

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041617**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.15

(21) Номер заявки
201990261

(22) Дата подачи заявки
2017.07.11

(51) Int. Cl. *C07D 241/18* (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **2,5-ДВУЗАМЕЩЕННЫЕ 3-МЕТИЛПИРАЗИНЫ И 2,5,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ 3-МЕТИЛПИРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ SHP2**

(31) 62/361,249; 62/449,523

(32) 2016.07.12; 2017.01.23

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/US2017/041577

(87) WO 2018/013597 2018.01.18

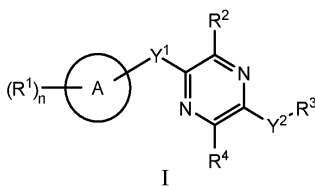
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕВОЛЮШН МЕДСИНЗ, ИНК. (US)

(56) WO-A1-2015107493
WO-A1-2015107495
WO-A2-2011022440
WO-A1-2004024719

(72) Изобретатель:
**Джогалекар Ашутосх, Вон Уолтер,
Колтун Елена С., Джилл Адриан,
Меллем Кевин, Аай Наинг, Бакл
Андреас, Семко Кристофер, Кисс Герт
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы



или его фармацевтически приемлемым солям, стереоизомерам. Значения радикалов и структурных фрагментов, входящих в соединения общей формулы I, раскрыты в формуле изобретения. Раскрытые соединения обладают ингибирующей активностью в отношении белковой тирозинфосфатазы SHP2. Настоящее изобретение также предусматривает способ получения соединений, раскрытых в данном документе, фармацевтические препараты, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций для контроля заболеваний или нарушений, связанных с нарушением активности SHP2.

B1**041617****041617****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/361249, поданной 12 июля 2016 г., и по предварительной заявке на патент США № 62/449523, поданной 23 января 2017 г., содержания которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибиторам белковой тирозинфосфатазы SHP2, применимым в лечении заболеваний или нарушений. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, ингибирующим SHP2, способам лечения заболеваний, связанных с SHP2, и способам синтеза таких соединений.

Предпосылки изобретения

Белковая тирозинфосфатаза-2 (SHP2), содержащая SH2-домен, представляет собой нерецепторную белковую тирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, который участвует во многих клеточных функциях, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержание клеточного цикла и миграцию. SHP2 вовлечена в передачу сигнала посредством сигнальных путей Ras-митоген-активируемой протеинкиназы, JAK-STAT или фосфоинозит-3-киназа-AKT.

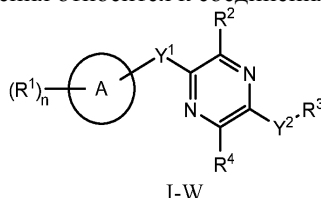
SHP2 содержит два N-концевых Src-гомологичных домена типа 2 (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два SH2-домена контролируют внутриклеточное расположение и регулирование функций SHP2. Молекула находится в неактивной, самоингибированной конформации, стабилизированной системой связей, образованной остатками как N-SH2-, так и PTP-доменов. Стимуляция, например, цитокинами или факторами роста приводит к открытию каталитического сайта, в результате чего происходит ферментативная активация SHP2.

Мутации в гене PTPN11 и, как следствие, в SHP2 идентифицированы при нескольких заболеваниях человека, таких как синдром Нунан, синдром Leopard, виды ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластома, меланома, острый миелоидный лейкоз и виды рака груди, легкого и прямой кишки. Следовательно, SHP2 представляет собой весьма перспективную мишень для разработки новых методов лечения различных заболеваний. Соединения по настоящему изобретению удовлетворяют потребность в малых молекулах, которые ингибируют активность SHP2.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, способным ингибировать активность SHP2. Настоящее изобретение также предусматривает способ получения соединений, раскрытых в данном документе, фармацевтические препараты, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций для контроля заболеваний или нарушений, связанных с нарушением активности SHP2.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-W



или его фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, где:

A представляет собой гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, S(O)₂-NH- или -C(=CH₂)-;

Y² представляет собой -NR^a-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиазиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ представляет собой независимо в каждом случае -H, -C₁-C₆-алкил, -OR⁶, галоген, -CN, -NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)R⁶, моноциклический или полициклический гетероцикл, спирогетероцикл, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, гетероцикл, спирогетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -CN или -S(O)₂R⁵, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R² представляет собой независимо -OH, -CN, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил или -C₃-C₈-циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или гетероцикл, причем гетероцикл является 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-NR^5R^6$, $-(CH_2)_nOH$ или $-CF_3$;

R^3 представляет собой независимо $-C_1-C_6$ -алкил, 3-12-членный полициклический гетероцикл, 5-12-членный спирогетероцикл, C_3-C_8 -циклоалкил или $-(CH_2)_nR^b$, при этом каждый алкил, спирогетероцикл, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, $-NH_2$, гетероцикла или спирогетероцикла, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, галогена, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, гетероарила, гетероцикла, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CONHR^b$ или $=O$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R^4 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_1-C_6$ -гидроксиалкил, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$ или $-C(O)NR^5R^6$, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или $-OR^b$; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

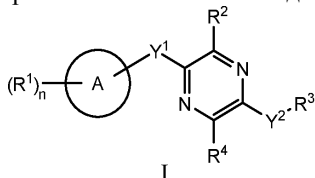
R^5 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^6 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл, $-OR^7$ или $-CF_3$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H; и

n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I



или его фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

Y^1 представляет собой -S- или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-NR^a$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-OH$, галоген, $-CN$, $-NR^5R^6$ или $-S(O)R^5$;

R^2 представляет собой независимо $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_2-C_6$ -алкенил или $-C_3-C_8$ -циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или $-NR^5R^6$;

R^3 представляет собой независимо $-C_1-C_6$ -алкил или 3-12-членный полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического

ского гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$ или NH_2 , где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из H, S, P и O;

R^4 представляет собой независимо $-H$, или $-C_1-C_6$ -алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

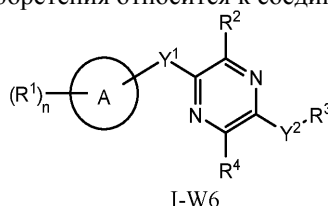
R^5 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^6 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$; и

n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-W6



или его фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический гетероарил;

Y^1 представляет собой $-S-$;

Y^2 представляет собой $-NR^a-$; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиазиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, $-OH$, $-NH_2$, гетероарила, гетероциклила, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-OH$, галоген, $-CN$ или $-NR^5R^6$;

R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^b представляет собой независимо в каждом случае $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил;

R^4 представляет собой $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_1-C_6$ -гидроксиалкил, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OH$ или $-CN$, при этом алкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$; или каждый R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил; и n независимо в каждом случае равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых Y^1 представляет собой $-S-$.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых Y^1 представляет собой прямую связь, $-NH-$, Y^1 представляет собой $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$ или $-C(=CH)_2-$.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых Y^2 представляет собой $-(NR^a)-$.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, который необязательно замещен одним или несколькими из $-NH_2$, гетероциклила или спирогетероциклила.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5-12-членного спирогетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$ или $-NH_2$.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых 5-12-членный спирогетероцикл содержит пиперидинил.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых 5-12-членный спирогетероцикл содержит кислород.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объ-

единены с образованием 3-12-членного моноциклического гетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$, $-NH_2$, гетероариллом, гетероциклилом, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$.

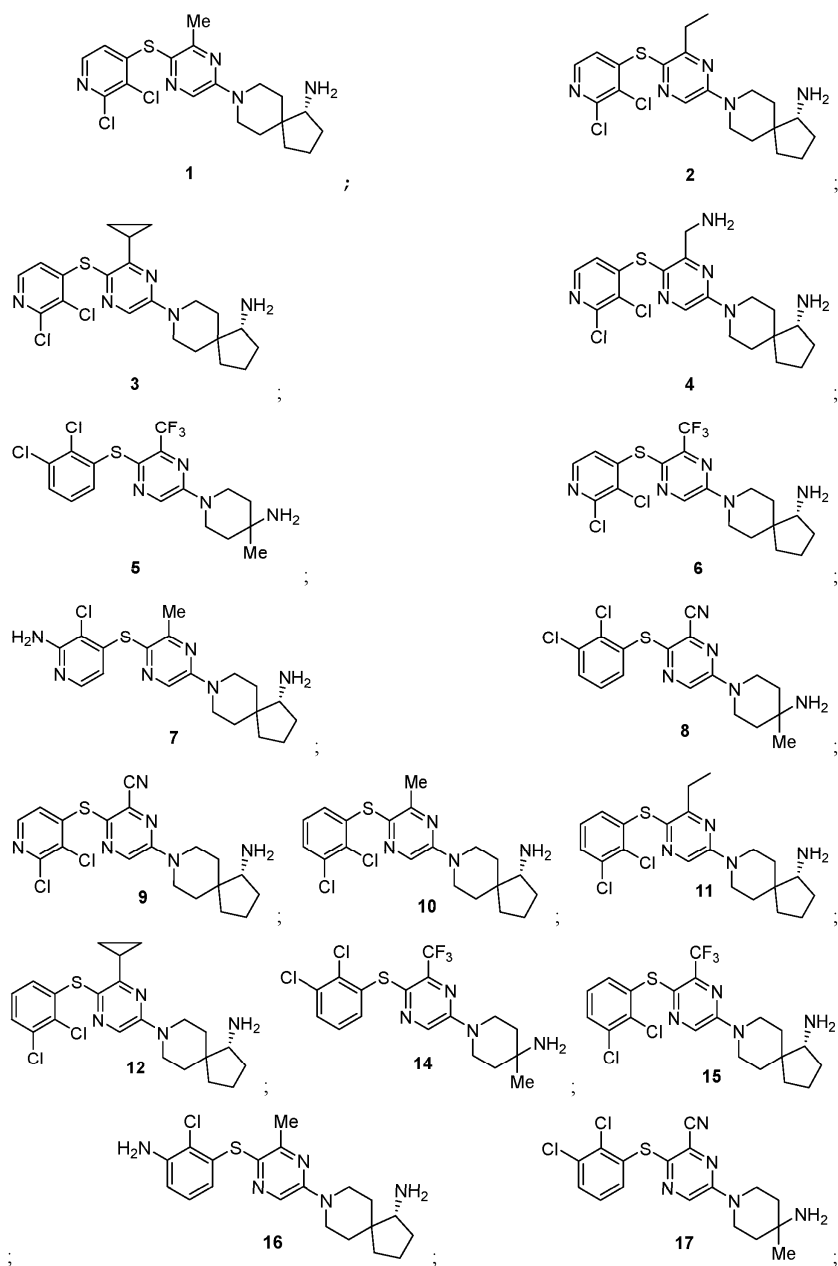
В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых R^a и R^4 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла.

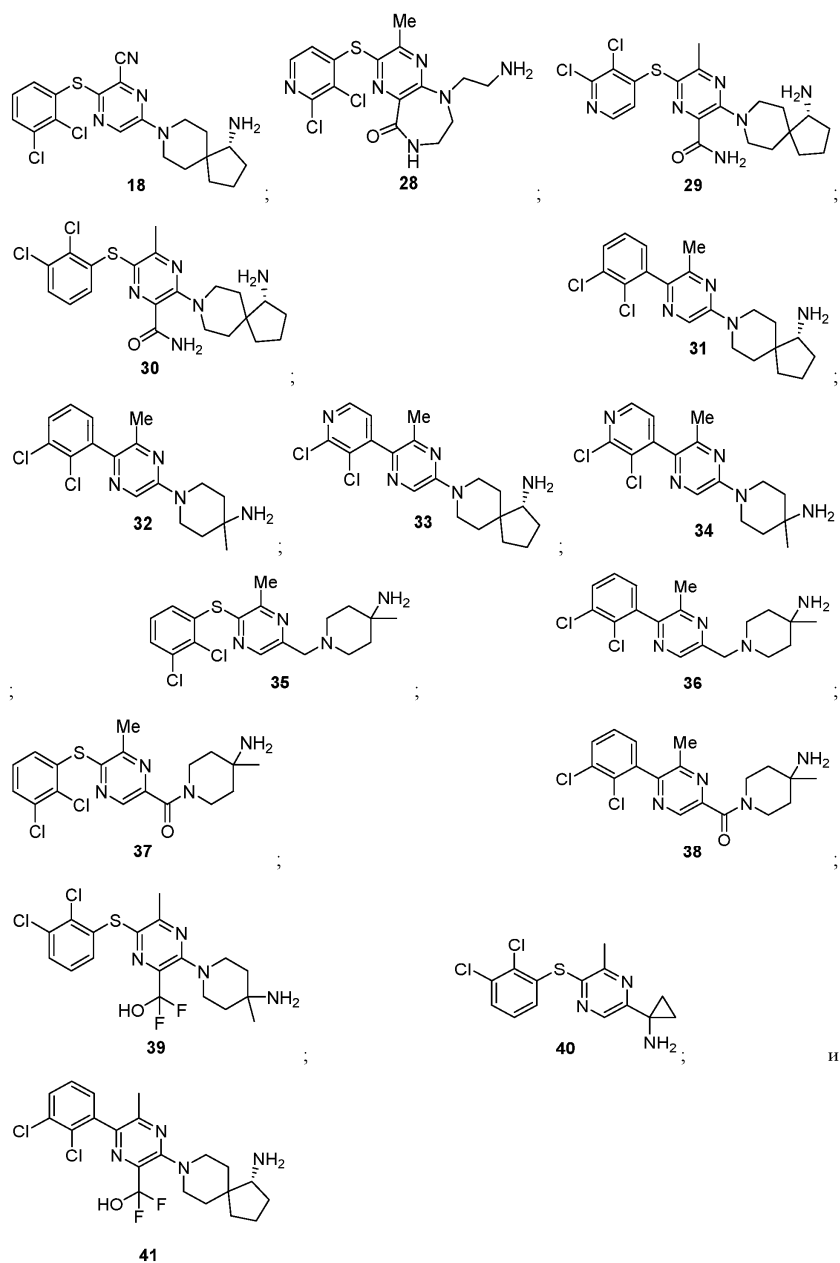
В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла, который необязательно замещен $-NH_2$.

