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали 3:1 ДХМ:ИПС (2X25 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-((5-фтор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,0024 г, 0,0052 ммоль, 5,9% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,86 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 7,61 (м, 1H), 7,31 (д, 1H, J= 8,6), 6,26 (м, 1H), 4,09-3,94 (м, 3H), 3,66 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 3,47 (д, 1H, J= 8,4 Гц), 2,89 (д, 1H, J= 5,3 Гц), 1,80-1,42 (м, 5H), 1,06 (д, 3H, J= 6,5 Гц). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 466,2.

Пример 142



(*S*)-4-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он

[00555] Стадия A: (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,00 г, 6, 53 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (22 мл, 6,53 ммоль) и триэтиламин (2,73 мл, 19,6 ммоль) добавляли к смеси. После 20 минут перемешивания при к.т., добавляли 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат (2,05 г, 6,53 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Метил 3-меркаптопропаноат (0,54 мл, 6,53 ммоль), палладий (II) ацетат (0,15 г, 0,65 ммоль) и Xanthphos (0,76 г, 1,3 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и азот барботировали через реакционную смесь в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение ночи и охлаждали до к.т., смешивали с EtOAc (30 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали, и остаток чистили с использованием флэш-хроматографии,

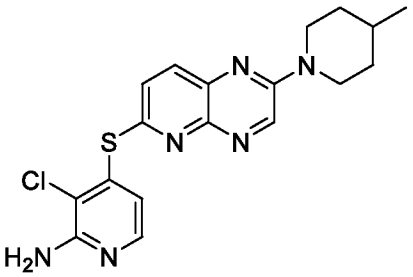
элюируя градиентом от 2 до 20% MeOH в ДХМ с получением метил 3-((2-((*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пропаноата (1,6 г, 2,89 ммоль, 44,3% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 554,2.

[00556] Стадия B: Метил 3-((2-((*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пропаноат (1,3 г, 2,35 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и затем медленно добавляли 21% раствор натрия этанолата (1,75 мл, 4,70 ммоль) в этаноле. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа, и реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и выпаривали в вакууме. Продукт чистили с использованием флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 10 до 100% EtOAc в гексане с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-меркаптопиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,32 г, 0,69 ммоль, 29% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 468,2.

[00557] Стадия C: Раствор 3,3-дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (0,026 г, 0,087 ммоль), (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-меркаптопиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,037 г, 0,079 ммоль), три(дибензилиденацетон)дипаладия (0) (0,0036 г, 0,0040 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,0046 г, 0,0079 ммоль) в 1,4-диоксане (0,79 мл, 0,079 ммоль) нагревали до 100 °C в течение 16 часов. Реакцию гасили EtOAc (25 мл) и водой (25 мл), фильтровали через бумагу GF/F, и затем двухфазную смесь разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток повторно суспендировали в диоксане (5 мл) и обрабатывали 4M HCl в диоксане (5 мл) при перемешивании при к.т. в течение 15 минут. Смесь концентрировали в вакууме и затем повторно суспендировали в 25 мл смеси 3:1 ДХМ:ИПС. Добавляли 25 мл нас. $NaHCO_3$ и давали перемешиваться в течение 5 минут. Слои разделяли, и затем органические экстракты экстрагировали из водного слоя ДХМ:ИПС (2 × 15 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное чистили с использованием флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH в EtOAc (с 2% NH_4OH, как добавкой) с получением (*S*)-4-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (0,0081 г, 0,015 ммоль, 19% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,03 (с, 1H), 8,14

(д, 1H, J=5,9 Гц), 8,02 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 7,74 (д, 1H, J= 8,6), 7,34-7,15 (м, 5H), 6,89 (д, 1H, J= 5,9 Гц), 6,65 (ш с, 4H), 4,48 (м, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,11 (д, 1H, J= 15,7 Гц), 2,70 (д, 1H, J=15,5 Гц), 1,81 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,20 (м, 1H). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 532,2.

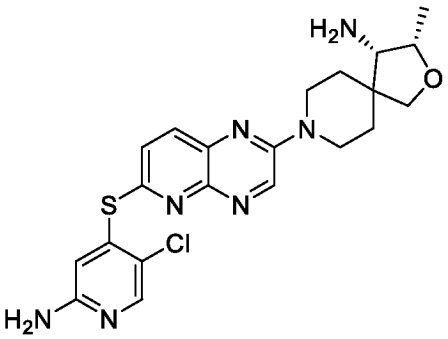
Пример 143



3-хлор-4-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пиридин-2-амин

[00558] К раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (0,18 г, 0,57 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли 4-метилпиперидин (0,057 г, 0,57 ммоль) и основу Хунига (0,60 мл, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (0,092 г, 0,57 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120 °C в микроволновом шкафу в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали в воду, и водный слой экстрагировали EtOAc, и слои разделяли. Органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/ДХМ, в качестве элюента, с получением 3-хлор-4-((2-(4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)пиридин-2-амина (0,023 г, 10% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 387,1; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,73 (с, 1H), 7,91(д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,58 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,05 (т, J = 12,9 Гц, 2H), 1,83 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 1,78- 1,69 (м, 1H), 1,32 – 1,21 (м, 2H), 1,0 (д, J = 5,5 Гц, 3H).

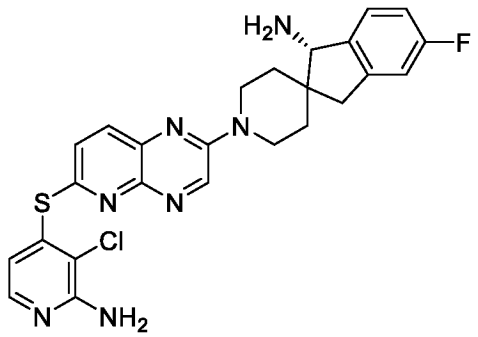
Пример 144



(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00559] (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 71, заменяя DMA на диоксан, как растворитель, и повышая температуру реакционной смеси до 150 °C. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 558,2.

Пример 145



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

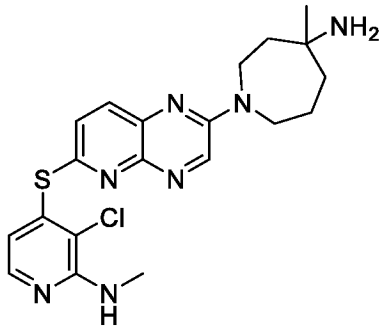
[00560] Стадия A: К раствору *N*-((*S*)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида 2,2,2-трифторацетата (0,30 г, 0,68 ммоль) в ДХМ при комнатной температуре добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,44 г, 3,4 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонат (0,21 г, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Материал хроматографировали с использованием 0-100% EtOAc/гексаны, как элюента, с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,34г, 102%). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 488,2.

[00561] Стадия B: К раствору *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (0,27 г, 2,1 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолату (0,38 г, 2,1 ммоль) в 2:1 диоксан/DMA добавляли (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,34 г, 0,70 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 75 °C с последующим нагреванием реакционной смеси до 140 °C в течение 45 минут в микроволновом шкафу. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали в EtOAc, и слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием хроматографии с использованием 0-10% MeOH/ДХМ, в качестве элюента, с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-

дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,015 г, 4% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 612,2.

[00562] Стадия C: К раствору (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,015 г, 0,025 ммоль) в 5 мл метанола добавляли 2 мл 4M HCl в диоксане, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и материал загружали в 20% MeOH/ДХМ с 0,4M NH_4OH и концентрировали. Остаток хроматографировали с использованием 0-10% MeOH/ДХМ с 2% NH_4OH, как модификатором, с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[23-*b*]пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (0,0023 г, 18% выход). *m/z* (esi/APCI) M+1 = 508,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,75 (с, 1H), 7,97 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,95 – 6,90 (м, 2H), 6,69 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 3H), 4,45 – 4,38 (м, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,38 (м, 4H), 3,10 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 2,75 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 1,92 - 1,79 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 1,44 (м, 1H).

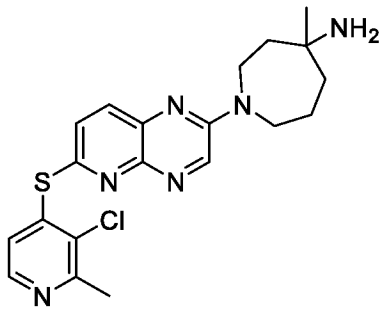
Пример 146



1-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00563] 1-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 73, заменяя 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии 2, при этом нагревая реакционную смесь до 150 °C в микроволновом шкафу в течение 2 часов. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 430,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 8,43 (с, 1H), 7,91 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H) , 7,45 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,13 - 5,1 (м, 1H), 3,91 - 3,73 (м, 4H), 3,05 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,17 - 2,05 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 4H) , 1,67 - 1,52 (м, 3H), 1,26 - 1,23 (м, 1H), 1,18 (с, 3H).

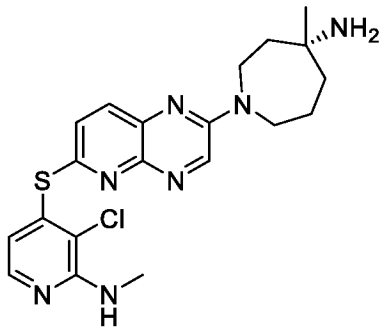
Пример 147



1-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00564] 1-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин получали в соответствии с процедурой с Примера 73, заменяя 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиол на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол на стадии 2 при этом нагревая реакционную смесь до 100 °C в микроволновом шкафу в течение 6 часов. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 415,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 8,65 (с, 1H), 8,18 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H) , 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 3,92 - 3,75 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 1,91 - 1,77 (м, 4H), 1,66 - 1,51 (м, 3H), 1,26 (м, 1H), 1,19 (с, 3h).

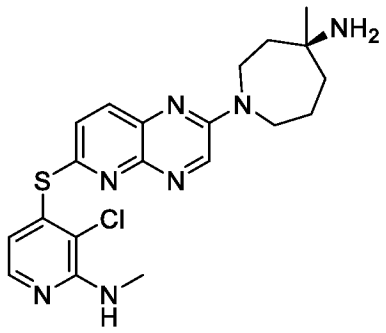
Пример 148



(*R*)-1(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00565] Энантиомеры 1-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 2 мл метанола, которые загружают в концентрации 4 мг / мл в колонку IG (2 × 15 см), элюируя 50% изопропанолом с 0,2% DEA / CO2 при давлении 100 бар со скоростью потока 50 мл/мин., контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 1. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 430,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 8,62 (с, 1H), 7,91 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H) , 7,45 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (м, 1H), 3,89 - 3,74 (м, 4H), 3,05 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,16 - 2,05 (м, 1H), 1,91 - 1,73 (м, 4H) , 1,65 - 1,51 (м, 3H), 1,30 - 1,21 (м, 1H), 1,18 (с, 3H).

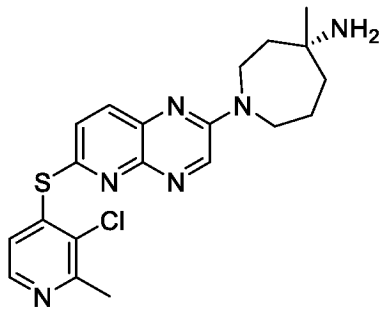
Пример 149



(*S*)-1(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00566] Энантиомеры 1-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 2 мл метанола, которые загружают в концентрации 4 мг / мл с использованием колонки IG (2 × 15 см), элюируя 50% изопропанолом с 0,2% DEA/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 50 мл / мин., контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 2. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 415,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, (CDCl3) δ 8,62 (с, 1H), 7,91 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (м, 1H), 3,89 - 3,74 (м, 4H), 3,05 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,16 - 2,05 (м, 1H), 1,92 - 1,6z3 (г., 4H), 1,65 - 1,51 (м, 3H), 1,30 - 1,21 (м, 1H), 1,18 (с, 3H).

Пример 150

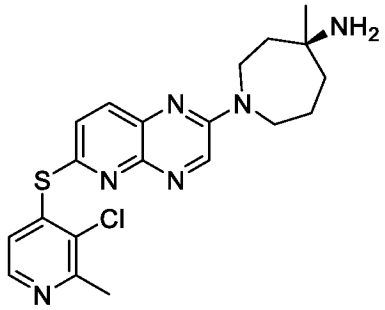


(*R*)-1(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00567] Энантиомеры 1-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 1,5 мл метанола, которые загружают в концентрации 6 мг / мл с использованием колонки AD-H (2 × 15 см), элюируя 40% метанолом с 0,1% DEA/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 70 мл / минуту, контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 1. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 415,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, (CDCl3) 8,65 (с, 1H), 8,18 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 3,92 - 3,75 (м, 4H), 2,64 (с , 3H), 2,15 - 2,05 (м, 1H), 1,91 - 1,76 (м, 4H), 1,66 - 1,55 (м,

3H), 1,26 (м, 1H), 1,19 (с, 3 H).

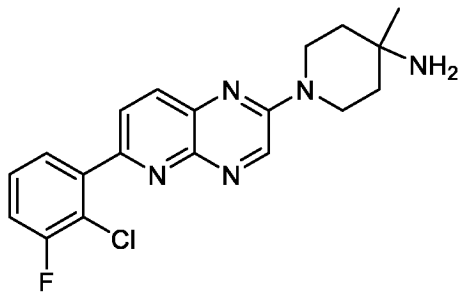
Пример 151



(*S*)-1(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амин

[00568] Энантиомеры 1-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилазепан-4-амина разделяли с помощью хиральной SFC с использованием 1,5 мл метанола, которые загружают в концентрации 6 мг / мл с использованием колонки AD-H (2 × 15 см), элюируя 40% метанолом с 0,1% DEA/CO_2 при давлении 100 бар со скоростью потока 70 мл / минуту, контролируя на длине волны 220 нм. Выделяют пик 2. *m/z* (esi/APCI) M+1 = 415,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ($CDCl_3$) 8,64 (с, 1H), 8,18 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 3,90 – 3,74 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,91 – 1,77 (м, 4H), 1,66 – 1,51 (м, 3H), 1,26 (м, 1H), 1,19 (с, 3H).

Пример 152



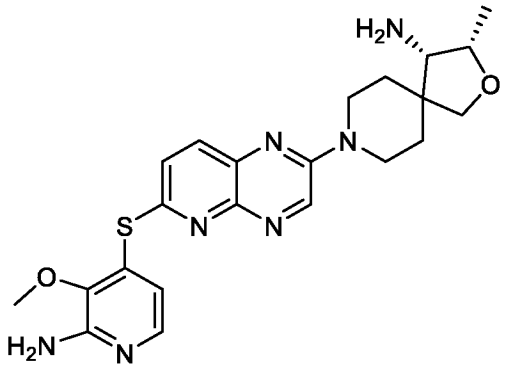
1-(6-(2-хлор-3-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин

[00569] Стадия А: К раствору *трет*-бутил (4-(6-бромпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1-метилциклогексил)карбамата (40 мг, 0,1 ммоль) и 2-хлор-3-фторфенилбороновой кислоты (33 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (900 мкл) добавляли K_2CO_3 (2М, 240 мкл, 0,47 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли палладия тетракис (11 мг, 0,01 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc и водой, и слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Концентрат чистили с использованием хроматографии с нормальной фазой (0-100% EtOAc/ДХМ), получая *трет*-бутил (1-(6-(2-хлор-3-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (30 мг, 67% выход).

[00570] Стадия B: *трет*-бутил (1-(6-(2-хлор-3-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (30 мг, 0,063 ммоль) растворяли в дихлорметане (600 мкл) и обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (73 мкл, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и 1M NaOH. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали (0-15% ДХМ/MeOH с 2% NH_4OH) с получением 1-(6-(2-хлор-3-фторфенил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина (13,1 мг, 55% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,81 (с, 1H), 8,04 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,89 (д, 1H, 8,6 Гц) 7,61 (д, 1H, J= 7,4 Гц), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,86-3,78 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 2H), 1,24 (с, 1H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 372,2.

Пример 153

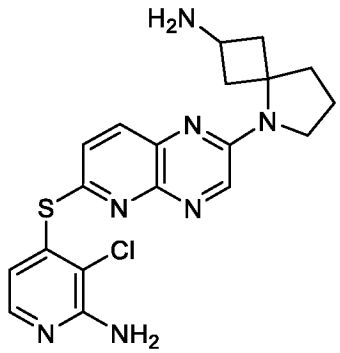


(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-метоксипиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин

[00571] К раствору (3*S*, 4*S*) -8- (6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (30 мг, 0,09 ммоль) в диоксане (0,9 мл) в микроволновой пробирке добавляли основу Хунига (63 мкл, 0,36 ммоль), цезия карбонат (117 мг, 0,36 ммоль) и 2-амино-3-метоксипиридин-4-тиол (14 мг, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и хроматографировали (0-100% EtOAc/гексаны с получением (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-метоксипиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (4 мг, 10% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,72 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,75 (д, 1H, 5,4 Гц), 7,41 (д, 1H, J= 8,6 Гц), 6,73 (д, 1H, J= 5,4 Гц), 4,76 (с, 1H), 4,22-4,03 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (д, 1H, J=8,9 Гц), 3,72-3,69 (м, 1H),

3,65-3,57 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,01 (д, 1H, J= 4,6 Гц), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 3H), 1,24 (д, 3H, J=6,4 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 454,2.

Пример 154



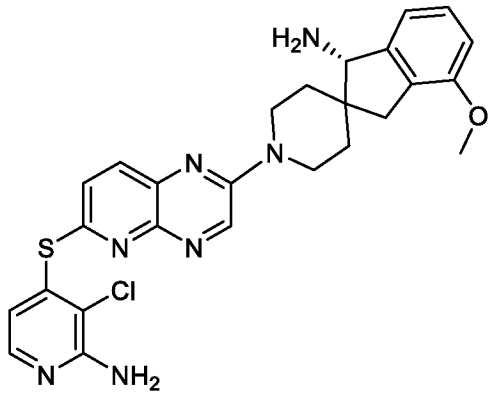
5-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-азаспиро[3,4]октан-2-амин

[00572] Стадия A: К раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила 4-нитробензолсульфоната (350 мг, 0,95 ммоль) в диоксане (6,3 мл) добавляли 2-(boc-амино)-5-азаспиро[3,4]октан (216 мг, 0,95 ммоль) и основу Хунига (493 мг, 3,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (153 мг, 0,95 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 7 часов, с последующим перемешиванием в течение 72 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 150 °C в течение 8 часов и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали (10-80% EtOAc/гекс.) с получением *трет*-бутил (5-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил)-5-азаспиро[3,4]октан-2-ил)карбамата (218 мг, 44% выход).

[00573] Стадия B: *трет*-бутил (5-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-азаспиро[3,4]октан-2-ил)карбамата (218 мг, 0,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (4,2 мл) и обрабатывали ТФО (160 мкл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ и 1M NaOH. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали (0-10% MeOH/ДХМ с 2% NH_4OH) с получением 5-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2ил)-5-азаспиро[3,4]октан-2-амина (136 мг, 78% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ($CDCl_3$) δ 8,50 (с, 1H), 7,92 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,82 (д, 1H, J=5,4), 7,51 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,65 (д, 1H, J=5,4 Гц), 4,93 (с, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,65 (т, 2H, J=6,7 Гц), 3,57 (t, 2H, J=11,1 Гц), 3,48 (с, 2H), 2,29 (т, 2H, J=6,9 Гц), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H),

1,39 (c, 2H); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 414,2.

Пример 155



6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-*N*-(3-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-амин

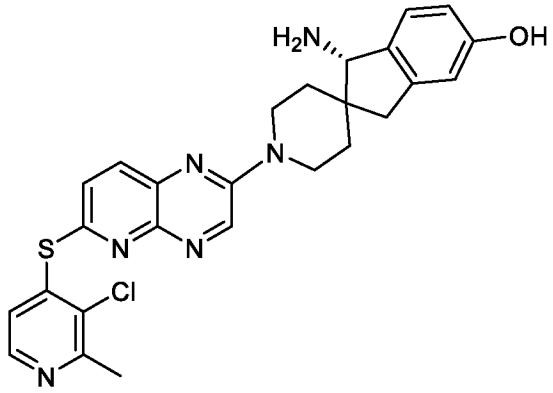
[00574] Стадия A: К раствору 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфоната (86,3 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (240 мкл, 1,38 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат (86 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали (0-100% EtOAc/гекс. с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метокси-1З-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (133 мг, 97% выход).

[00575] Стадия B К раствору (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (133 мг, 0,27 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолату (146 мг, 0,8 ммоль) в 2:1 диоксан/DMA добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (139 мкл, 0,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали 140 °C в микроволновом шкафу в течение 6 часов с последующим нагреванием в течение 1 часа при 150 °C. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, и слои разделяли. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал получали как неочищенный (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (146 мг, 88 % выход).

[00576] Стадия C: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-

ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (146 мг, 0,23 ммоль) растворяли в MeOH (2,3 мл) и обрабатывали HCl (4,0 М в 1,4-диоксане) (175 мкл, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием преп. ВЭЖХ (Gilson, 5-95% ACN/вода с 0,1% ТФО). Фракции, содержащие чистый желаемый продукт объединяли и распределяли между ДХМ и 1М NaOH. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (9,8 мг, 8,0 % выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (ДМСО) δ 9,01 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J=7,7 Гц), 7,79 (д, 1H, J= 4,2 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,1 Гц), 7,17 (т, 1H, J=7,4 Гц), 6,91 (д, 1H, J=7,1 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,46 (с, 2H), 6,42 (д, 1H, J=4,8 Гц), 4,46 (д, 2H, J=10,6 Гц), 3,83 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,37 (д, 1H, J=11,9 Гц), 3,03 (д, 1H, J=15,1 Гц), 2,56 (с, 1H), 1,84-1,69 (м, 2H), 1,56 (д, 1H, J=13,3 Гц), 1,23 (с, 1H); *m/z* (esi/APCI) M^+1 = 520,2.

Пример 156



(*S*)-1-амино-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-ол

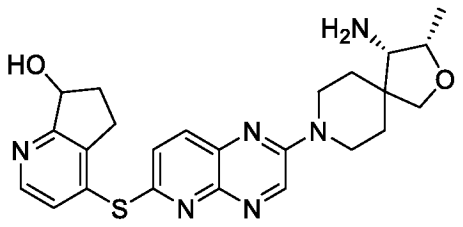
[00577] Стадия А: К раствору (*R*)-*N*-((*S*)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида 2,2,2-трифторацетата (250 мг, 0,56 ммоль) в ДХМ (5,5 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (485 мкл, 2,77 ммоль) и 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ила трифторметансульфонат (174 мг, 0,555 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали (0-100% EtOAc/гекс.) с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (92 мг, 33% выход).

[00578] Стадия B: К раствору (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,1 ммоль) и натрия 3-хлор-2-метилпиридин-4-тиолата (54,5 мг, 0,3 ммоль) в 2:1 диоксан/DMA добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (52 мкл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 150 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали в EtOAc, и слои разделяли. Органические экстракты затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал получали как неочищенный (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (52 мг, 85% выход).

[00579] Стадия C: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (52,9 мг, 0,09 ммоль) растворяли в MeOH (900 мкл) и обрабатывали раствором гидрохлоридной кислоты (4,0 М в 1,4-диоксане) (21 мкл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали в вакууме и получали как неочищенный (*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (44 мг, 100% выход).

[00580] Стадия D: К раствору (*S*)-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (44 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (200 мкл) при 0 °C по каплям добавляли бора трибромид (170 мкл, 0,17 ммоль) (1,0М CH_2Cl_2). Реакционную смесь в течение 2 чаксов при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно добавляли к воде при 0 °C с последующим нейтрализуванням за счет медленного добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой промывали водой и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали (0-10% ДХМ / MeOH с 2% NH_4OH) с получением (*S*)-1-амино-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)пиридо[23-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-ола (5 мг, 12% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, (ДМСО) 9,11 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,25 (д, 1H, J=4,8 Гц), 8,03 (д, 1H, J=9,1 Гц), 7,71 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,16-7,04 (м, 2H), 6,61-6,54 (м, 2H), 4,45 (д, 2H, J=12,2 Гц), 3,75 (с, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 2,99 (д, 1H, J=14,8 Гц), 2,61 (с, 3H), 2,57 (с, 1H), 1,82-1,63 (м, 3H), 1,54 (д, 1H, J=13,1 Гц), 1,22 (д, 2H, J=12,1 Гц); *m/z* (esi/APCI) M+1 = 505,2.

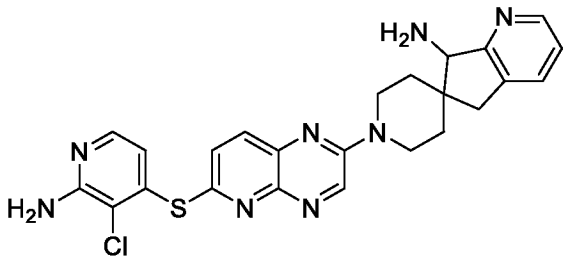
Пример 157



4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]пиридин-7-ол

[00581] (3*S*,4*S*)-8-(6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (30 мг, 0,090 ммоль) [Пример 4, стадия A] и метил 3-((7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноат (45,5 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл), азот барботировали через раствор в течение 2 минут. Добавляли калия 2-метилпропан-2-олат (180 мкл, 0,180 ммоль) и нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и распределяли между насыщенным солевым раствором и EtOAc. Водный слой выливали на большую колонку SCX, промывали MeOH, затем 1:1 MeOH: 7N NH3 в MeOH. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и чистили с использованием силикагеля (5-20% MeOH в ДХМ с NH_3) с получением 4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ола (11,0 мг, 0,024 ммоль, 26% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,74 (с, 1H), 8,40 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,85 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,73 (д, *H* = 8,8 Гц, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,03 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,99 (ддд, 16,6, 9,0, 3,7 Гц, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 3H), 1,27 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H). Масс-спектр: *m/z* = 465,2 (M^+H).

Пример 158



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

[00582] Стадия A: *трет*-бутил 7-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (500 мг, 1,65 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и добавляли $NaBH_4$ (125 мг, 3,31 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили

водным NH_4Cl, экстрагировали EtOAc, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагеля (20-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил 7-гидрокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (430 мг, 1,41 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества.