В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых А представляет собой гетероциклоалкил или арил.

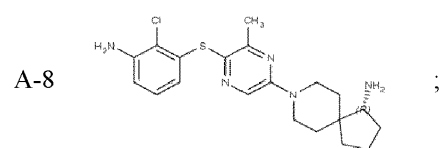
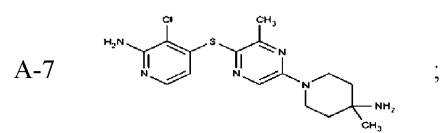
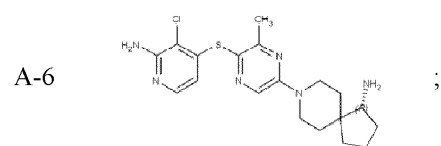
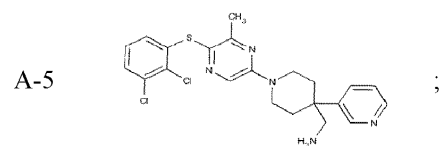
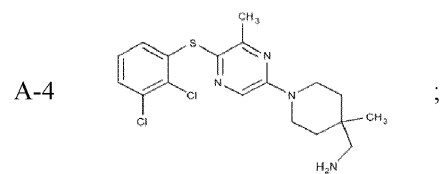
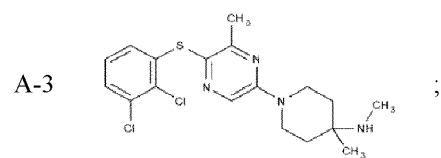
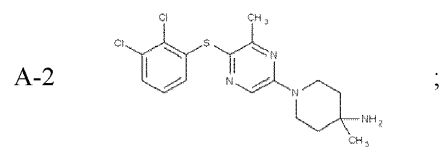
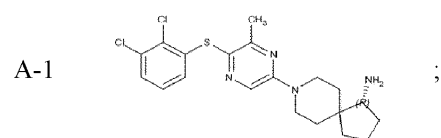
В частном воплощении изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, в которых е А представляет собой гетероарил.

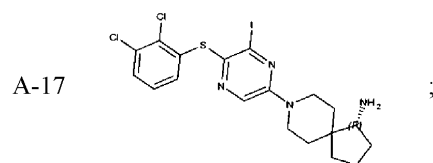
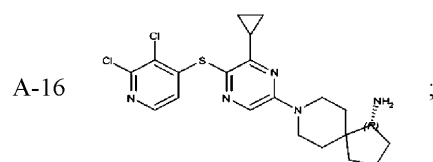
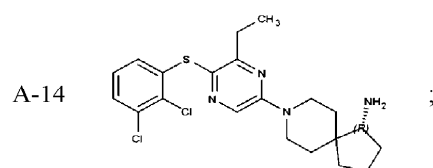
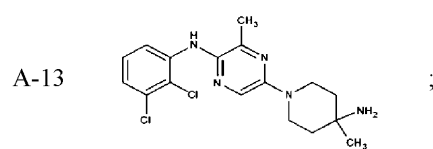
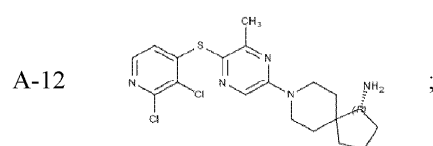
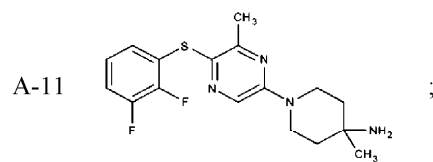
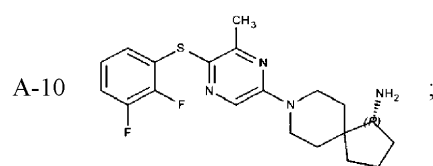
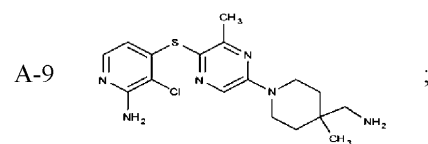
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, или стереоизомерам, которые выбраны из группы, состоящей из:



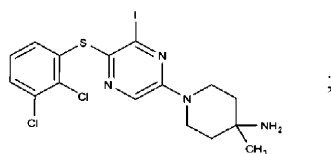


Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, или стереоизомерам, которые выбраны из группы, состоящей из:

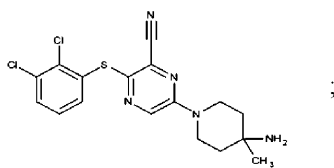




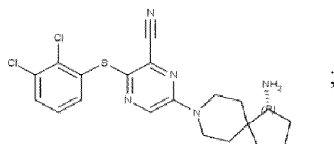
A-18



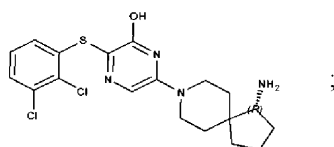
A-19



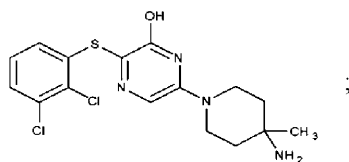
A-20



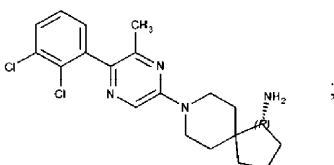
A-21



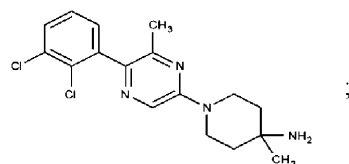
A-22



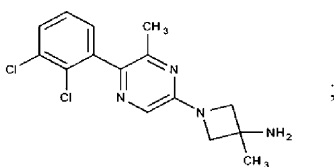
A-23

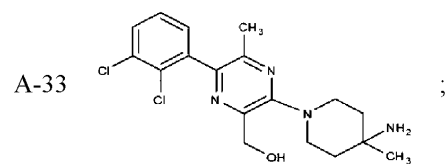
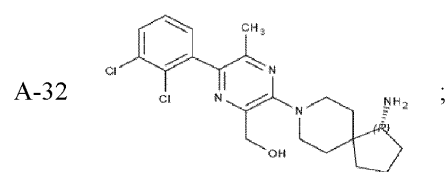
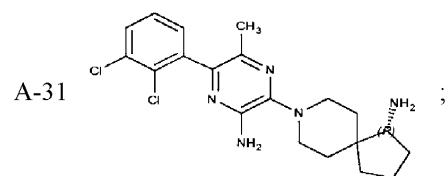
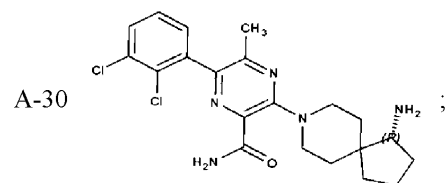
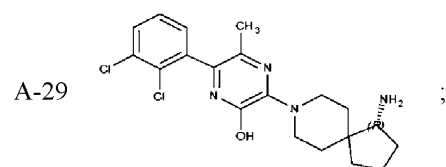
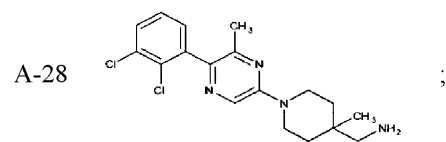
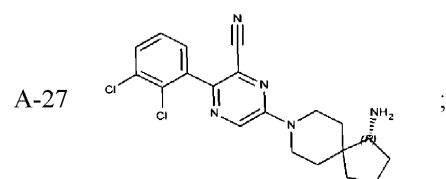
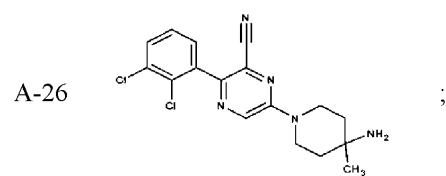


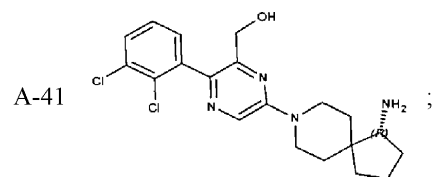
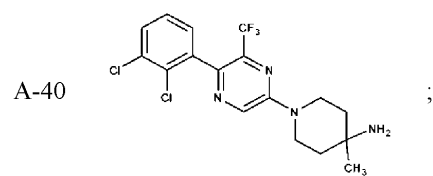
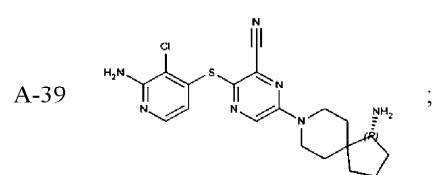
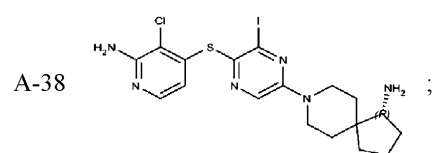
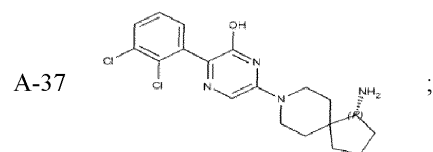
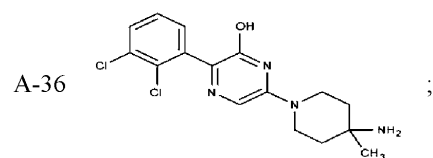
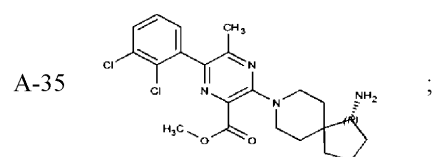
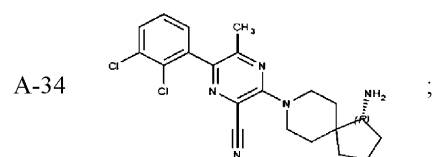
A-24

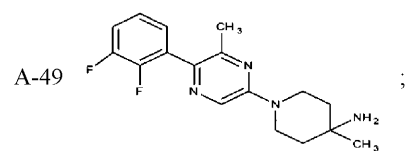
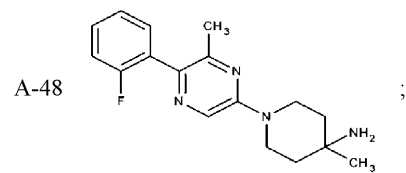
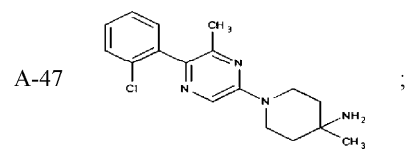
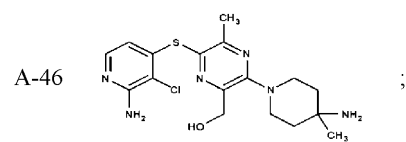
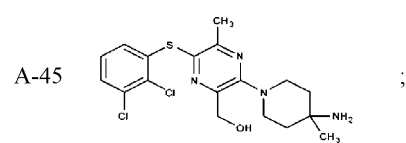
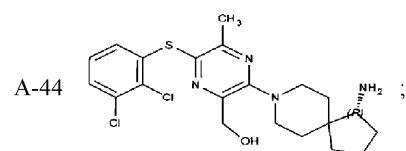
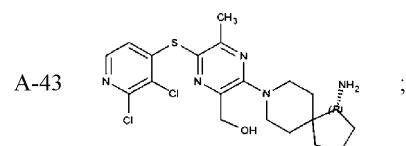
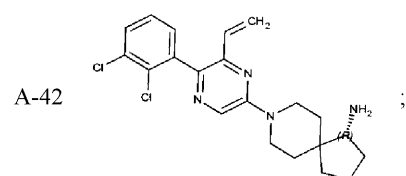