[00583] Стадия B: *трет*-бутил 7-гидрокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (50 мг, 0,16 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл). Добавляли дифенил фосфоразидат (70 мкл, 0,33 ммоль), с последующим добавлением по каплям DBU (49 мкл, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным $NaHCO_3$ и EtOAc, сушили над натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагеля (20-100% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил 7-азидо-5,7-дигидроспиро [циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (46 мг, 0,14 ммоль, 85% выход) в виде масла.

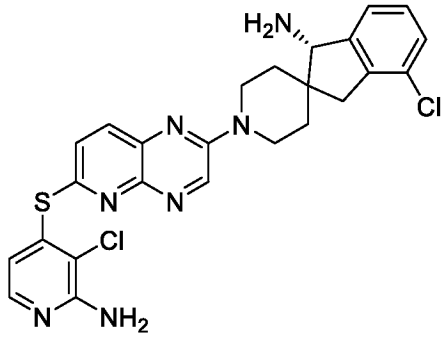
[00584] Стадия C: *трет*-бутил 7-азидо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (46 мг, 0,14 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФО (0,5 мл). Через 10 мин., реакционную смесь концентрировали с получением 7-азидо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-бис(2,2,2-трифторацетата) (64 мг, 0,140 ммоль) в виде неочищенного вещества, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[00585] Стадия D: 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил 4-нитробензолсульфонат (42,8 мг, 0,12 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл) и добавляли 7-азидо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-бис(2,2,2-трифторацетат) (64 мг, 0,14 ммоль), с последующим добавлением триэтиламин (97,5 мкл, 0,70 ммоль). После перемешивания в течение ночи, полученную в результате суспензию фильтровали через целит. Фильтрат продували азотом, и добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (42 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагеля (1-10% MeOH в ДХМ) с получением 4-((2-(7-азидо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина (26 мг, 0,05 ммоль, 44% выход).

[00586] Стадия E: 4-((2-(7-азидо-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин (26 мг, 0,05 ммоль) растворяли в MeOH/EtOAc (1:1, 3 мл). Добавляли PPh_3 (избыток) и воду (0,3 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит,

концентрировали и чистили с использованием силикагеля (2-20% MeOH в ДХМ с NH_3) с получением 1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[23-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (4,0 мг, 0,0081 ммоль, 16% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 8,43 (м, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 7,6, 5,1 Гц, 1H), 6,69 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,93 (ш с, 2H), 4,37 (м, 2H), 4,03 (с, 1H), 3,51-3,40 (м, 4H), 3,11 (д, *J* = 15,8 Гц, 1H), 2,75 (д, *J* = 15,8 Гц, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,41 (м, 1H). Масс-спектр: *m/z* = 491,1 (M^+H).

Пример 159



(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

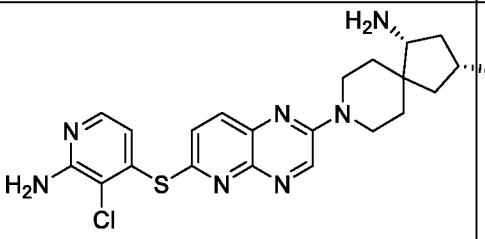
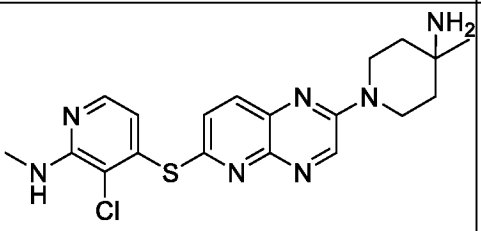
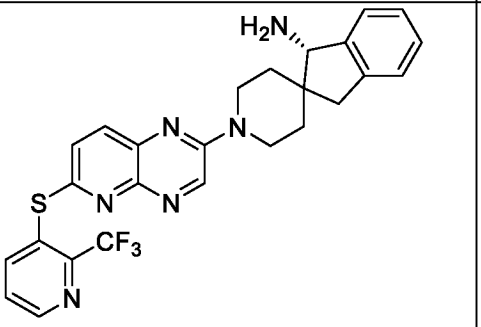
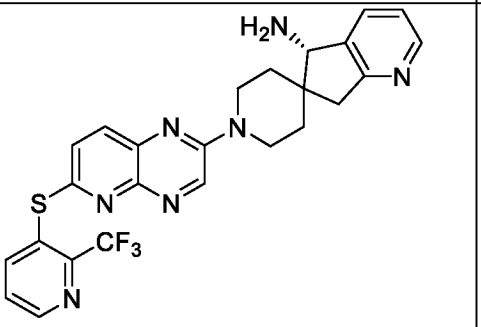
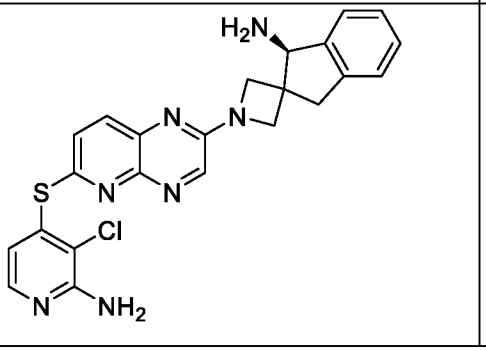
[00587] Стадия A: *трет*-бутил (*S*)-1-(((*R*)*трет*-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в нескольких каплях ДХМ, и затем добавляли 4н. HCl в диоксане (0,5 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (5 мл) и фильтровали. Клейкое твердое вещество сушили в вакуумном шкафу с получением (*S*)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорида (70 мг, 99% выход).

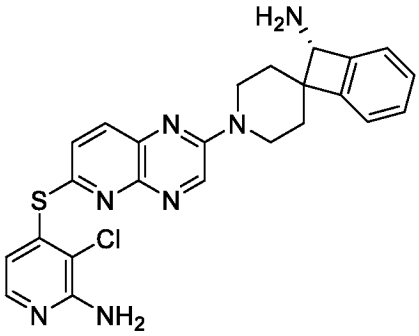
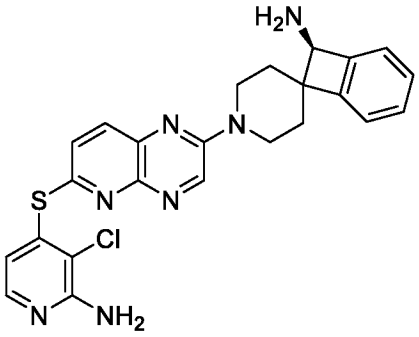
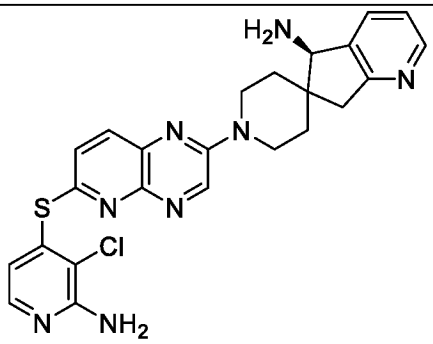
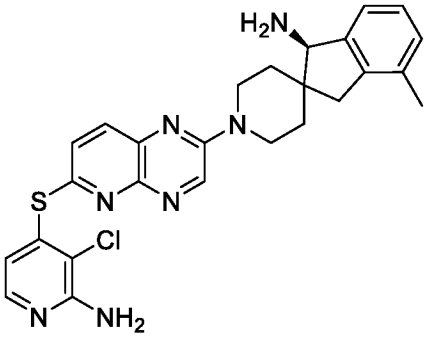
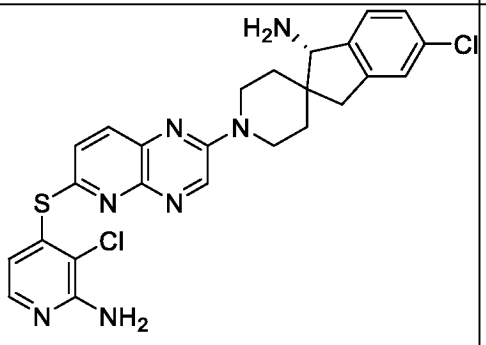
[00588] Стадия B: (*S*)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорид (35 мг, 0,113 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл) и добавляли 6-хлорпиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил трифторметансульфонат (35,4 мг, 0,11 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (78,8 мкл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 20 минут. Добавляли натрия 3-амино-2-хлорбензолтиолат (24,6 мг, 0,136 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., продували азотом в течение 1 минуты. Добавляли натрия 3-амино-2-хлорбензолтиолат (24,6 мг, 0,14 ммоль) и нагревали до 90 °C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли непосредственно в 12 г колонку (0-10% MeOH в EtOAc с 1% NH_4OH) с получением (*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-хлор-1,3-

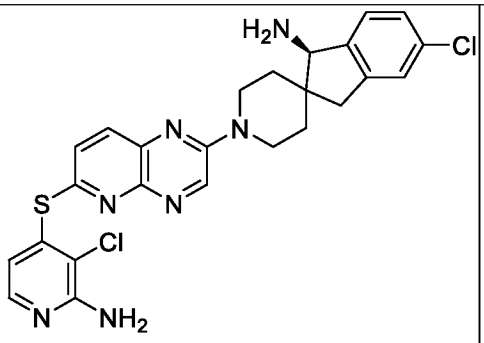
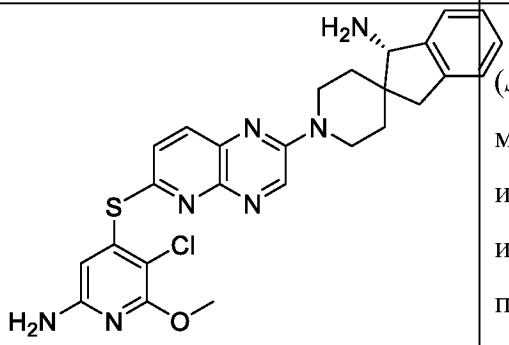
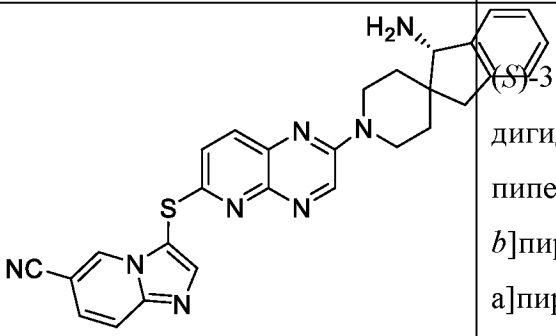
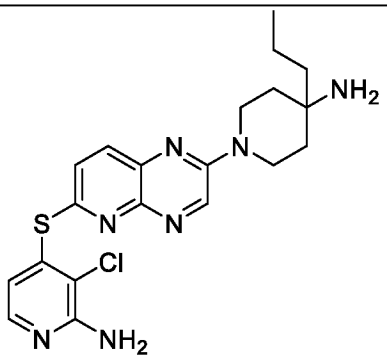
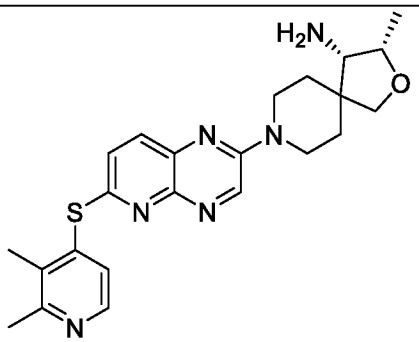
дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (24,8 мг, 0,047 ммоль, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (CDCl3) δ 8,76 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7, 50 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 6,69 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,97 (ш с, 2H), 4,45 (м, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,19 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 2,78 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 1,97-1,79 (м, 3H), 1,70 (м, 2H), 1,43 (м, 1H). Масс-спектр: *m/z* = 524,1 (M^+H).

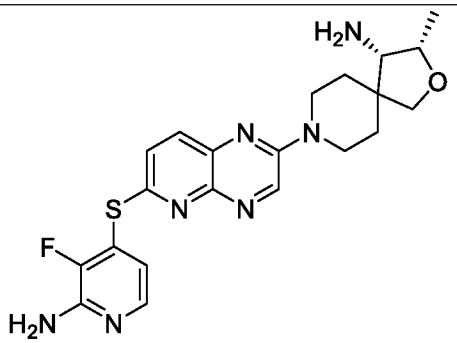
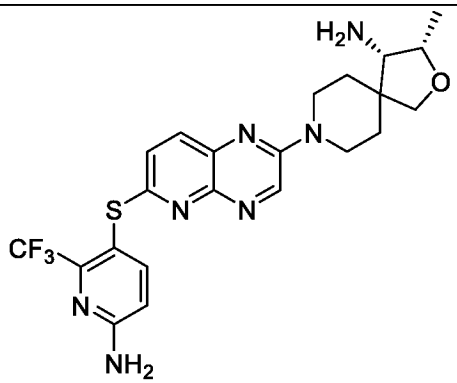
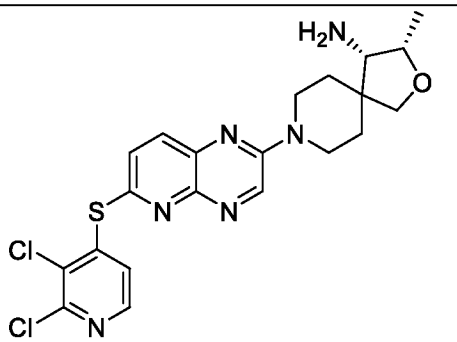
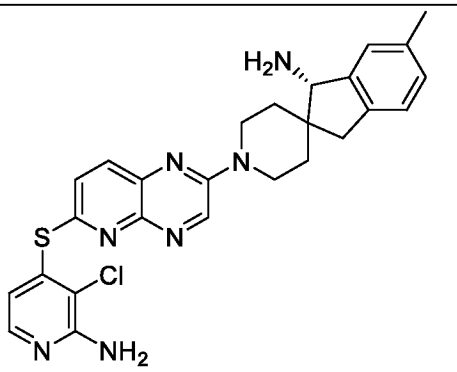
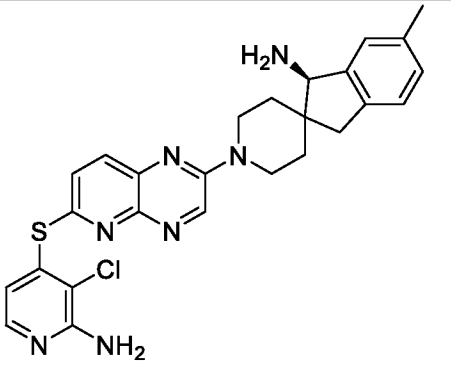
[00589] Следующие соединения в Таблице 5 получали в соответствии с процедурами, указанными выше, с использованием соответствующих исходных материалов и промежуточных соединений.