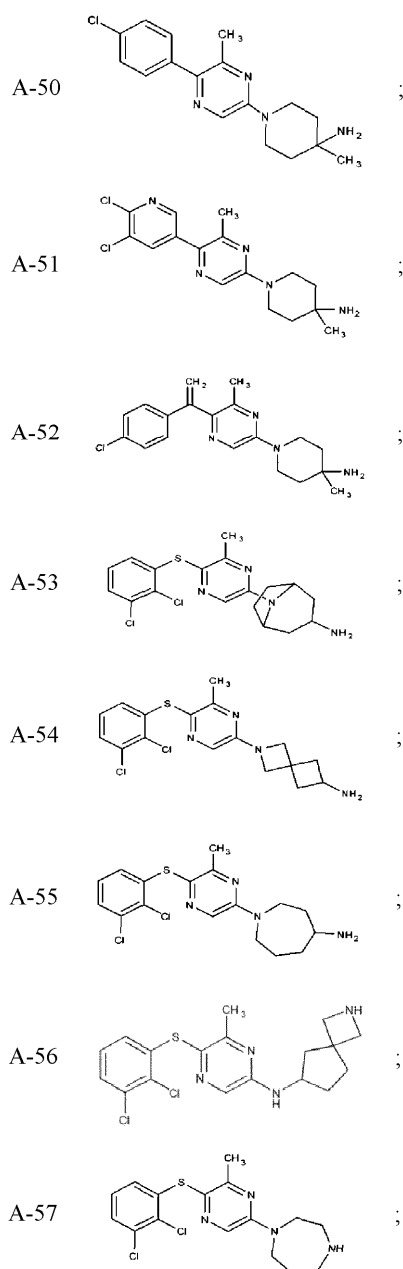
A-25

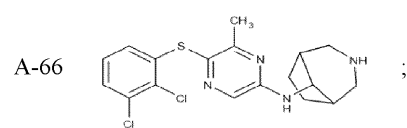
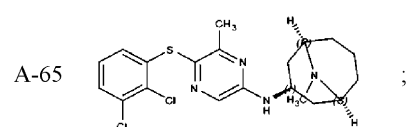
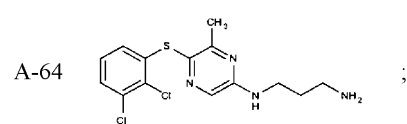
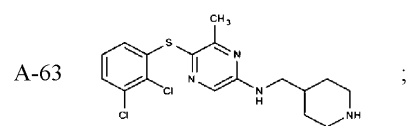
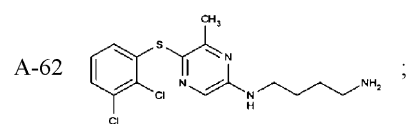
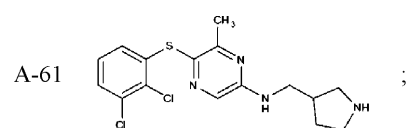
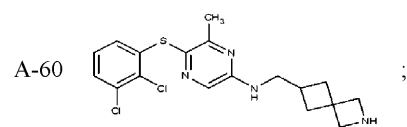
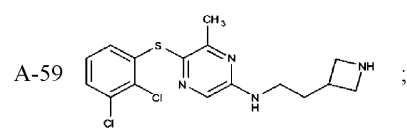
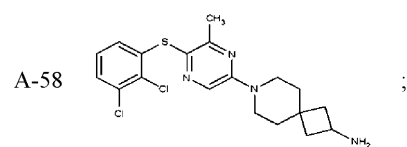


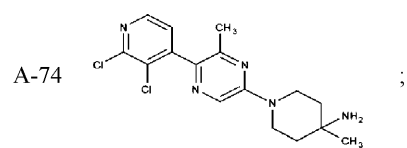
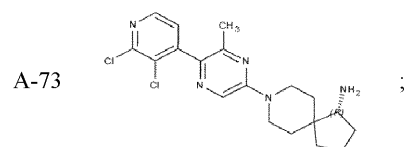
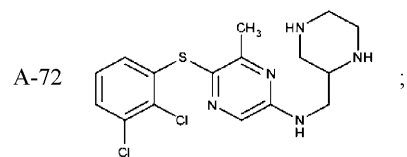
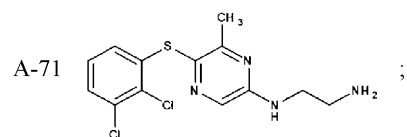
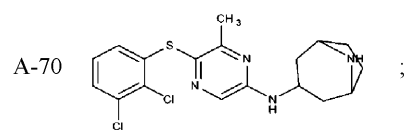
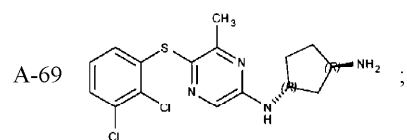
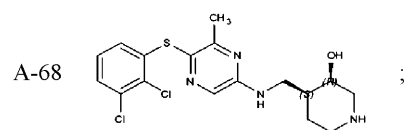
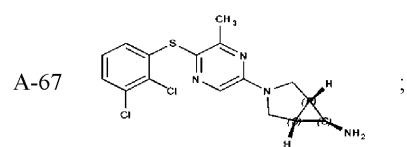


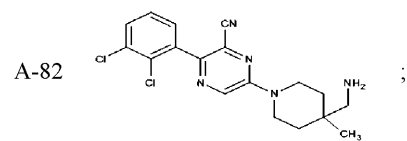
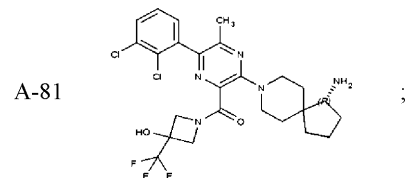
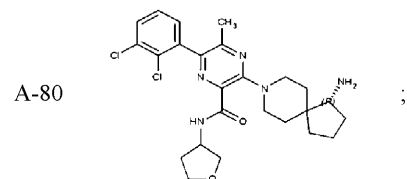
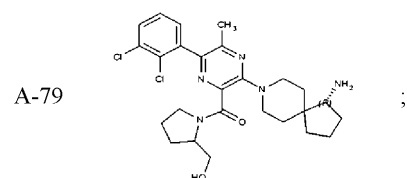
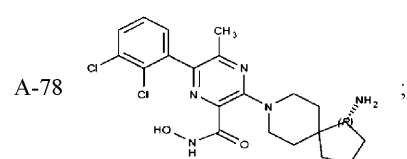
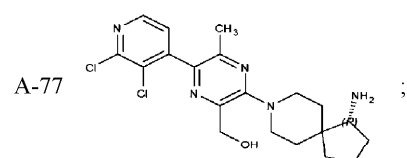
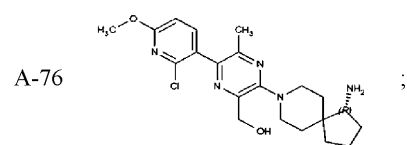
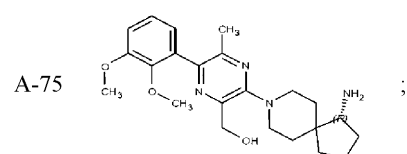


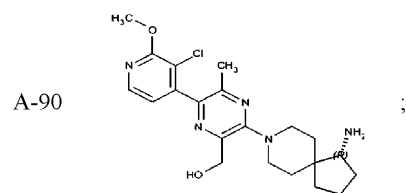
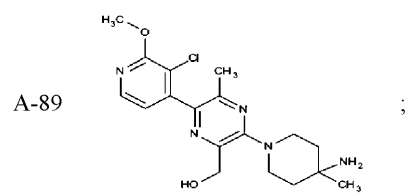
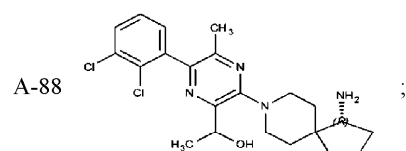
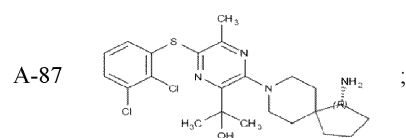
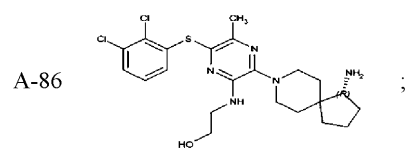
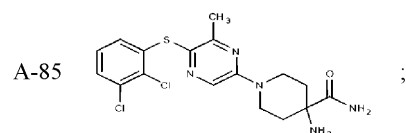
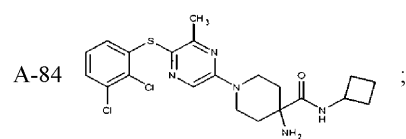
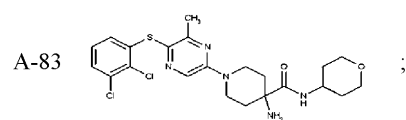




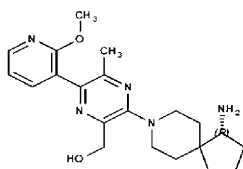




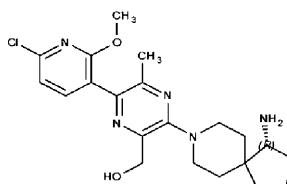




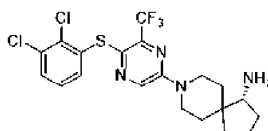
A-91



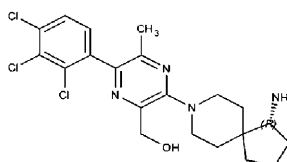
A-92



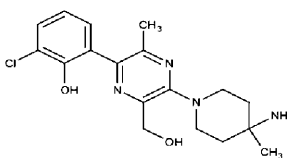
A-93



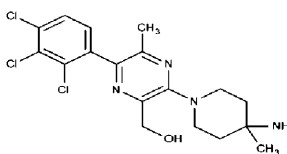
A-94



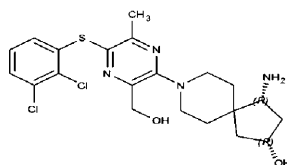
A-95



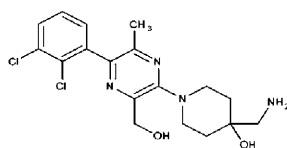
A-96

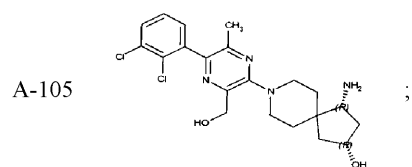
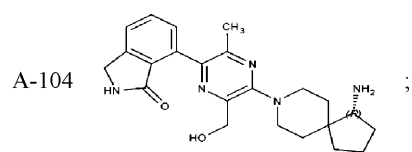
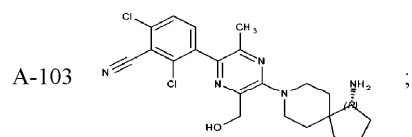
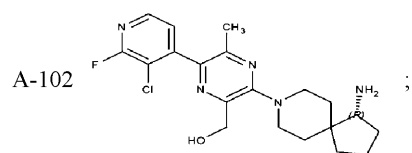
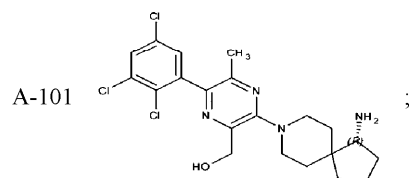
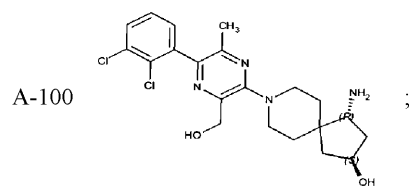
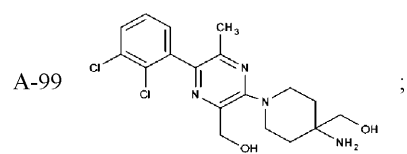


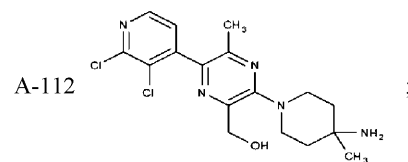
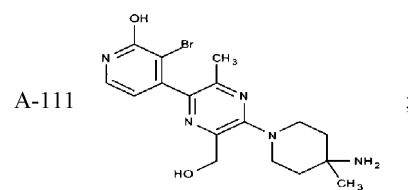
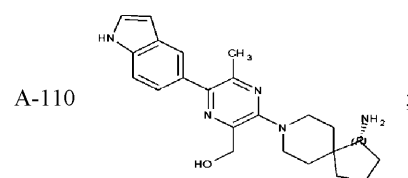
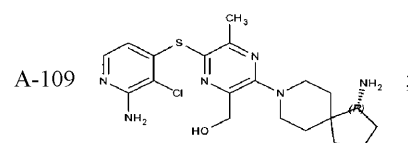
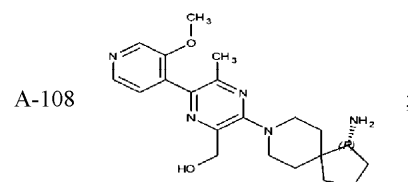
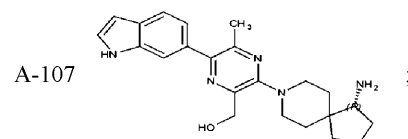
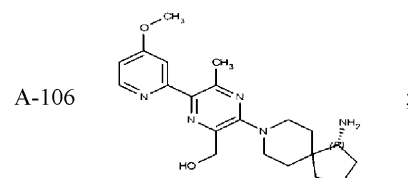
A-97