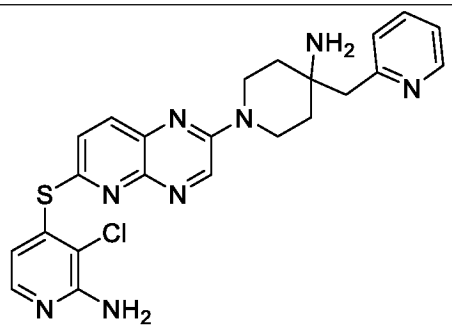
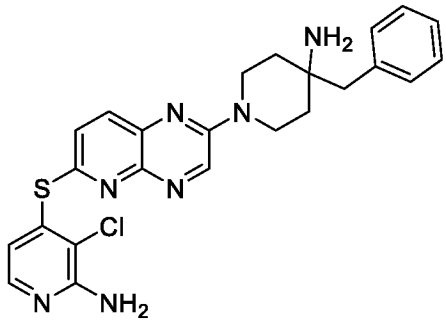
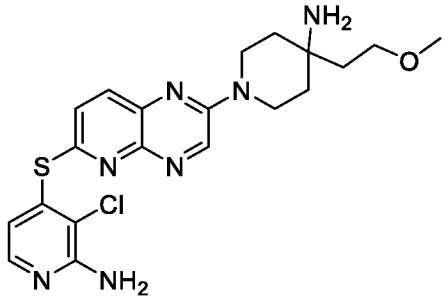
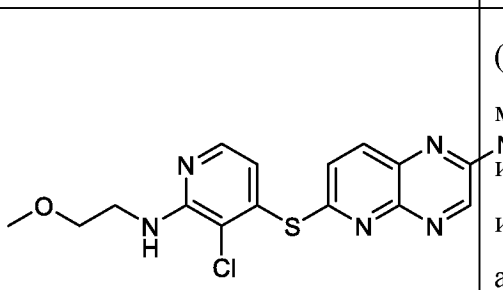
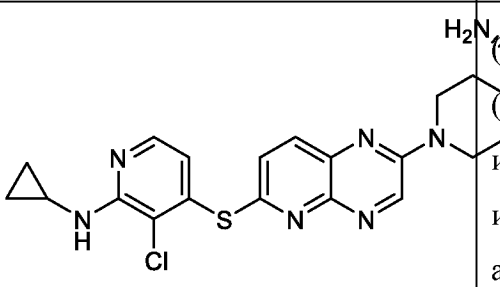
ТАБЛИЦА 5

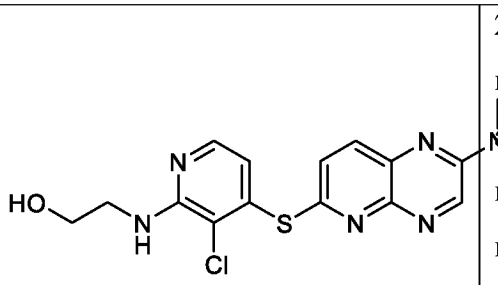
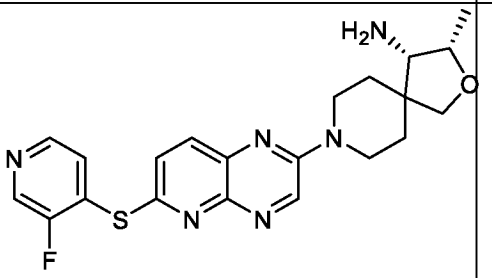
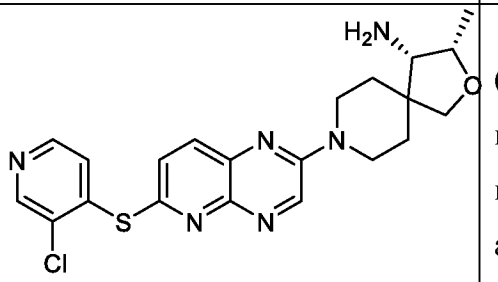
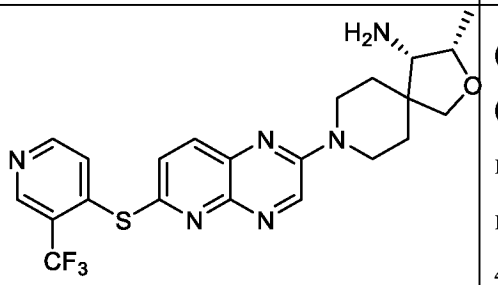
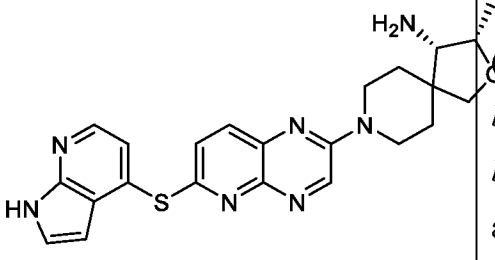
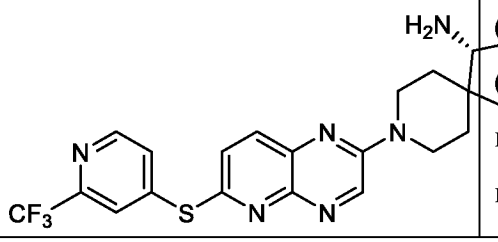
Пр. #	Структура	Название	Прием.	МС
160		(2*R*,4*R*)-4-амино-8(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-2-ол	Пр. 76	458,2
161		4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлор-*N*-метилпиридин-2-амин	Пр. 67	416,1
162		(*S*)-1'-(6-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 13	509,2
163		(*S*)-1'-(6-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	Пр. 124	510,1
164		(*S*)-1(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1',3'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-инден]-1'-амин	Пр. 124	462,1

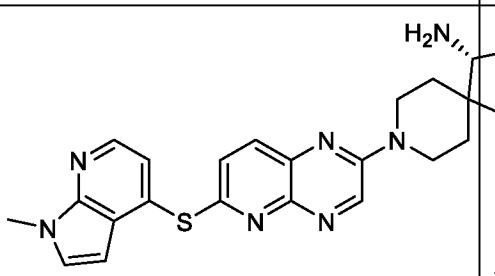
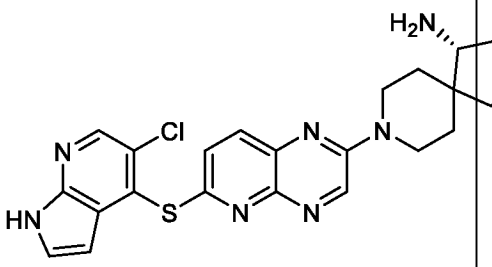
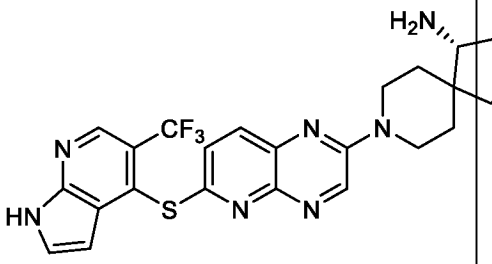
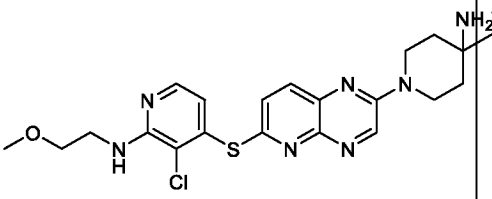
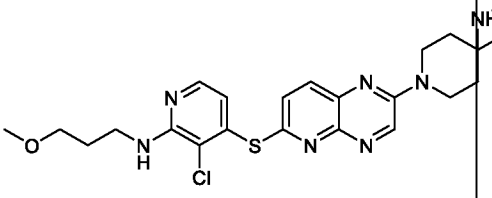
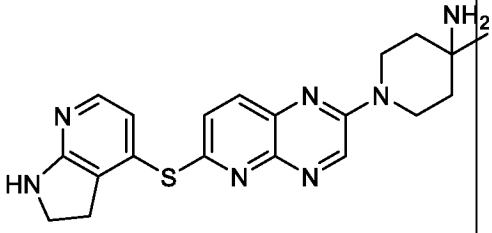
165		(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)спиро[бицикла[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]1(6),2,4-триен-8-амин	Пр. 124	474,1
166		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)спиро[бицикла[4,2,0]октан-7,4'-пиперидин]1(6),2,4-триен-8-амин	Пр. 124	474,1
167		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[*b*]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	Пр. 124	491,1
168		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 126	504,1
169		(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 126	525,2

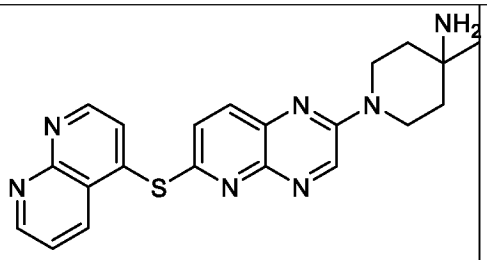
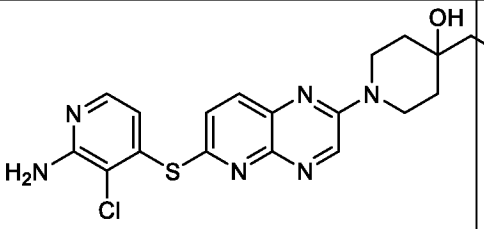
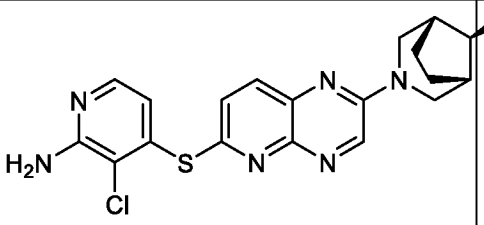
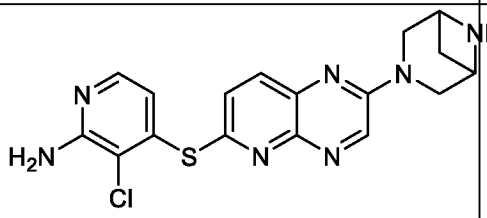
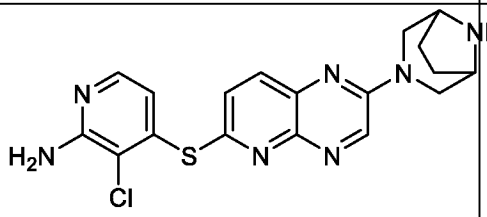
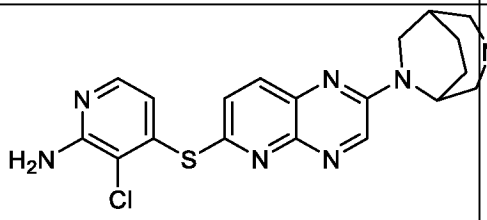
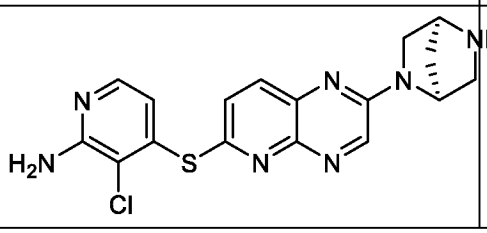
170		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 126	52 5,2
171		(*S*)-1'-(6-((6-амино-3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 126	52 0,1
172		(*S*)-3-((2-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил	Пр. 127	50 5,2
173		4-((2-(4-амино-4-пропилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 130	43 0,1
174		(3*S*,4*S*)-8-(6-((2,3-диметилпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 131	43 7,2

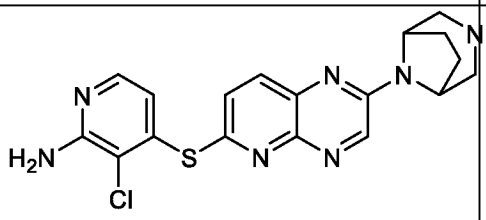
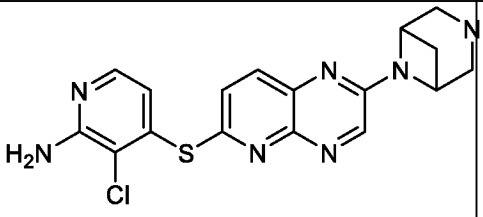
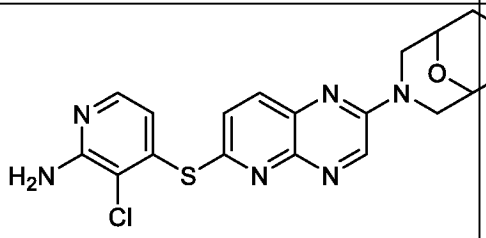
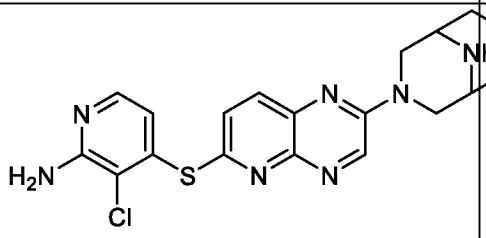
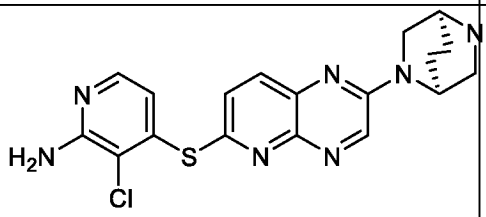
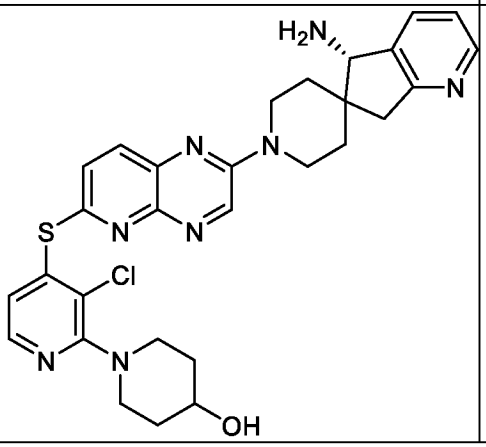
175		(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 131	442,2
176		(3*S*,4*S*)-8-(6-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 131	492,2
177		(3*S*,4*S*)-8-(6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 131	477,1
178		(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 133	504,1
179		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 133	504,1

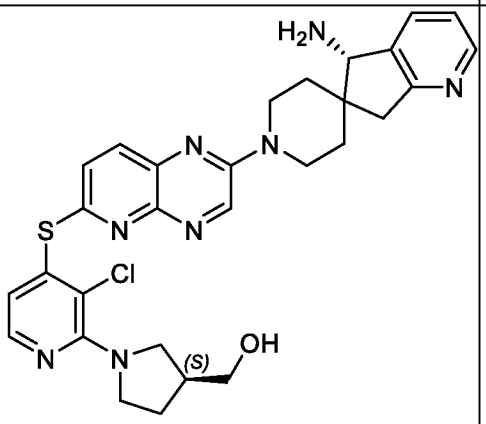
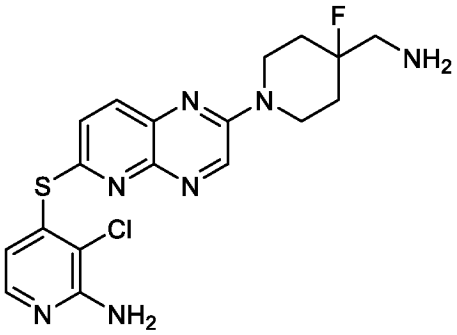
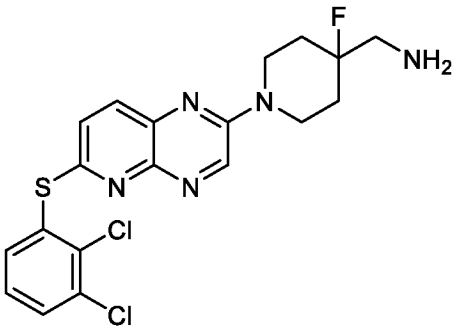
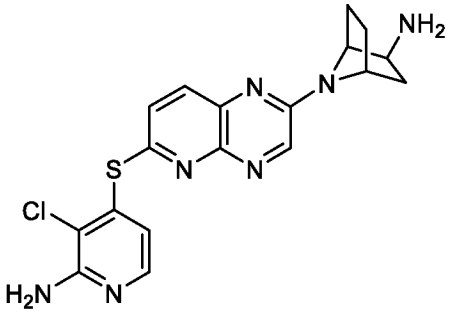
180		4-((2-(4-амино-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 121	479,2
181		4-((2-(4-амино-4-бензилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 121	478,2
182		4-((2-(4-амино-4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 121	446,2
183		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-((2-метоксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	517,2
184		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	498,2

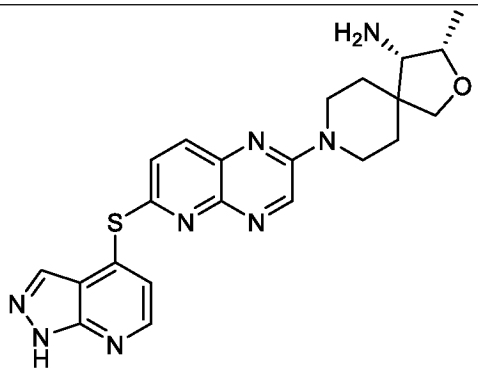
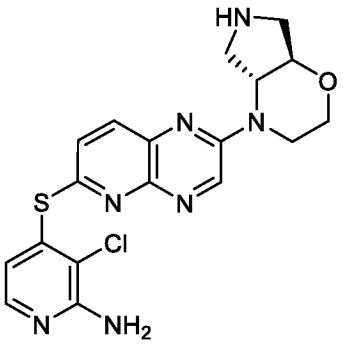
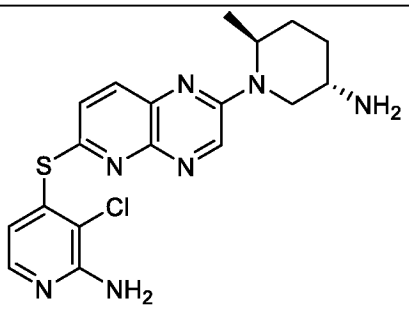
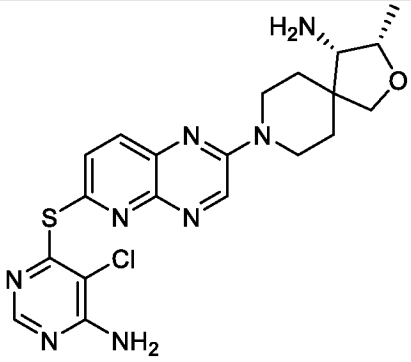
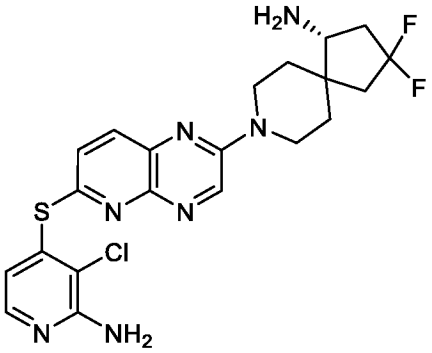
185		2-((4-((2-((3*S*,4*S*)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ол	Пр. 13	50 2,2
186		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	42 7,2
187		(3*S*,4*S*)-8-(6-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	44 3,1
188		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((3-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	47 7,2
189		(3*S*,4*S*)-8-(6-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	44 8,2
190		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-	Пр. 13	47 7,2

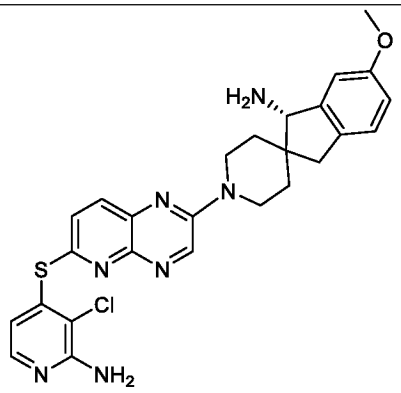
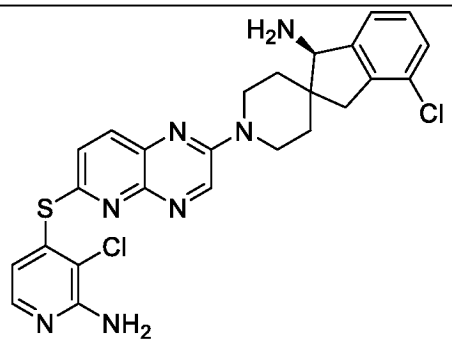
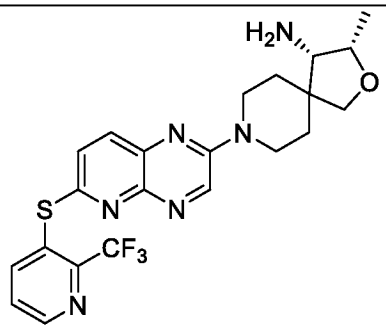
		4-амин		
191		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	462,2
192		(3*S*,4*S*)-8-(6-((5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	482,1
193		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	516,2
194		4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлор-*N*-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин	Пр. 134	460,2
195		4-((2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлор-*N*-(3-метоксипропил)пиридин-2-амин	Пр. 134	474,2
196		1-(6-((2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 134	394,2

197		1-(6-((1,8-нафтиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин	Пр. 134	404,2
198		1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4(гидроксиметил)пиперидин-4-ол	Пр. 137	419,1
199		(1*R*,5*S*,8*s*)-3(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-азабицикла[3,2,1]октан-8-амин	Пр. 137	414,1
200		4-((2-(3,6-диазабицикла[3,1,1]гептан-3-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	386,1
201		4-((2-(3,8-диазабицикла[3,2,1]октан-3-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	400,1
202		4-((2-(3,6-диазабицикла[3,2,2]нонан-6-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	414,2
203		4-((2-((1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикла[2,2,1]гептан-2-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	386,1

204		4-((2-(3,8-диазабицикла[3,2,1]октан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	40 0,2
205		4-((2-(3,8-диазабицикла[3,2,1]октан-8-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	38 6,1
206		4-((2-(9-окса-3,7-диазабицикла[3,3,1]нонан-3-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	41 6,1
207		4-((2-(3-окса-7,9-диазабицикла[3,3,1]нонан-7-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	41 6,1
208		4-((2-((1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикла[2,2,2]октан-2-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3хлорпиридин-2-амин	Пр. 137	40 0,1
209		(*S*)-1(4-((2-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол		57 5,2

210		((*S*)-1(4-((2-((*S*)-5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол		57 5,2
211		4-((2-(4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 12	42 0,1
212		(1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метанамин	Пр. 12	43 8,1
213		(1*S*,2*S*,4*R*)-7-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-7-азабицикла[2,2,1]гептан-2-амин	Пр. "4346	40 0,1

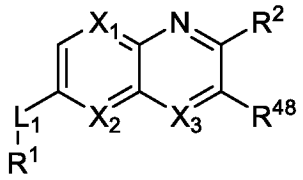
214		(3*S*,4*S*)-8-(6-((1*H*-пиразол[3,4-*b*]пиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 153	44 9,2
215		3-хлор-4-((2-((4*aR*,7*aR*)-гексагидропироло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4(4*aH*)-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 154	41 6,1
216		4-((2-((2*S*,5*S*)-5-амино-2-метилпиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин	Пр. 154	40 2,2
217		(3*S*,4*S*)-8-(6-((6-амино-5-хлорпиримидин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 90	45 9,2
218		8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-3,3-дифтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин	Пр. 13	47 8,1

219		(*S*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. "4972	52 0,2
220		(*R*)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 159	52 4,1
221		(3*S*,4*S*)-3-метил-8(6-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 13	47 7,2

[00590] Следует понимать, что перечисленные варианты осуществления не предназначены для ограничения изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено охватывать все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем даного представленного изобретения, как определено формулой изобретения. Таким образом, приведенное выше описание рассматривается как иллюстративное только относительно принципов изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из формулы Ia:



Ia,

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

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

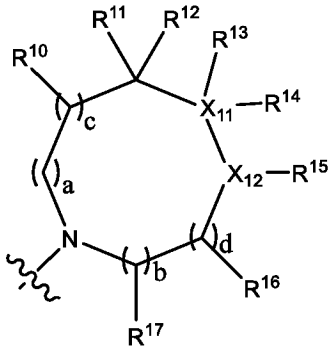
X_3 выбирают из CH и N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из фенила, гетероарила, бициклического арила, бициклического гетероциклила и бициклического гетероарила,

при этом фенил, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, которая состоит из галогена, OH, оксо, циано, алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и гетероцикла, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или алкилом, необязательно замещенным OH или оксо;

R^2 представляет собой:



X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба из X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и алкила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH, и (C_0-C_3 алкил)NR^bR^c;

R^{14} выбирают из водорода, OH, алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метила, OCH_3 и гетероарила;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе как CH_2NHCH_2 с образованием анелированного бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе как алкил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе как алкил, замещенный NH_2 с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе как группа, выбранная из циклоалкила, гетероцикла, бициклического карбоцикла и бициклического гетероцикла, при этом циклоалкил, гетероцикл, карбоцикл и гетероцикл являются необязательно замещенными F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2 с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе как алкил, O или NH с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе как алкил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе как алкил или O с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе как алкил с образованием мостикового бицикла, або

R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе как $NHCH_2$, или циклоалкил, при этом циклоалкил замещен NH_2 с образованием анелированного бицикла;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или циано, или циклопропил;

R^b и R^c независимо выбирают из водорода, алкила и Boc группы; и

a, b, c и d выбирают из 0 и 1.