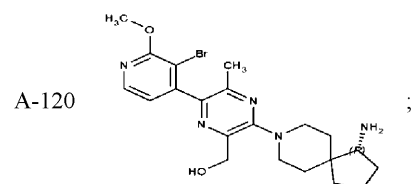
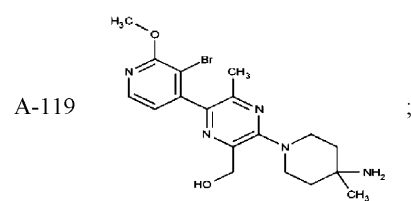
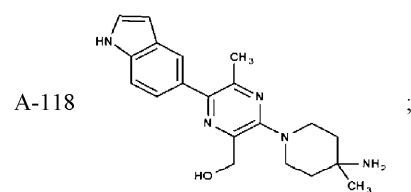
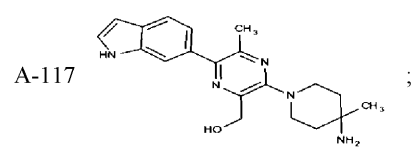
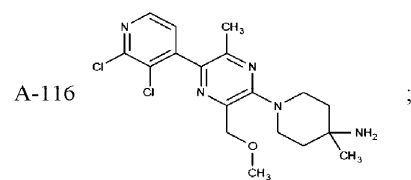
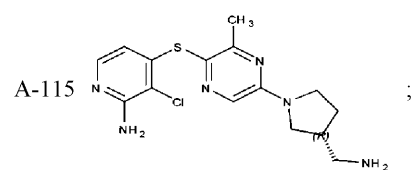
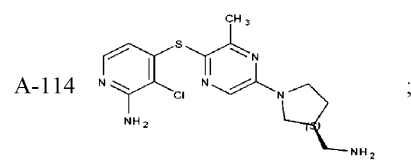


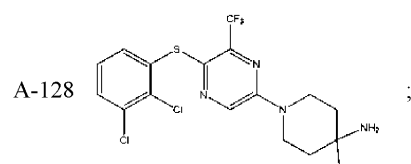
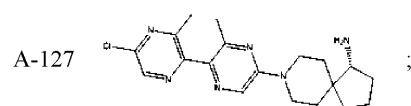
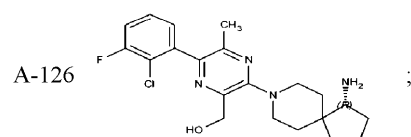
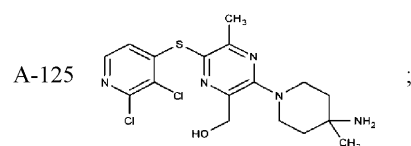
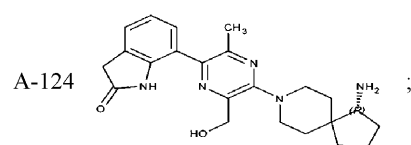
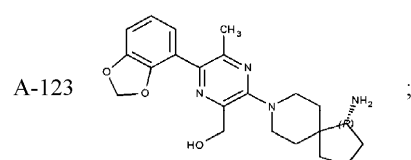
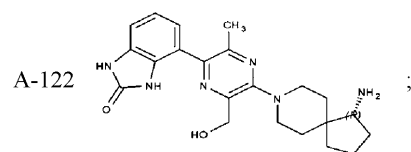
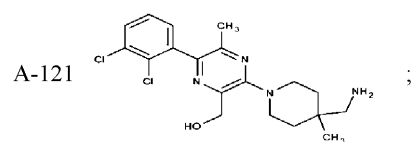
A-98

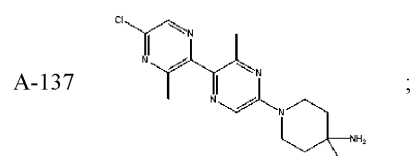
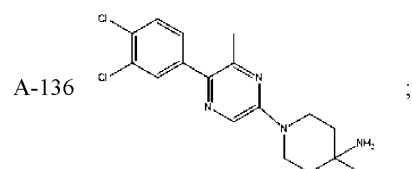
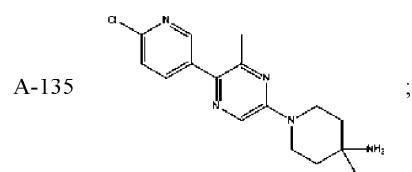
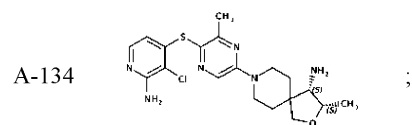
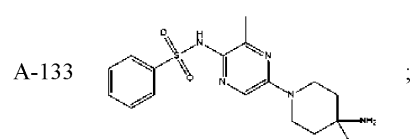
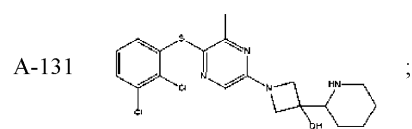
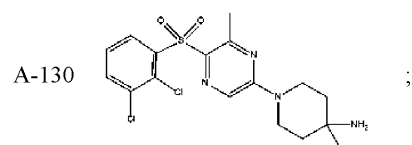
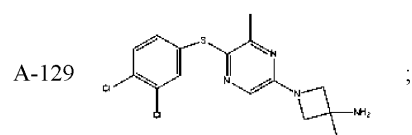


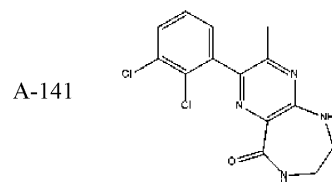
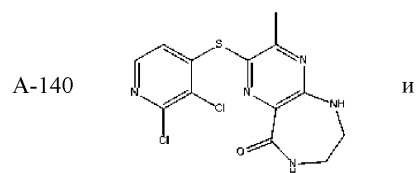
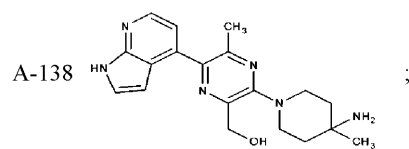




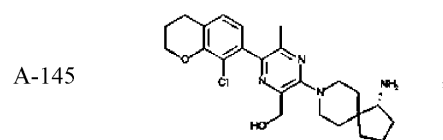
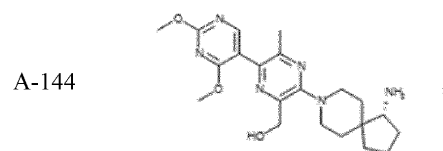
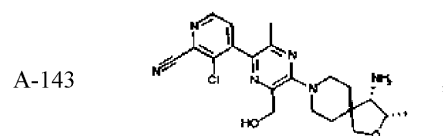
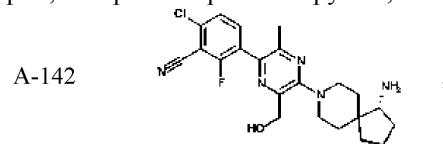




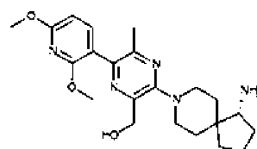




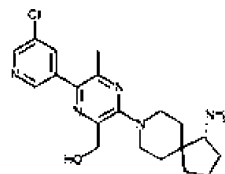
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, или стереоизомерам, которые выбраны из группы, состоящей из:



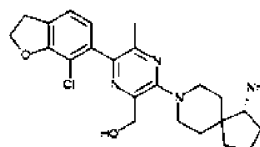
A-146



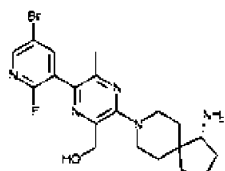
A-147



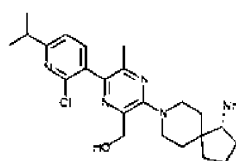
A-148



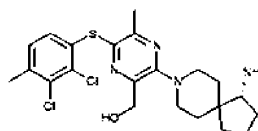
A-149



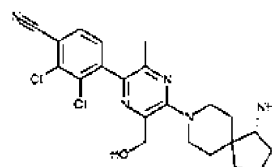
A-150



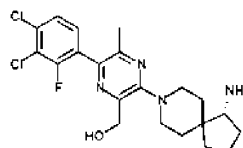
A-151



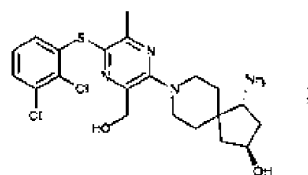
A-156



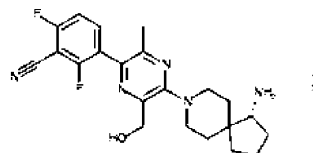
A-157



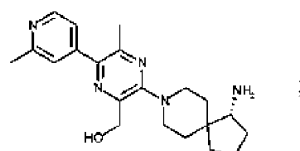
A-158



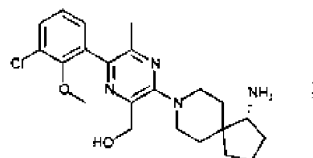
A-159



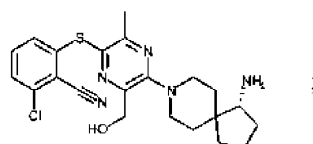
A-160



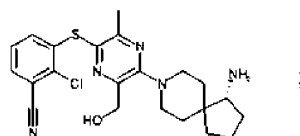
A-161



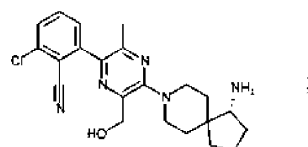
A-162



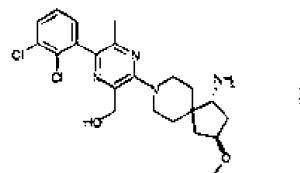
A-163



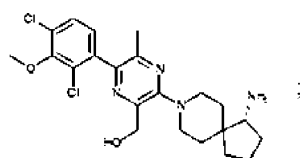
A-164



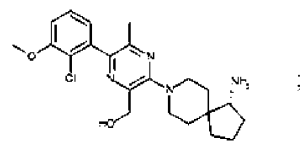
A-165



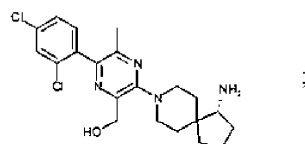
A-166



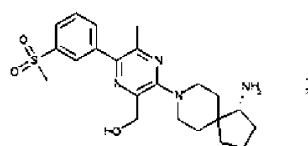
A-167



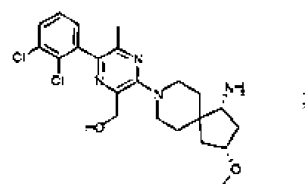
A-168



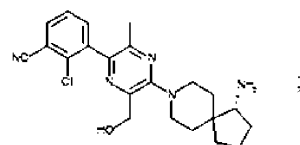
A-169



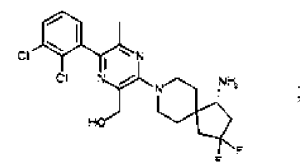
A-170



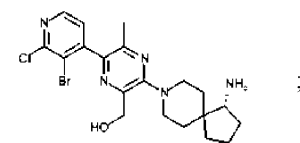
A-171



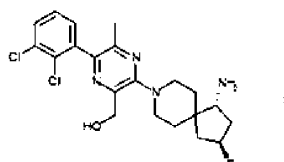
A-172



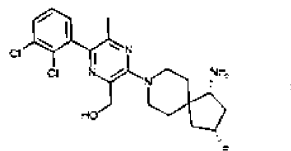
A-173



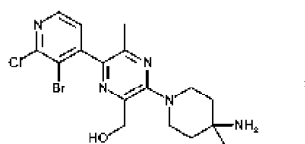
A-174



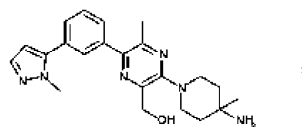
A-175



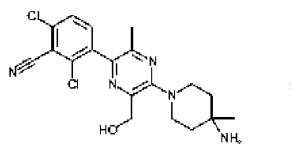
A-176



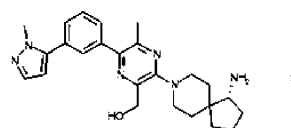
A-177



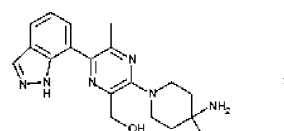
A-178



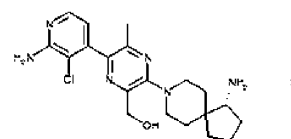
A-179



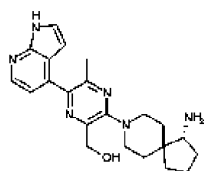
A-180



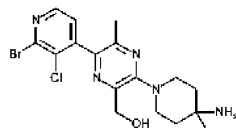
A-181



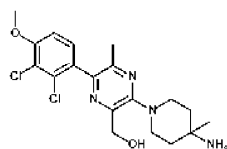
A-182



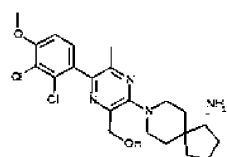
A-183



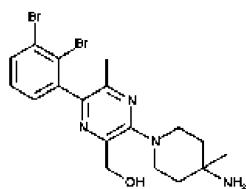
A-184



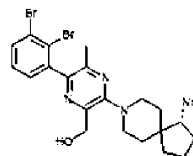
A-185



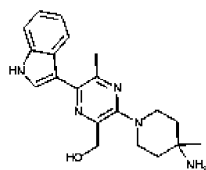
A-186



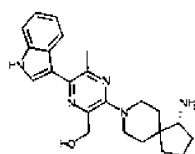
A-187



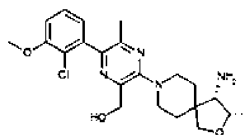
A-188



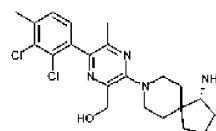
A-189



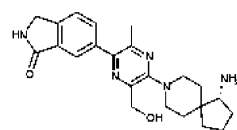
A-190



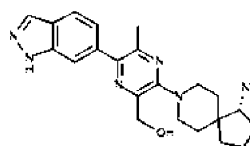
A-191



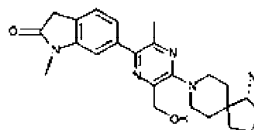
A-192



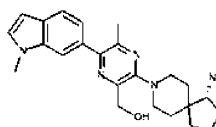
A-193



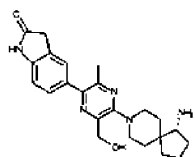
A-194



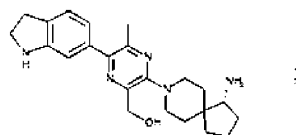
A-195



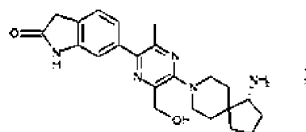
A-196



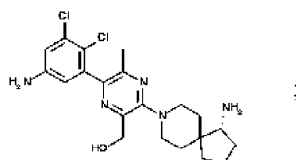
A-197



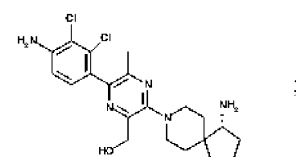
A-198



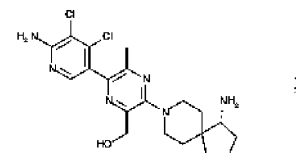
A-199



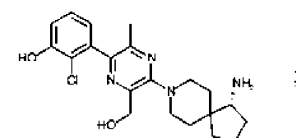
A-200



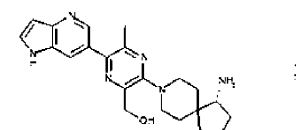
A-201



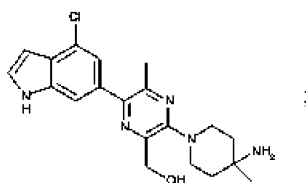
A-202



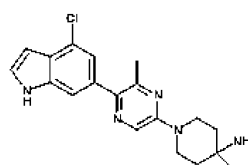
A-203



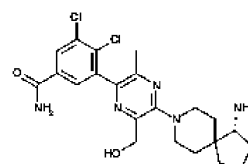
A-204



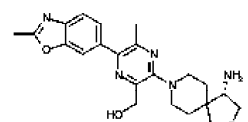
A-205



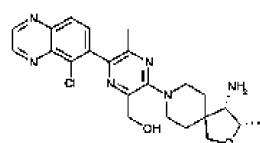
A-206



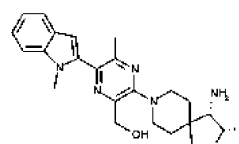
A-207



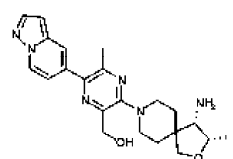
A-208



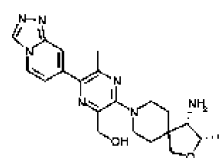
A-209



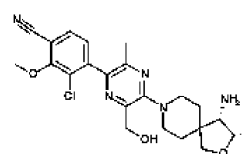
A-210



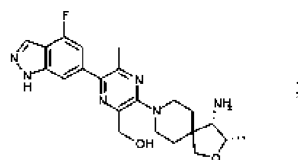
A-211



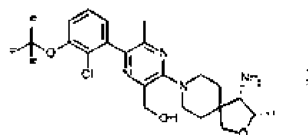
A-212



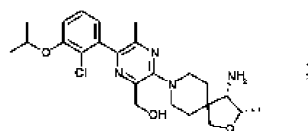
A-213



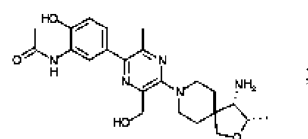
A-214



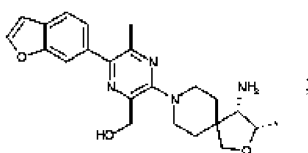
A-215



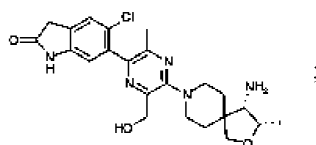
A-216



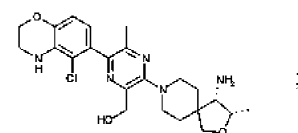
A-217



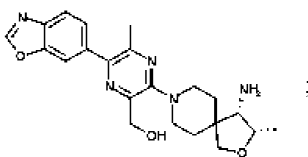
A-218

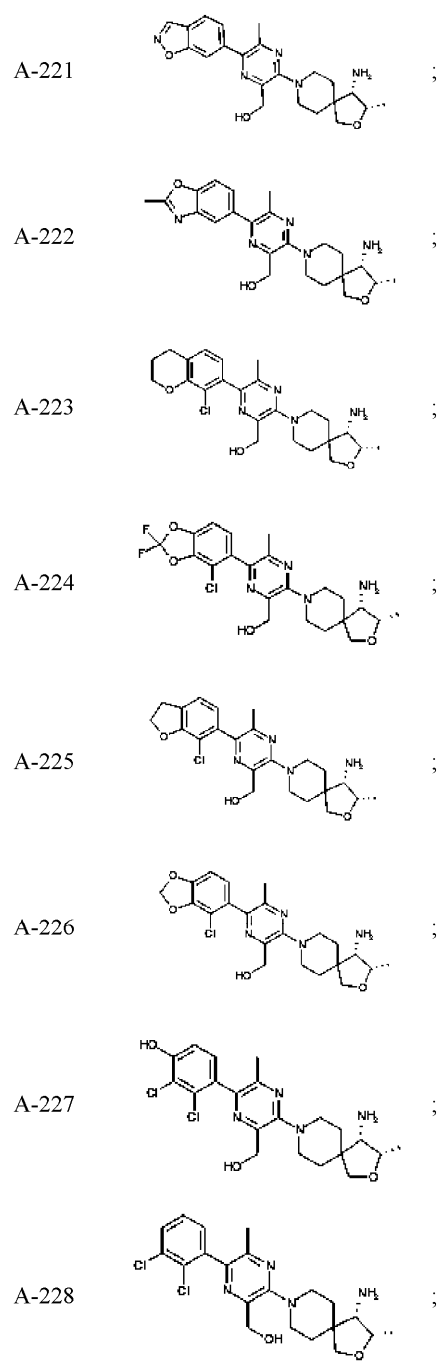


A-219

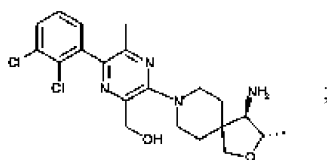


A-220

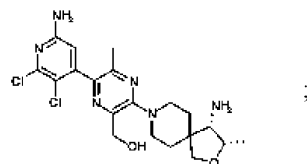




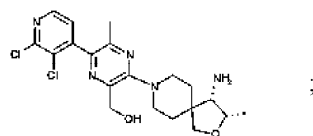
A-229



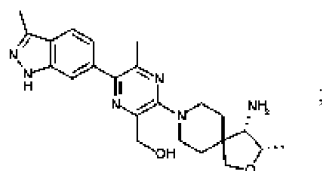
A-230



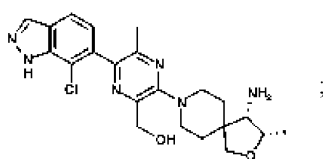
A-231



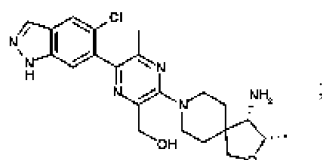
A-232



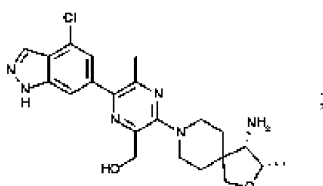
A-233



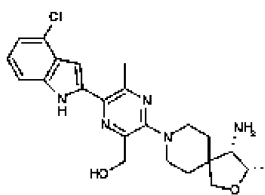
A-234



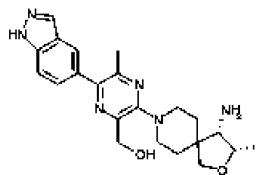
A-235



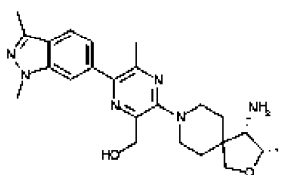
A-236



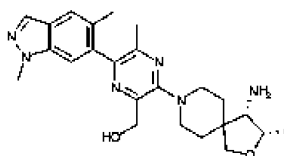
A-237



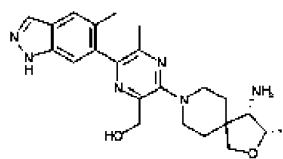
A-238



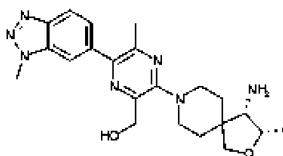
A-239



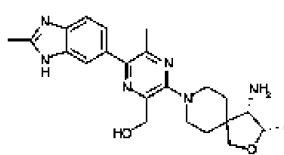
A-240



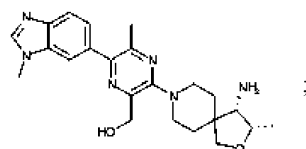
A-241



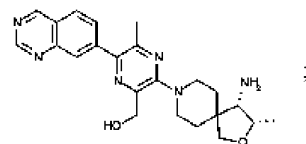
A-242



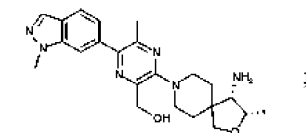
A-243



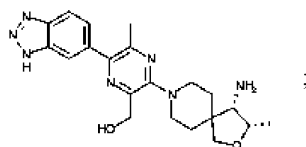
A-244



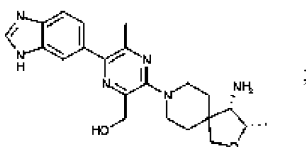
A-245



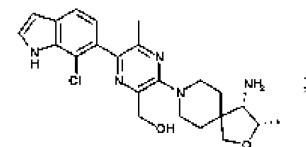
A-246



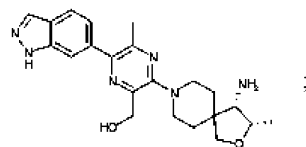
A-247

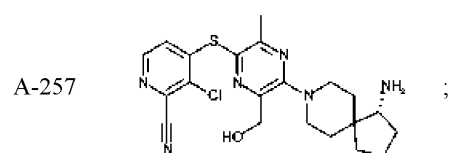
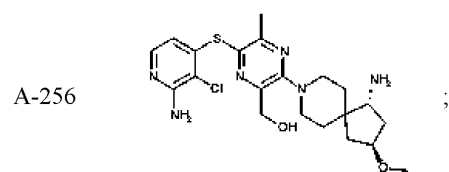
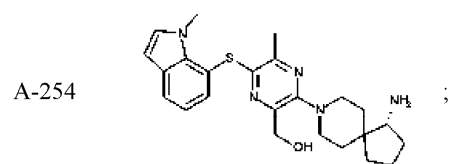
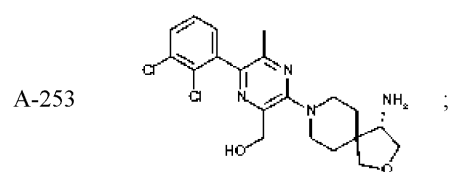
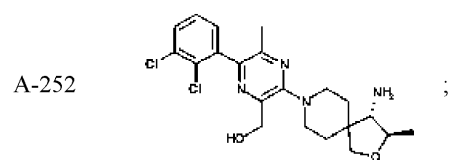
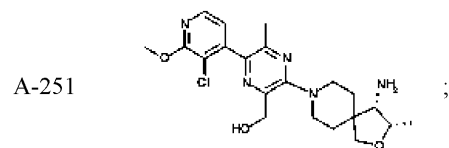
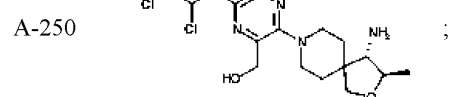