2. Соединение по пункту 1, в котором:

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

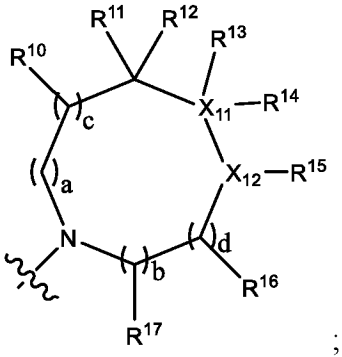
X_3 выбирают из CH и N;

L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, 9-10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы,

при этом фенила, гетероарил, бициклический арил, бициклический гетероциклил и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, которая состоит из галогена, OH, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3 алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и 3 - 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано, OH или C_1-C_3 алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и SO_2;

R^2 представляет собой:



;

X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба из X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и C_1-C_3 алкила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH, и (C_0-C_3 алкил)NR^bR^c;

R^{14} выбирают из водорода, OH, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, OH, метилом, OCH_3 и 5-6-членным гетероарилом, при этом гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе как CH_2NHCH_2 с образованием анелированого бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил, замещенный NH_2 с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе как группа, выбранная из C_3-C_6 циклоалкила, 4 - 6 -членного гетероцикла, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, насыщенного или частично ненасыщенного 8 - 10-членного бициклического карбоциклила, и насыщенного или частично ненасыщенного 8 - 10-членного бициклического гетероциклила, при этом гетероциклил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, при этом циклоалкил, гетероциклил, бициклический карбоциклил и бициклический гетероциклил необязательно замещены F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2 с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил, O или NH с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил или O с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе как C_1-C_4 алкил с образованием мостикового бицикла, або

R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе как $NHCH_2$, или C_3-C_6 циклоалкил, при этом циклоалкил замещен NH_2, с образованием анелированного бицикла;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

R^a представляет собой водород, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галоген или циано, или циклопропил;

R^b и R^c независимо выбирают из водорода, C_1-C_3 алкила и Boc группы; и

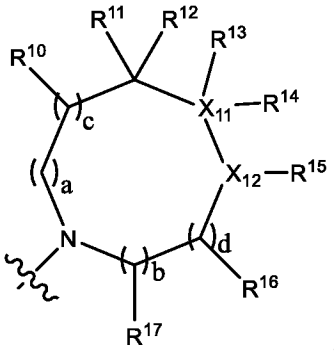
a, b, c и d выбирают из 0 и 1.

3. Соединение по пункту 1, в котором:

X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой CH; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH, и X_3 представляет собой N; L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

R^1 выбирают из группы, которая состоит з: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3 алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (b) 6 -членного гетероарила, необязательно замещенного от одной до трех группами, выбранными из галогена; C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном или OH; метокси; NHR^a; и 3 - 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH или C_1-C_3 алкилом, необязательно замещенным OH или оксо, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и SO_2; при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота; (c) 10 -членного бициклического арила; (d) 10-членного бициклического гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, OH или оксо, при этом бициклический гетероциклил содержит один или два гетероатома азота; и (e) a 9-10-членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного галогеном, циано, амино или C_1-C_3 алкилом, необязательно замещенным галогеном, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота;

R^2 представляет собой:



;

X_{11} выбирают из $CR^{13}R^{14}$, $SiR^{13}R^{14}$, NH и O;

X_{12} выбирают из CHR^{15} и NH, при этом один или оба из X_{11} и X_{12} должны быть углеродом;

R^{10} выбирают из водорода и метила;

R^{11} выбирают из водорода, OH и CH_2NH_2;

R^{12}, R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

R^{13} выбирают из водорода, OH, CH_2NH_2, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $C(NH_2)(CH_3)_2$ или NHBoc;

R^{14} выбирают из водорода, OH, метила, этила, пропила, CF_3, CH_2OH, CH_2CH_2OH, $CH_2C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$ и -(CH_2)пиридин-2-ила;

R^{15} выбирают из водорода или NH_2;

или одна из следующих групп могут быть связаны вместе:

R^{10} и R^{11} могут быть связаны вместе как CH_2NHCH_2 с образованием анелированного бицикла,

R^{10} и R^{15} могут быть связаны вместе как этил или пропил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{12} могут быть связаны вместе как циклобутан, замещенный NH_2 с образованием спироцикла,

R^{13} и R^{14} могут быть связаны вместе как группа, выбрана из циклопентила, тетрагидрофурана, азетидина, 2,3-дигидро-1*H*-индена, 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридина, 2,3-дигидробензофурана, или бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триена, необязательно замещенных F, Cl, OH, OCH_3, CN, метилом или NH_2 с образованием спироцикла,

R^{10} и R^{16} могут быть связаны вместе как метил, этил, пропил, O или NH с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{15} могут быть связаны вместе как метил или этил с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{16} могут быть связаны вместе как метил, этил, или O с образованием мостикового бицикла,

R^{11} и R^{17} могут быть связаны вместе как этил с образованием мостикового бицикла, или

R^{13} и R^{15} могут быть связаны вместе как $NHCH_2$, или циклопентил или циклогексил, при этом циклопентил или циклогексил замещен NH_2 с образованием анелированного бицикла;

R^{48} выбирают из водорода и метила;

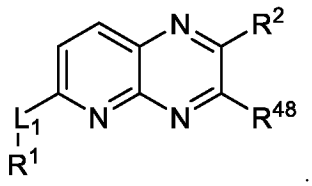
R^a представляет собой водород, C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или циано, или циклопропилом; и

a, b, c и d выбирают из 0 и 1.

4. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, в котором X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один или два из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

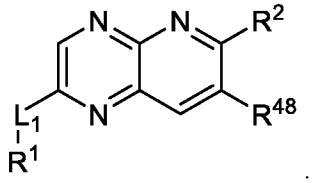
5. Соединение по любому из пунктов 1 - 3, в котором X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

6. Соединение по любому из пунктов 1 - 4, при этом соединение имеет структуру формулы **IIa**:



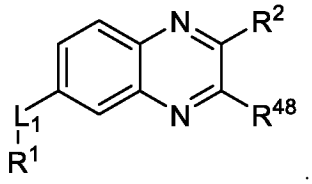
IIa

7. Соединение по любому из пунктов 1 - 4, при этом соединение имеет структуру формулы **III**:



IIIa

8. Соединение по любому из пунктов 1 - 5, при этом соединение имеет структуру формулы **IV**:



IVa

9. Соединение по любому из пунктов 1 - 8, в котором L_1 выбирают из простой связи и S.

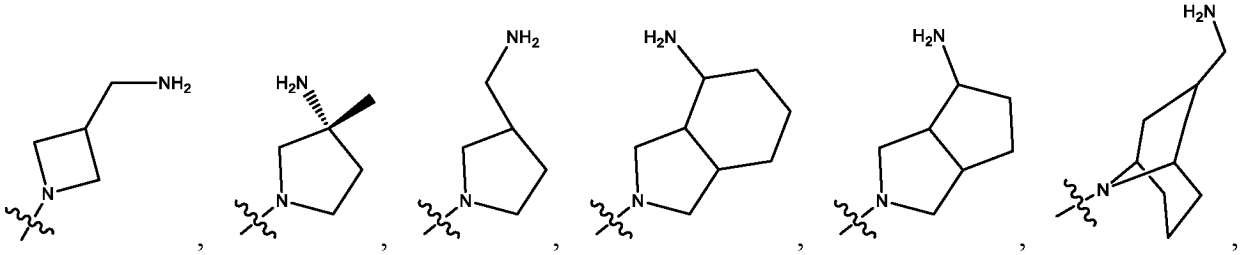
10. Соединение по любому из пунктов 1 - 8, в котором L_1 представляет собой простую связь.

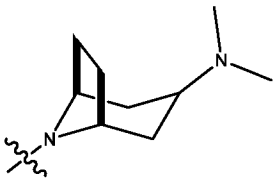
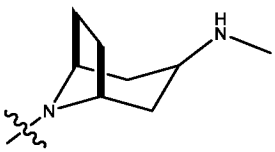
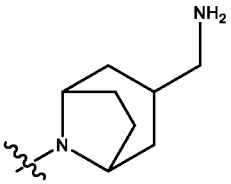
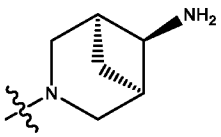
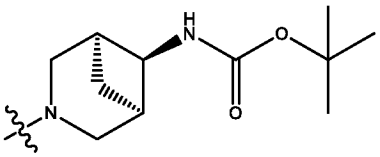
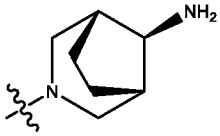
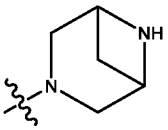
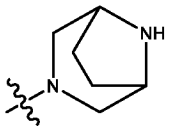
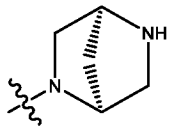
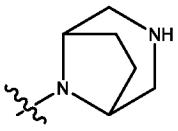
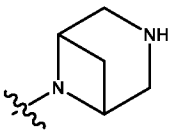
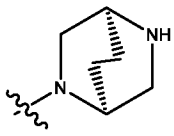
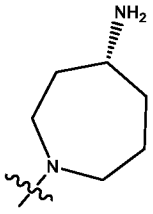
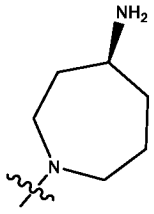
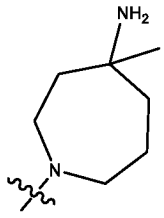
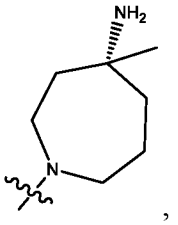
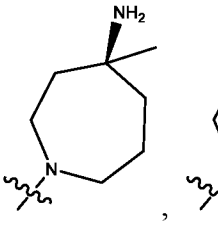
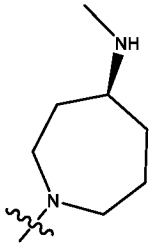
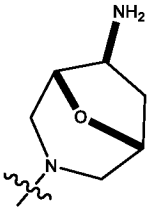
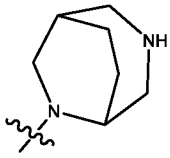
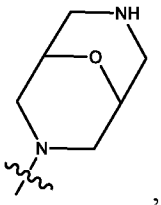
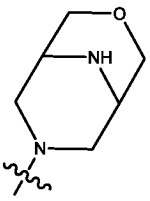
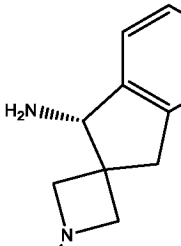
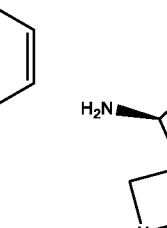
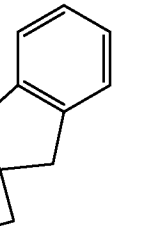
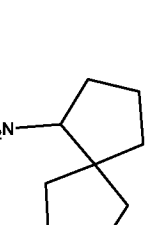
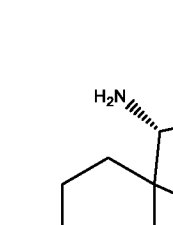
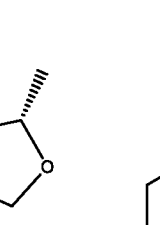
11. Соединение по любому из пунктов 1 - 8, в котором L_1 представляет собой S.

12. Соединение по любому из пунктов 1 - 11, в котором R^1 выбирают из группы, которая состоит из фенила, 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 4-фторфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила, 2-хлор-3-фторфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил), 3-хлор-2-(3-

гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиетил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 2-амино-3-метилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ила, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-(гидроксиметил)пиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((*S*)-3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(3-гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 2-аминопиридин-3-ила, 6-хлор-2-метилпиридин-3-ила, 6-амино-2-хлорпиридин-3-ила, 2-хлор-6-метилпиридин-3-ила, 3-хлор-2-((*R*)-3-(гидроксиметил)пиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 2-амино-3-фторпиридин-4-ила, 6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 6-амино-4,5-дихлорпиридин-3-ила, 6-амино-3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 2-амино-3-метоксипиридин-4-ила, 6-амино-5-хлорпиримидин-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 3-хлор-2-((2-метоксиетил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-ила, 3-фторпиридин-4-ила, 3-хлорпиридин-4-ила, 3-(трифторметил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((3-метоксипропил)амино)пиридин-4-ила, 2-амино-3-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ила, 3,4-дигидрохиноксалин-1(2*H*)-ила, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2*H*)-ила, 3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 7-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-4-ила, нафталин-1-ила, 1-метил-1*H*-индазол-7-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ила, изохинолин-8-ила, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-ила, 6-хлоримидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 6-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ила, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ила, 1,8-нафтиридин-4-ила, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 5-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила, 6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила и 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ила.