A-248

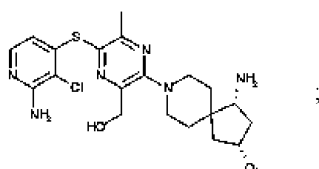


A-249

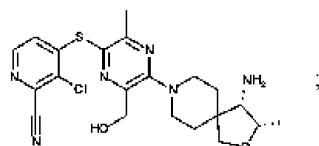




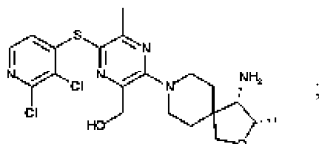
A-258



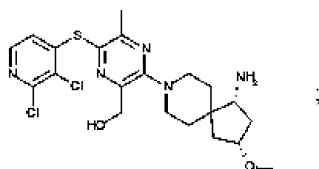
A-259



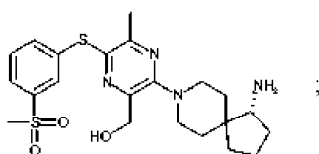
A-260



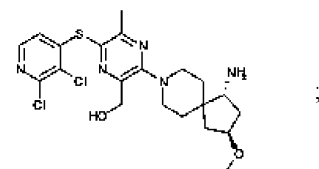
A-261



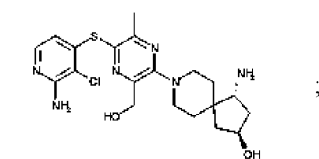
A-262



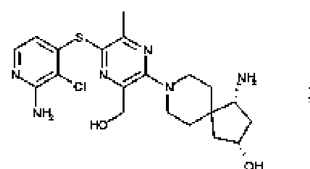
A-263



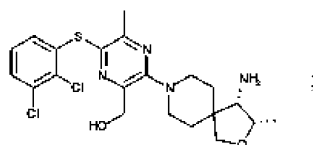
A-264



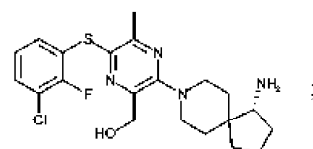
A-265



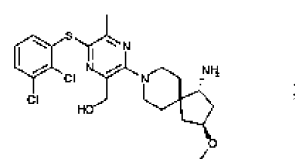
A-266



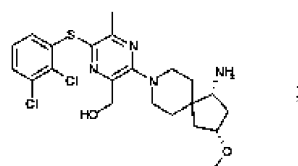
A-267



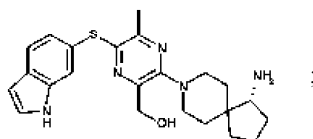
A-268



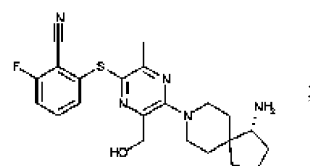
A-269



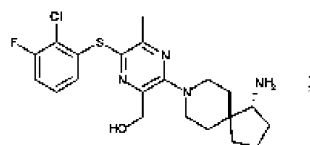
A-270



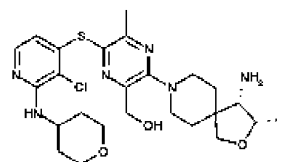
A-271



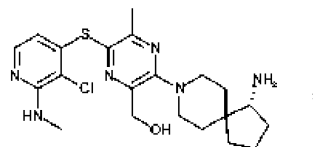
A-272



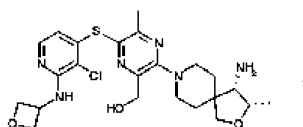
A-273



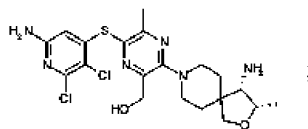
A-274



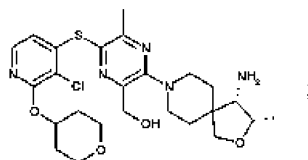
A-275



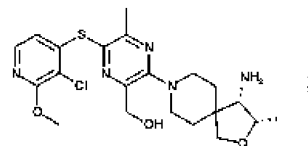
A-276



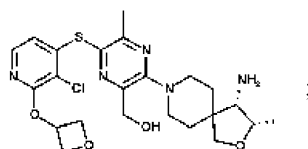
A-277



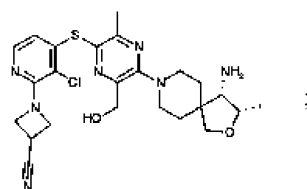
A-278



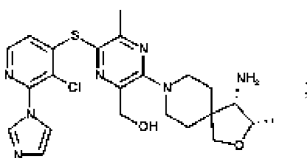
A-279



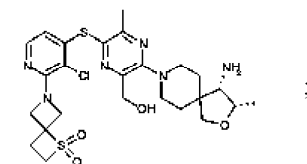
A-280



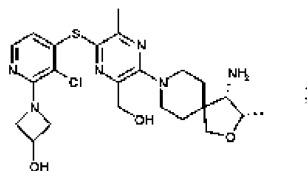
A-281



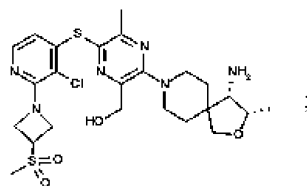
A-282



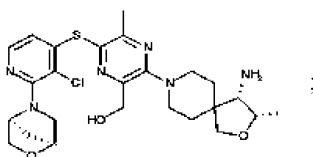
A-283



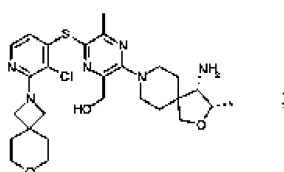
A-284



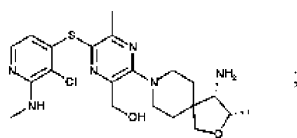
A-285



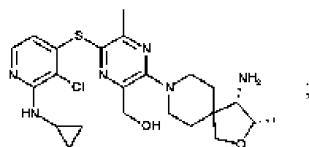
A-286



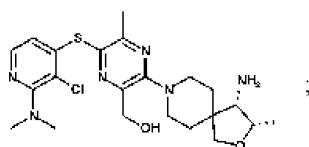
A-287



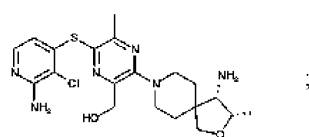
A-288



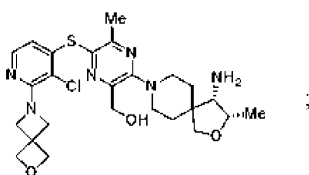
A-289



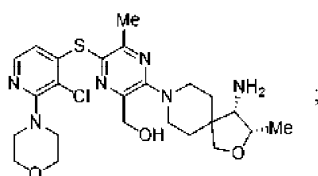
A-290



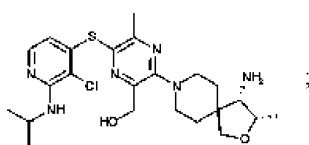
A-291



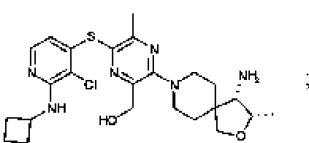
A-292



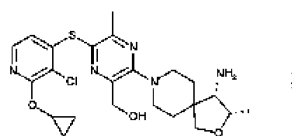
A-293



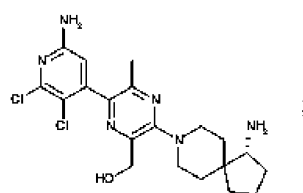
A-294



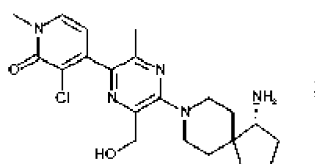
A-295



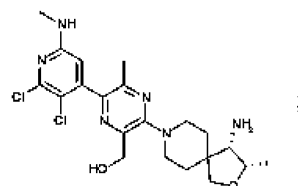
A-296



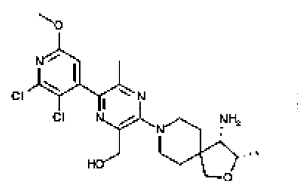
A-297



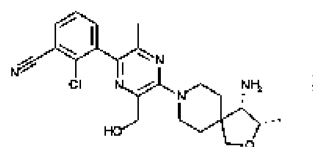
A-298



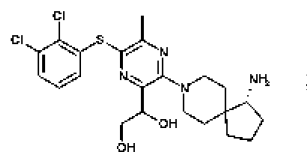
A-299



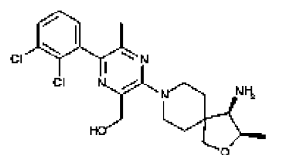
A-300



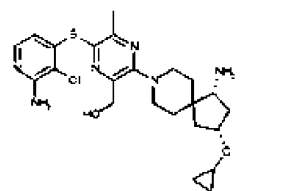
A-301



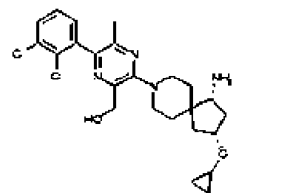
A-302



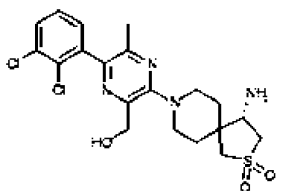
A-304



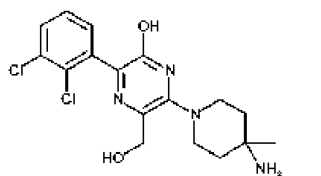
A-305



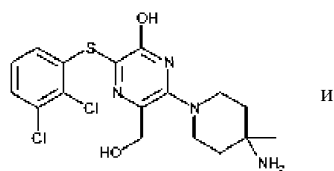
A-306



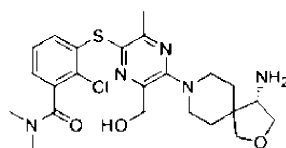
A-307



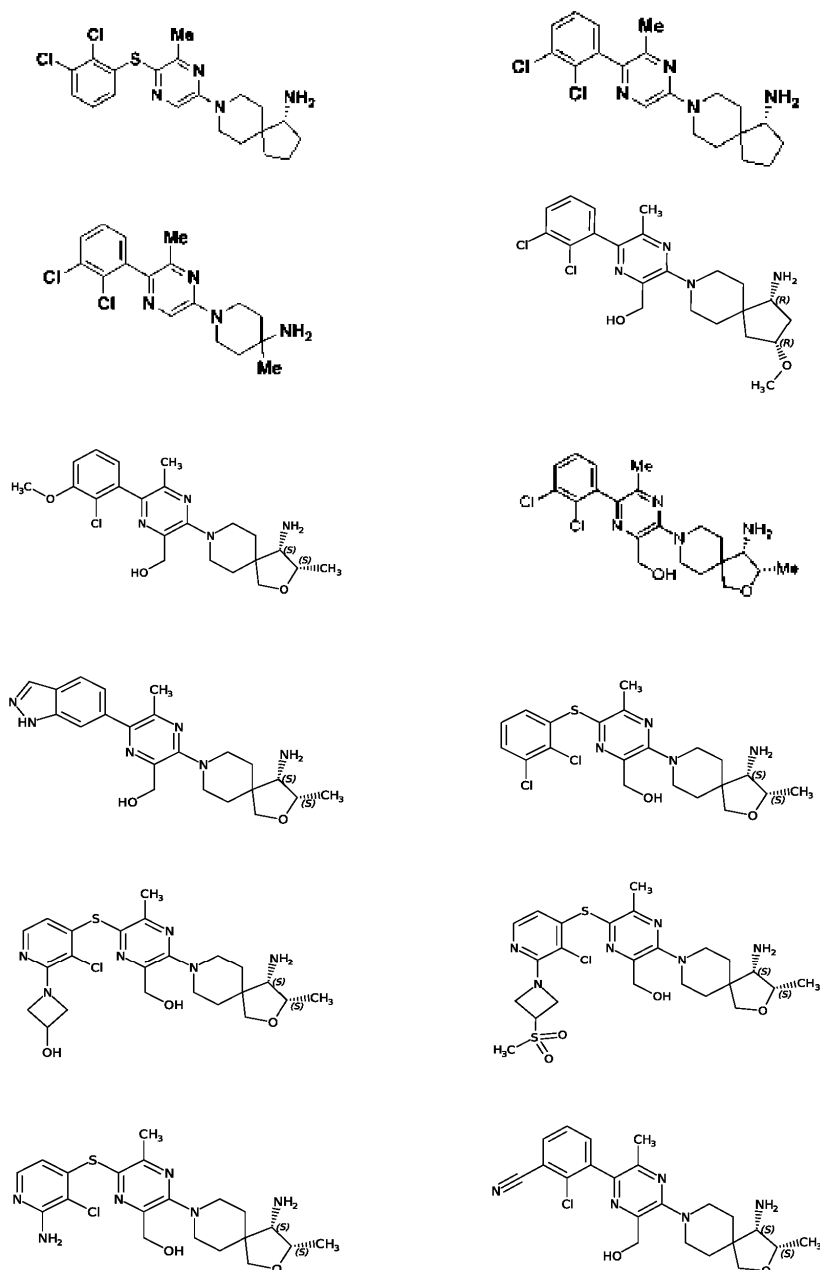
A-308



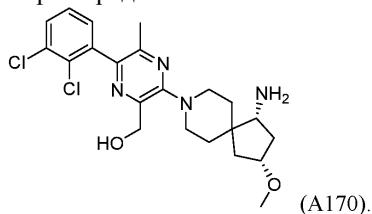
A-309



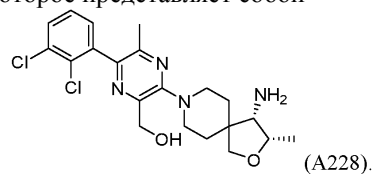
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, или стереоизомерам, которые выбраны из группы, состоящей из:



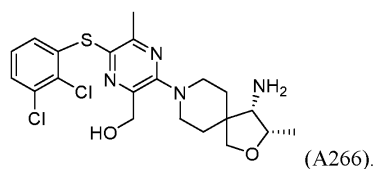
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, которое представляет собой



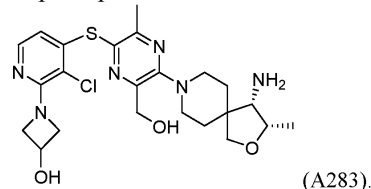
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, которое представляет собой



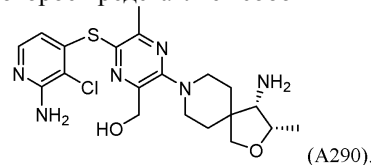
Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, которое представляет собой



Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, которое представляет собой



Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, которое представляет собой



Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, которые включают введение субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе (например, соединений формулы I, I-W и I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров).

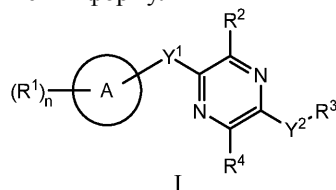
Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединений формулы I, I-W и I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров), и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно содержать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Фармацевтическая композиция может быть эффективной для лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе (например, соединений формулы соединений формулы I, I-W и I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров).

Настоящее изобретение также предусматривает соединения и фармацевтические композиции, которые являются применимыми в ингибировании SHP2.

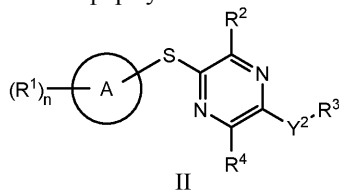
Подробное описание изобретения

В первом аспекте описаны соединения формулы I



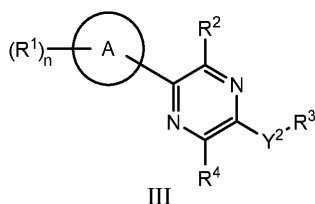
где A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

В другом аспекте описаны соединения формулы II



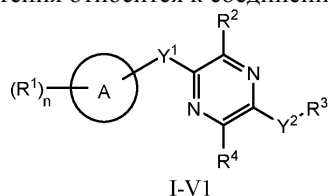
где A, R¹, R², R³, R⁴, Y² и n являются такими, как описано выше.

В еще одном аспекте описаны соединения формулы III



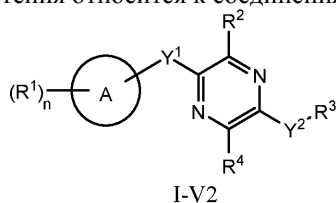
где A, R¹, R², R³, R⁴, Y² и n являются такими, как описано выше.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-V1



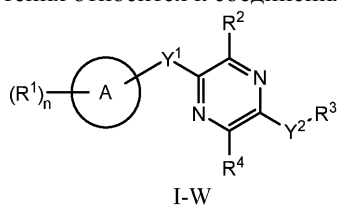
где A, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-V2



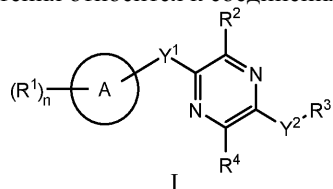
где A, R¹, R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-W



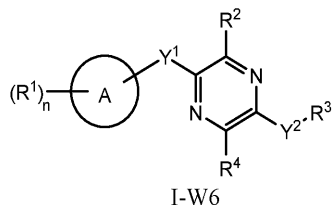
где A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I



где A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-W6



где A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y² и n являются такими, как описано выше.

Подробности настоящего изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Несмотря на то, что при практическом применении или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, ниже описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если в контексте четко не указано иное. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Каждый вариант осуществления, описанный в данном документе, можно применять отдельно или в сочетании с каким-либо одним или несколькими другими вариантами осуществления.

Определения.

Применяемые в данном документе формы единственного числа относятся к одному или нескольким (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам. Например, "элемент" означает один элемент или больше одного элемента.

Термин "и/или" используется в данном раскрытии для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

Под "необязательный" или "необязательно" подразумевается, что далее описанное событие или обстоятельство может возникнуть или не возникнуть, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство возникает, и случаи, в которых этого не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" охватывает как "арил", так и "замещенный арил", определенные в данном документе. В отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, среднему специалисту в данной области будет понятно, что такие группы не предназначены для введения какого-либо замещения или паттернов замещения, которые являются стерически непрактичными, невозможными с точки зрения синтеза и/или неустойчивыми по своей природе.

Подразумевается, что термин "необязательно замещенный" означает, что определенный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но необязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, в любой точке цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что определенный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы.

Термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 2 ароматических колец, включая моноциклическую или бициклическую группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если группа содержит два ароматических кольца (бициклическая и т.д.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединенными в одной точке (например, бифенил) или конденсированными (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например, 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, галоген, -O-C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкил, -OC₂-C₆-алкенил, -OC₂-C₆-алкинил, -C₂-C₆-алкенил, -C₂-C₆-алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆-алкил, -C(O)C₁-C₆-алкил, -OC(O)OC₁-C₆-алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(O)₂-C₁-C₆-алкил, -S(O)NHC₁-C₆-алкил и -S(O)N(C₁-C₆-алкил)₂. Сами заместители могут быть необязательно замещены.

Если конкретно не определено иное, термин "гетероарил" означает одновалентный или многовалентный моноциклический ароматический радикал или полициклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, S, P и O, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Гетероарил, как определено в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, S, P и O. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, бензо[d]имидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, 1-метил-1H-индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, изоиндолин-1-он, индолин-2-он, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропиррол[1, 2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-][1,4]тиазинил, 2-метилбензо[d]оксазолил, 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидил, 2,3-дигидробензофуранил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, бензо[d]изоксазолил, бензо[d]оксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазаол, 1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазаол, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4] триазоло[4,3-b]пиридазинил, хиноксалинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он,

3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-б][1,2]оксазинил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-д]тиазолил, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-б]пирролил, 3Н-индолил, бензо[д][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и их производные.

"Алкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью. C₁-C₆-алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆-алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, изопропил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, изопентил и неопентил.

Термин "алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь, и которая может быть прямой или разветвленной, содержащей при этом от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи. Некоторые алкенильные группы содержат от 2 до приблизительно 4 атомов углерода в цепи. "Разветвленная" означает, что к линейной алкенильной цепи присоединены одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Иллюстративные алкенильные группы включают этенил, пропенил, н-бутинил и изо-бутинил. C₂-C₆-алкенильная группа представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую тройную углерод-углеродную связь, и которая может быть прямой или разветвленной, содержащей при этом от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи. Некоторые алкинильные группы содержат от 2 до приблизительно 4 атомов углерода в цепи. "Разветвленная" означает, что к линейной алкинильной цепи присоединены одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Иллюстративные алкинильные группы включают этинил, пропинил, н-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил и н-пентинил. C₂-C₆-алкинильная группа представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "циклоалкил" означает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил. C₃-C₈-циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или содержать внутренний мостик (например, норборнан).

Термин "циклоалкенил" означает моноциклические, неароматические, ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 4-18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборенил. C₄-C₈-циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 4 до 8 атомов углерода.

В некоторых вариантах осуществления термины "гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" относятся к моноциклическим или полициклическим 3-24-членным кольцам, содержащим атомы углерода и гетероатомы, выбранные из кислорода, фосфора, азота и серы, и при этом среди атомов углерода или гетероатомов кольца нет общих делокализованных π-электронов (ароматичности). Гетероциклильные кольца включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Гетероциклильное или гетероциклоалкильное кольцо также может быть конденсированным или содержать внутренний мостик, например может представлять собой бициклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления "гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое кольцо, содержащее 3-24 атома, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если не указано иное, может быть связанным по атому углерода или азота, при этом группа -CH₂- может быть необязательно заменена на -C(O)-, или атом серы в кольце может быть необязательно окисленным с образованием S-оксидов. "Гетероцикл" может представлять собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если не указано иное, может быть связанным по атому углерода или азота, при этом группа -CH₂- может быть необязательно заменена на -C(O)-, или атом серы в кольце может быть необязательно окисленным с образованием S-оксида(оксидов). Неограничивающие примеры и подходящие значения термина "гетероцикл" представляют собой тиазолидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2,5-диоксопирролидинил, 2-бензоксазолинонил, 1,1-диоксотетрагидроотиенил, 2,4-диоксоимидазолидинил, 2-оксо-1,3,4-(4-триазинонил), 2-оксазолидинонил, 5,6-дигидроурацил, 1,3-бензодиоксолил, 1,2,4-оксадиазолил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 4-тиазолидонил, морфолино, 2-оксотетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, бензотиенил, тетрагидропиранил, пиперидил, 1-оксо-1,3-дигидроизоиндолил, пиперазинил, тиоморфолино, 1,1-диоксо-тиоморфолино, тетрагидропиранил, 1,3-диоксоланил, гомопиперазинил, тиенил, изоксазолил, имидазолил, пирролил, тиадиазолил, изотиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, пиранил, индолил, пиримидил, тиазолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, 4-пиридонил, хинолил и 1-изохинолонил.

Применяемый в данном документе термин "галоген" или "галогенид" означает фтор-, хлор-, бром- или йод-группу.

Термин "карбонил" относится к функциональной группе, содержащей атом углерода, соединенный с атомом кислорода посредством двойной связи. В данном документе он может сокращенно называться "оксо", C(O) или C=O.

"Спиروцикл" или "спироциклический" означает бициклические кольцевые системы на основе атомов углерода, в которых оба кольца соединены посредством одного атома. Кольца могут быть разными по размеру и природе или быть идентичными по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или несколько атомов углерода в спироцикле могут быть замещены гетероатомом (например, O, N, S или P). C₅-C₁₂-спироцикл представляет собой спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. Один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

Подразумевается, что термин "спироциклический гетероцикл", "спирогетероцикл" или "спирогетероцикл" означает спироцикл, где по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил). Спиروциклический гетероцикл может содержать от 5 до 12 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и P.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество одного или нескольких раскрытых соединений и фармацевтически приемлемый носитель. Применяемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает без ограничения любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, красящее вещество/краситель, усилитель вкуса и запаха, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель, поверхностно-активное вещество или эмульгатор, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки как приемлемый для потребления людьми или домашними животными.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Иллюстративные "фармацевтически приемлемые соли" включают без ограничения, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, соль кальция, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавикулат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, сетионат, лактат, лактобионат, лаурат, соль магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, субсалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилоид и валерат.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с помощью неорганических кислот, таких как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, таких как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфора-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентиизиновая кислота, глюкогопетоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себадиновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Например, неорганические соли включают без ограничения соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, динол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п.

Термин "таутомеры" относится к ряду соединений, которые характеризуются одинаковым числом и типом атомов, но различаются по способности к образованию связей и находятся в равновесии друг с другом. "Таутомер" является отдельным представителем данного ряда соединений. Как правило, изображен отдельный таутомер, но следует понимать, что данная отдельная структура предназначена для обозначения всех возможных таутомеров, которые могут существовать. Примеры включают кето-енольную таутомерию. Если изображен кетон, следует понимать, что частью настоящего изобретения являются как енольные, так и кетонные формы.

Термин "стереоизомеры" относится к ряду соединений, которые характеризуются одинаковым числом и типом атомов и обладают одинаковой способностью к образованию связей между этими атомами, но различаются по трехмерной структуре. Термин "стереоизомер" относится к любому представителю данного ряда соединений. Например, стереоизомер может представлять собой энантиомер или диастереомер. Настоящее изобретение включает стереоизомеры соединений, описанных в данном документе.