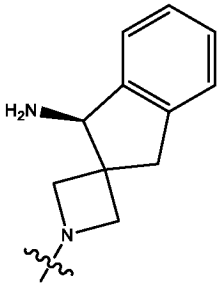
13. Соединение по любому из пунктов 1 - 12, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит из:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

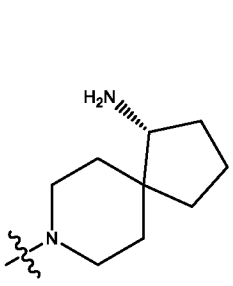
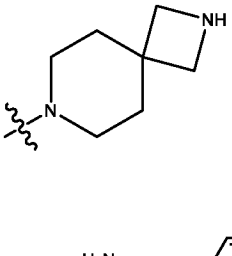
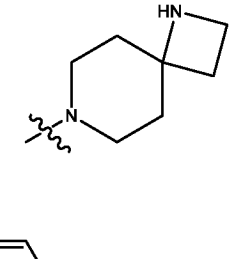
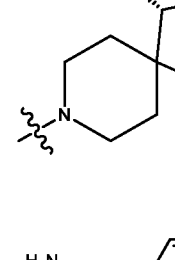
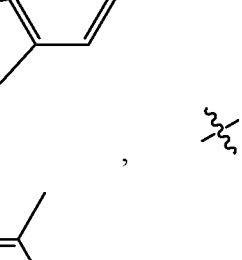
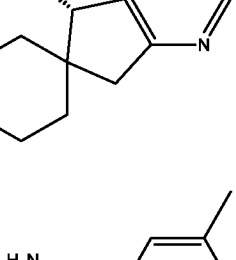
,

,


,

,

,

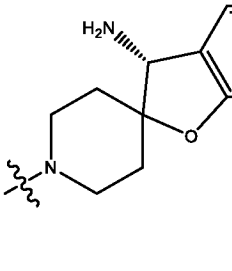
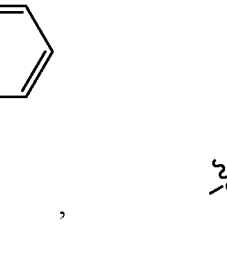
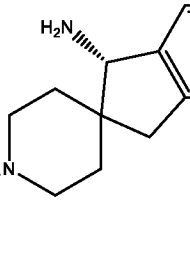
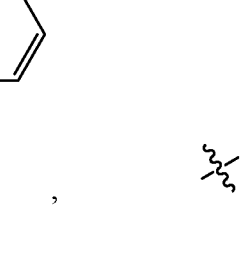
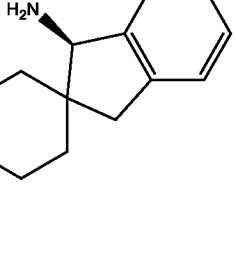

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

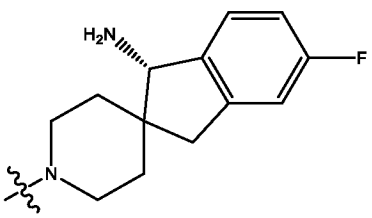
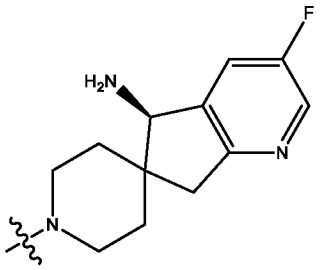
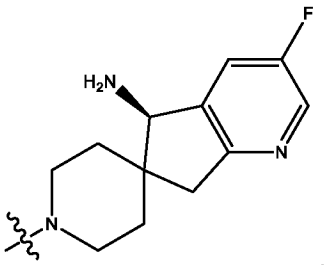
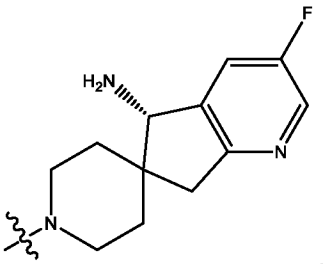
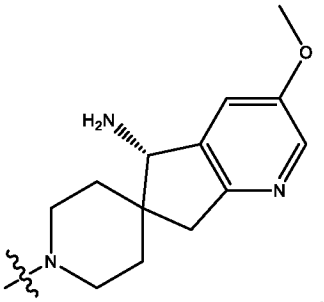
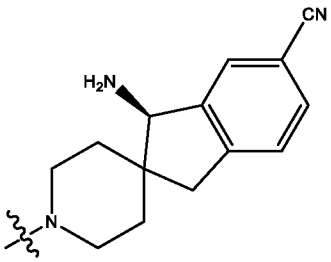
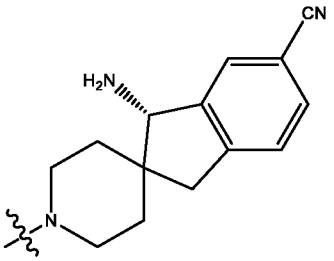
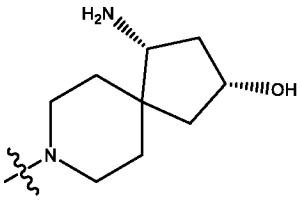
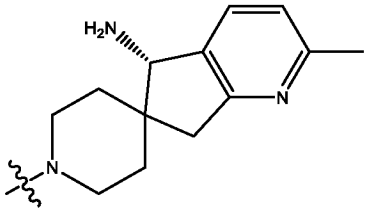
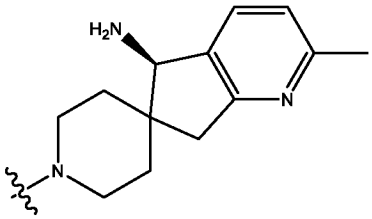
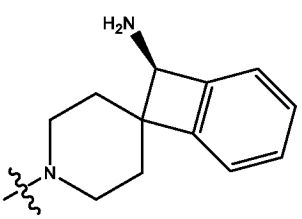
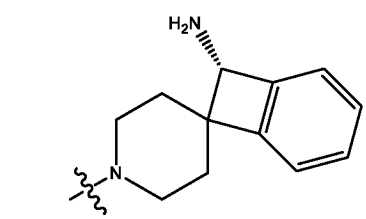
,

,

,

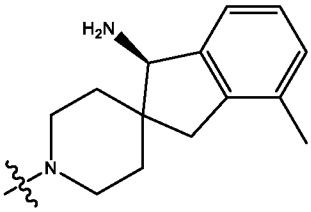
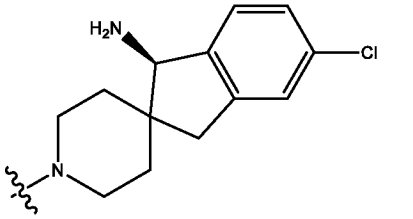
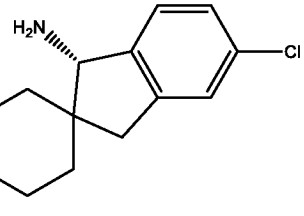
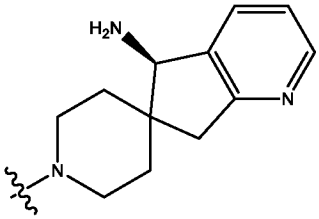
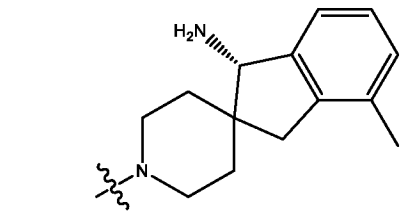
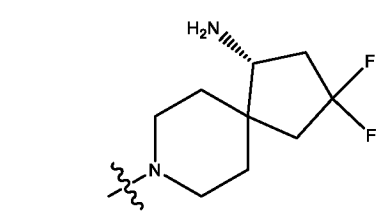
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

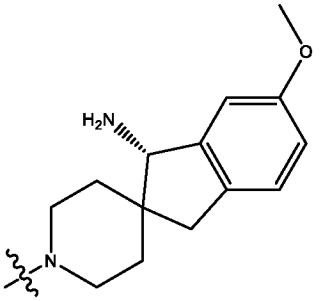
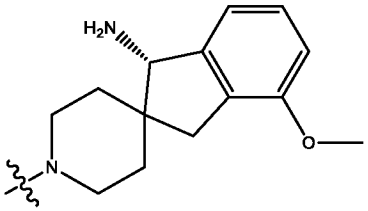
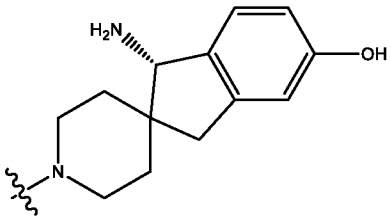
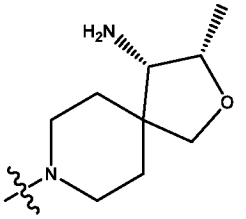
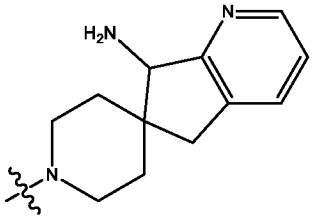
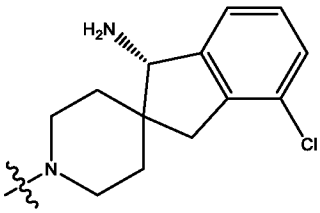
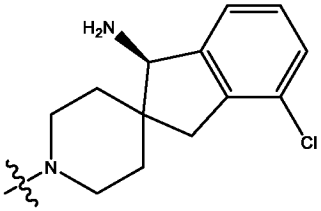
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

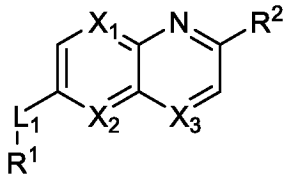
,


,

,

,

,

,

, и

.

14. Соединение по любому из пунктов 1 - 13, в котором R^{48} представляет собой водород.

15. Соединение по пункту 1, где соединение выбирают из примеров 1 - 221.

16. Соединение, выбранное из формулы **I**:



I

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

X_1 выбирают из CH и N;

X_2 выбирают из CH и N;

X_3 выбирают из CH и N;

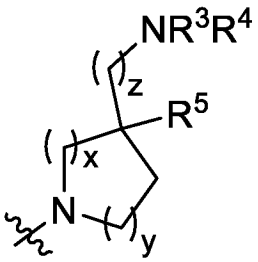
L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

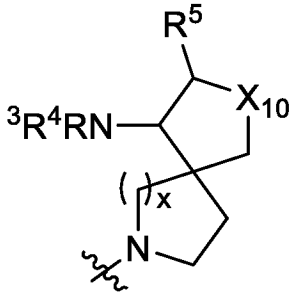
R^1 выбирают из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из азота, кислорода и серы,

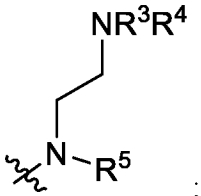
при этом фенил, гетероарил, бициклический арил и бициклический гетероарил

являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, которая состоит из галогена, циано, C_1-C_3алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, -O(C_1-C_3алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH, NHR^a, и 3 - 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероциклил содержит один или два гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R^2 выбирают из группы, которая состоит из:



,


, и


;

R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, которая состоит из водорода, метила, OH и CH_2OH;

R^a представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или циано;

X_{10} представляет собой CH или O;

x представляет собой 1 или 2;

y представляет собой 1 или 2; и

z представляет собой 0 или 1.

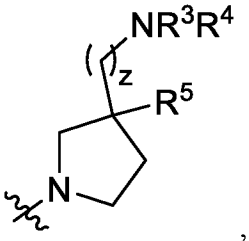
17. Соединение по пункту 16, в котором X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой N; или X_1 представляет собой N, X_2 представляет собой N, и X_3 представляет собой CH; или X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CH, и X_3 представляет собой N;

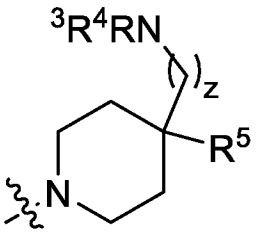
L_1 выбирают из простой связи, S, CH_2, O или NH;

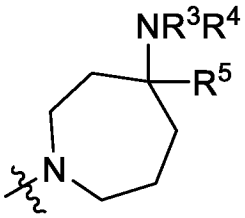
R^1 выбирают из группы, которая состоит з: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогена, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3 алкила), необязательно замещенного галогеном, и циано; (b) 6 -членного гетероарила, необязательно замещенного одной или двома группами, выбранными из галогена, метокси, NHR^a, и 3 - 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота; (c) 10-членного бициклического арила; и (d) 9-10 -членного бициклического гетероарила,

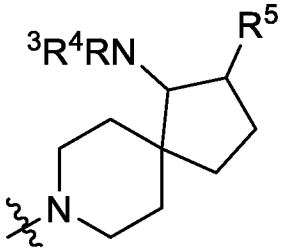
необязательно замещенного C_1-C_3алкилом, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота;

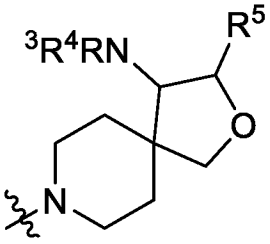
R^2 выбирают из группы, которая состоит из:

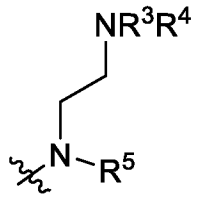


,


,


,


,


, и


;

R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и метила;

R^5 выбирают из группы, которая состоит из водорода, метила, OH и CH_2OH;

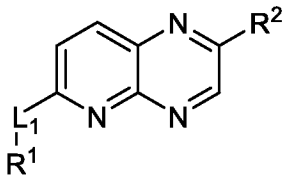
R^a представляет собой водород или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или циано;

z представляет собой 0 или 1.

18. Соединение по пункту 16, в котором X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один или два из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

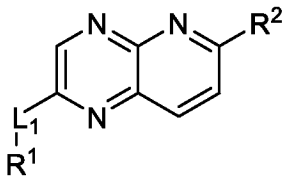
19. Соединение по пункту 16, в котором X_1 выбирают из CH и N; и X_2 выбирают из CH и N; и X_3 выбирают из CH и N, при этом только один из X_1, X_2 и X_3 могут представлять собой N.

20. Соединение по пункту 16, при этом соединение имеет структуру формулы **II**:



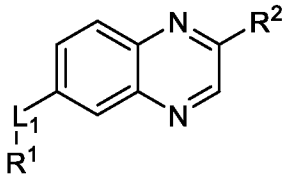
II

21. Соединение по пункту 16, при этом соединение имеет структуру формулы **III**:



III

22. Соединение по пункту 16, при этом соединение имеет структуру формулы **IV**:



IV

23. Соединение по любому из пунктов 16 - 22, в котором L_1 выбирают из простой связи и S.

24. Соединение по любому из пунктов 16 - 22, в котором L_1 представляет собой простую связь.

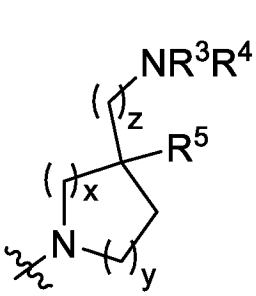
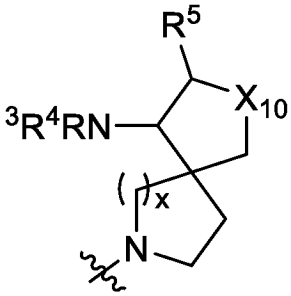
25. Соединение по любому из пунктов 16 - 22, в котором L_1 представляет собой S.

26. Соединение по любому из пунктов 16 - 25, в котором R^1 выбирают из группы, которая состоит из: (a) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, выбранными из группы, которая состоит из галогену, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного галогеном, -O(C_1-C_3 алкила), необязательно замещенный галогеном, и циано; (b) 6 -членного гетероарила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из галогену, метокси, NHR^a, и 3 - 6-членного гетероциклила, необязательно замещенного OH, при этом гетероциклил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота; (c) 10-членного бициклического арила; и (d) 9-10 -членного бициклического гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_3 алкилом, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота.

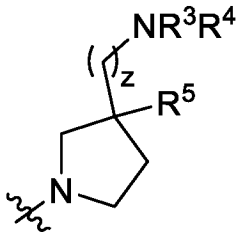
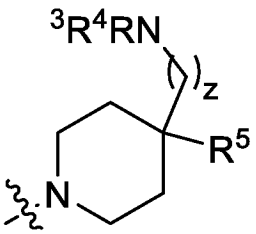
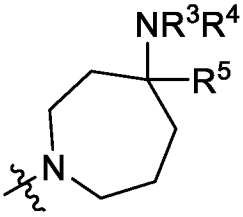
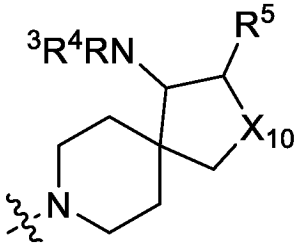
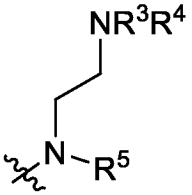
27. Соединение по любому из пунктов 16 - 25, в котором R^1 выбирают из группы, которая состоит из 2,3-дихлорфенила, 3-хлорфенила, 3-хлор-2-трифторметилфенила, 2-хлор-3-метоксифенила, 3-хлор-2-фторфенила, 2-хлор-6-фтор-3-метоксифенила, 2,3-дихлор-4-метоксифенила, 2-хлор-3-цианофенила, 2-хлор-3-фторфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(пиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил), 3-хлор-2-(3-

гидроксипиролидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиетил)амино)пиридин-4-ила, нафталин-1-ила, 1-метил-1*H*-индазол-7-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил и изохинолин-8-ил.

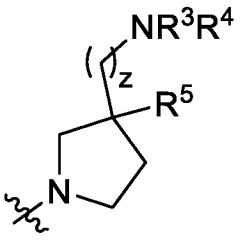
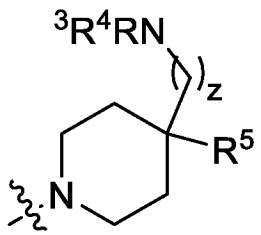
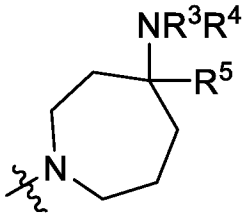
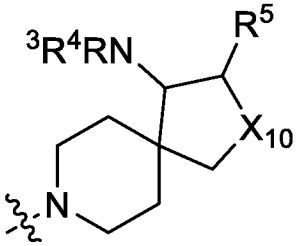
28. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:


, и

.

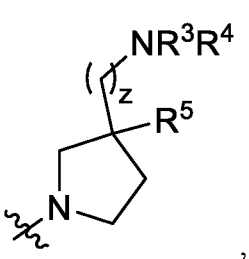
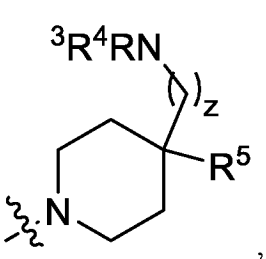
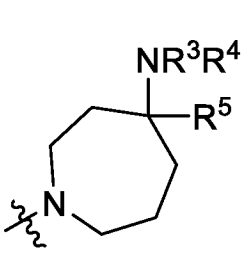
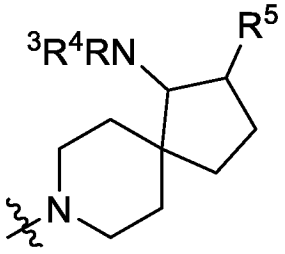
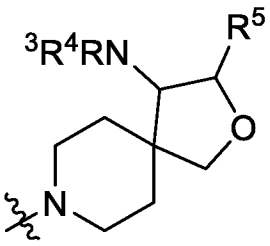
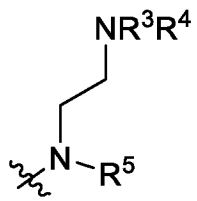
29. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:


,

,

,

, и

.

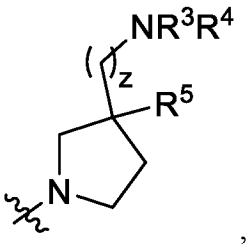
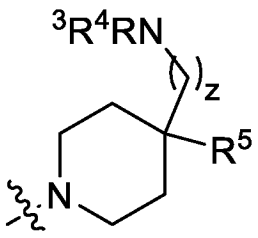
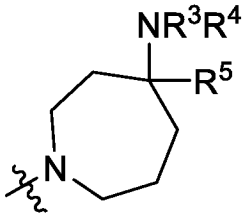
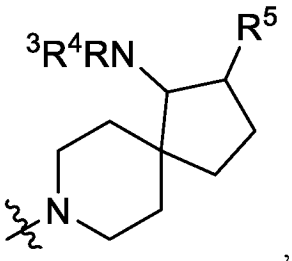
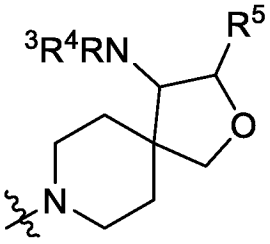
30. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:


,

,

, и

.

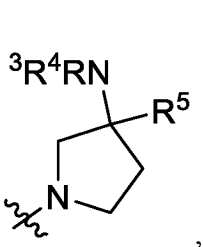
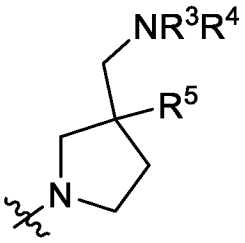
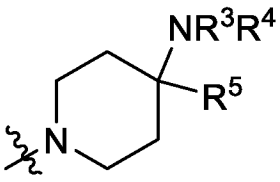
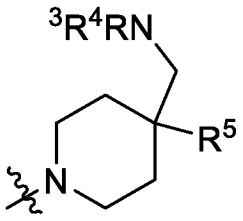
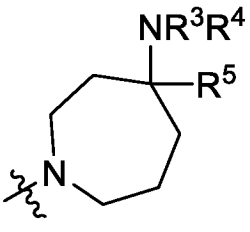
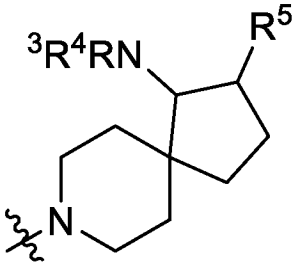
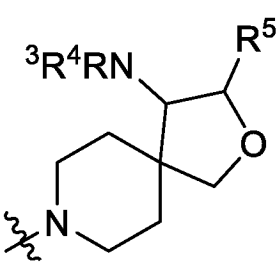
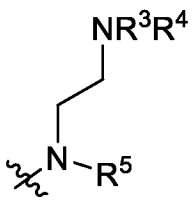
31. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:







, и .

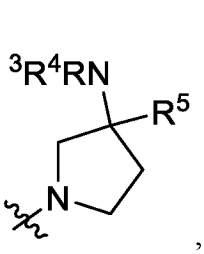
32. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:

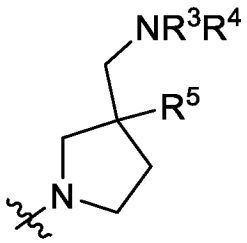





.

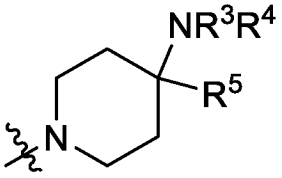
33. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:

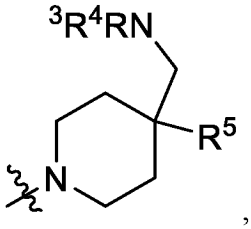








.

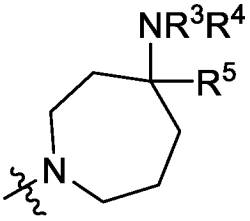
34. Соединение по любому из пунктов 16 - 27, в котором R^2 выбирают из группы, которая состоит з:

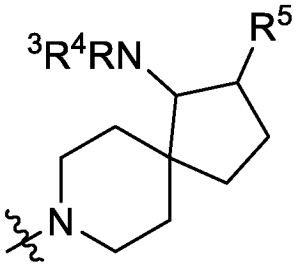


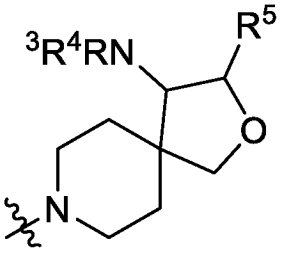
,


,


,


,


,


, и


.

35. Соединение по любому из пунктов 16 - 34, в котором R^3 и R^4 представляют собой водород.

36. Соединение по любому из пунктов 16 - 34, в котором R^3 и R^4 представляют собой метил.

37. Соединение по любому из пунктов 16 - 34, в котором R^3 представляет собой водород, и R^4 представляют собой метил.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 - 37.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 - 37 и, как минимум, один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или растворитель.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 - 37 для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

41. Применения соединения по любому из пунктов 1 - 37 в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

42. Соединение по любому из пунктов 1 - 37 для применения как лекарственного средства.

43. Соединение по любому из пунктов 1 - 37 для применения в терапии.

44. Соединение по любому из пунктов 1 - 37 для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

45. Способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 в клетке, который включает обработку клетки соединением по пунктам 1 - 37.

46. Способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 у пациента, который в этом нуждается, который включает стадию введения пациенту соединения в соответствии с пунктами 1 - 37.

47. Способ лечения или улучшения тяжести гиперпролиферативного заболевания у пациента, который в этом нуждается, который включает введение пациенту соединения в соответствии с пунктами 1 - 37.

48. Способ по пункту 37, при этом гиперпролиферативное заболевание выбирают из группы, которая состоит из меланомы, ювенильной миеломоноцитарной лейкемии, нейробластомы, положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме острого лимфобластомного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, миелопролиферативных неоплазм (таких як настоящая полицитемия, эсенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), рака молочной железы, рака легкого, рака печени, рака толстой и прямой кишки, рака пищевода, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, глиобластомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, карциномы щитовидной железы и шпицоидных новообразований.

49. Способ по пункту 37, в котором гиперпролиферативное заболевание выбирают из группы, которая состоит из нейрофиброматоза и синдрома Нунана.

50. Способ по любому из пунктов 45 - 49, в котором соединение по любому из пунктов 1 - 23 совместно вводиться с, как минимум, одним другим химиотерапевтическим агентом, который используется для лечения или улучшения тяжести гиперпролиферативного заболевания.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 - 37 для использования в лечении воспалительного заболевания.