Выражение "эффективное количество" при использовании по отношению к соединению представляет собой количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, как описано в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, принимающие участие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта. Термин "лечение" по отношению к субъекту относится к нормализации по меньшей мере одного симптома нарушения, присутствующего у субъекта. "Лечение" включает устранение, нормализацию или, по меньшей мере, частичное уменьшение интенсивности нарушения.

Термин "предупредить" или "предупреждение" по отношению к субъекту относится к предотвращению поражения субъекта заболеванием или нарушением. Предупреждение включает профилактическое лечение. Например, предупреждение может включать введение субъекту одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе, до поражения субъекта заболеванием, при этом введение будет предохранять субъекта от поражения заболеванием.

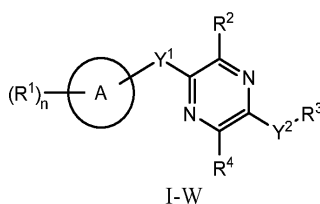
Термин "нарушение" используется в данном документе для обозначения заболевания, состояния или болезни и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

Применяемый в данном документе термин "вводить", "осуществлять введение" или "введение" относится либо к непосредственному введению субъекту одного или нескольких раскрытых соединений, или фармацевтически приемлемой соли одного или нескольких раскрытых соединений, или композиции, содержащей одно или несколько раскрытых соединений, либо к введению субъекту пролекарства, являющегося производным или аналогом соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, или композиции, в результате которого в организме субъекта может образоваться эквивалентное количество активного соединения.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяну, шимпанзе, бабуина или резуса.

Соединения по настоящему изобретению.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение представлено формулой I-W



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, S(O)₂-NH- или -C(=CH₂)-;

Y^2 представляет собой -NR^a-; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ представляет собой независимо в каждом случае -H, -C₁-C₆-алкил, -OR⁶, галоген, -CN, -NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)R⁶, моноциклический или полициклический гетероцикл, спирогетероцикл, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, гетероцикл, спирогетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -CN или -S(O)₂R⁵, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R² представляет собой независимо -OH, -CN, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил или -C₃-C₈-циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, -C₁-C₆-алкил, -C₃-C₈-циклоалкил или гетероцикл, причем гетероцикл является 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -NR⁵R⁶, -(CH₂)_nOH или -CF₃;

R³ представляет собой независимо -C₁-C₆-алкил, 3-12-членный полициклический гетероцикл, 5-12-членный спирогетероцикл, C₃-C₈-циклоалкил или -(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, спирогетероцикл, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆-алкила, -NH₂, гетероцикла или спирогетероцикла, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O; или

R³ может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆-алкила, галогена, -OR^b, -NH₂, -NHR^b, гетероарила, гетероцикла, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -CONHR^b или =O, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R⁴ представляет собой независимо -H, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-гидроксиалкил, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)R^b, -NH₂, -OH, -CN или -C(O)NR⁵R⁶, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH или -OR^b; или

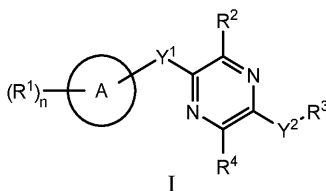
R^a и R⁴ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R⁵ представляет собой независимо -H, -C₁-C₆-алкил, -C₃-C₈-циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или -OR⁷, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R⁶ представляет собой независимо -H, -C₁-C₆-алкил, -C₃-C₈-циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл, -OR⁷ или -CF₃, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R⁷ и R⁸ независимо в каждом случае представляют собой -H; и n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение представлено формулой I



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

Y^1 представляет собой -S- или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-NR^a$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, -OH, галоген, -CN, $-NR^5R^6$ или $-S(O)R^5$;

R^2 представляет собой независимо -OH, -CN, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_2-C_6$ -алкенил или $-C_3-C_8$ -циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH или $-NR^5R^6$;

R^3 представляет собой независимо $-C_1-C_6$ -алкил или 3-12-членный полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, -OH или NH_2 , где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R^4 представляет собой независимо -H, или $-C_1-C_6$ -алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими -OH; или

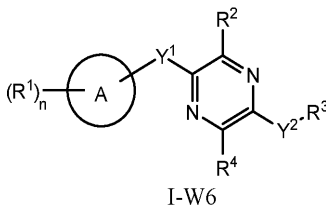
R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^5 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^6 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H; и n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение представлено формулой I-W6



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический гетероарил;

Y^1 представляет собой -S-;

Y^2 представляет собой $-NR^a$; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиазиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно

тельно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, $-OH$, $-NH_2$, гетероарила, гетероциклила, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-OH$, галоген, $-CN$ или $-NR^5R^6$;

R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^b представляет собой независимо в каждом случае $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил;

R^4 представляет собой $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_1-C_6$ -гидроксиалкил, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OH$ или $-CN$, при этом алкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$; или каждый R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил; и

n независимо в каждом случае равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором Y^1 представляет собой $-S$.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором Y^1 представляет собой прямую связь, $-NH-$, Y^1 представляет собой $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$ или $-C(=CH)_2-$.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором Y^2 представляет собой $-(NR^a)-$.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, который необязательно замещен одним или несколькими из $-NH_2$, гетероциклила или спирогетероциклила.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5-12-членного спирогетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$ или $-NH_2$.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором 5-12-членный спирогетероцикл содержит пиперидинил.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором 5-12-членный спирогетероцикл содержит кислород.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3-12-членного моноциклического гетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$, $-NH_2$, гетероарилем, гетероциклилом, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором R^a и R^4 вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла.

В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла, который необязательно замещен $-NH_2$.

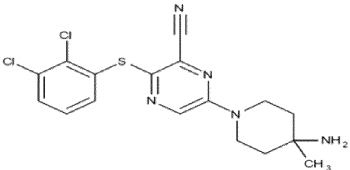
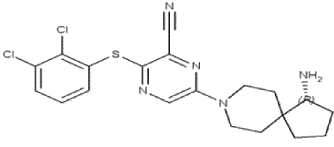
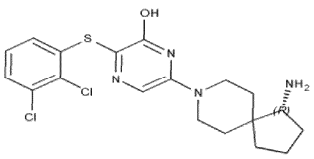
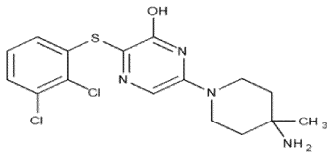
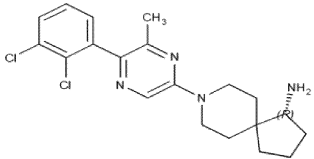
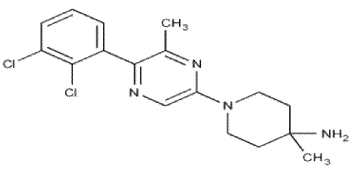
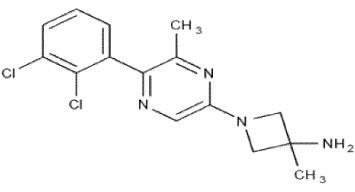
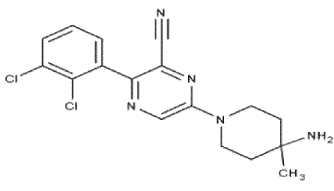
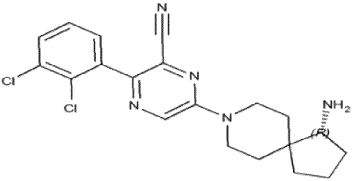
В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором A представляет собой гетероциклоалкил или арил.

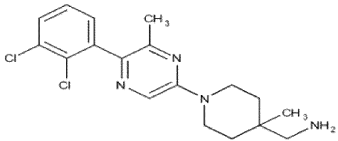
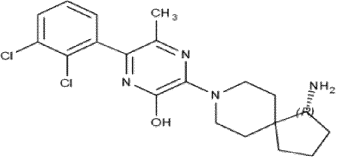
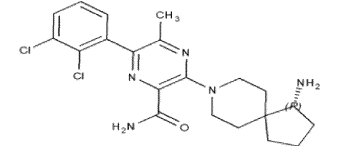
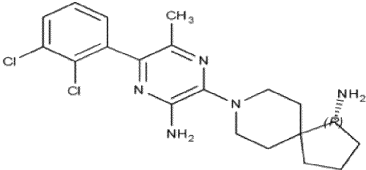
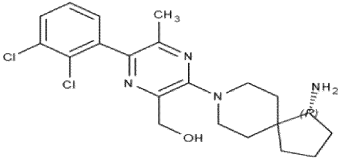
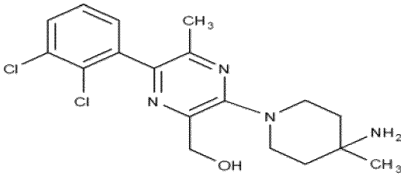
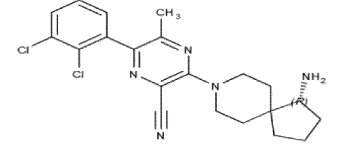
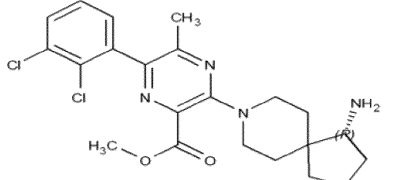
В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, в котором A представляет собой гетероарил.

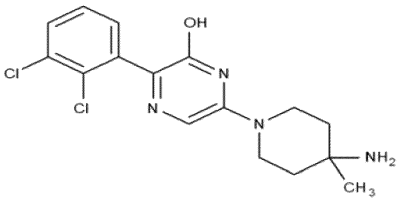
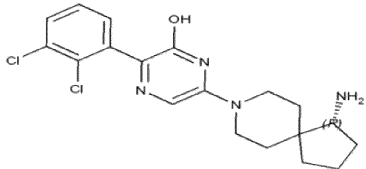
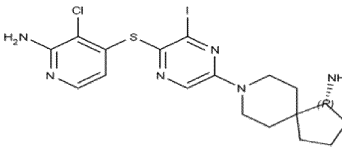
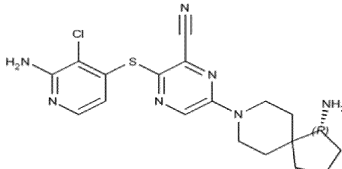
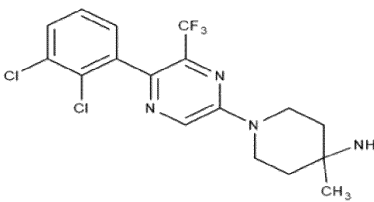
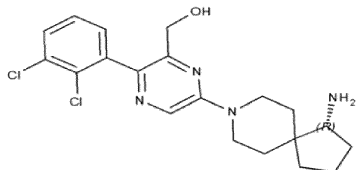
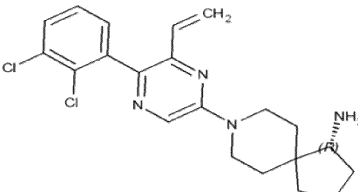
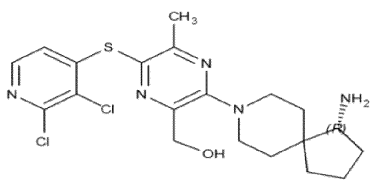
В одном или нескольких вариантах осуществления изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер выбрано из:

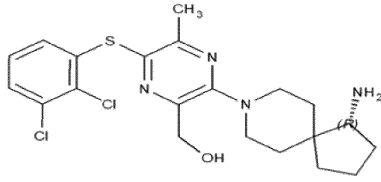
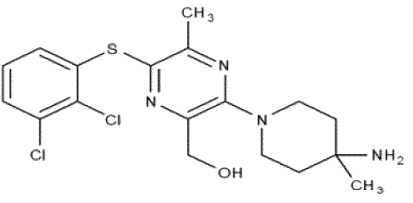
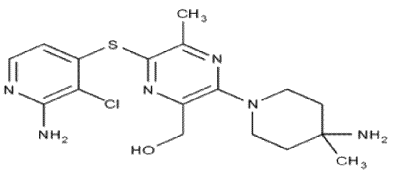
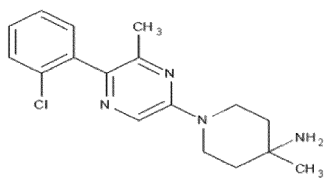
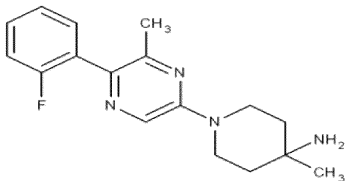
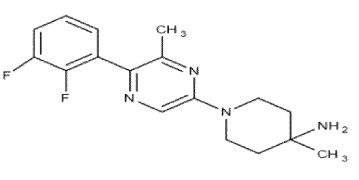
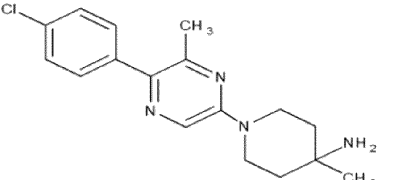
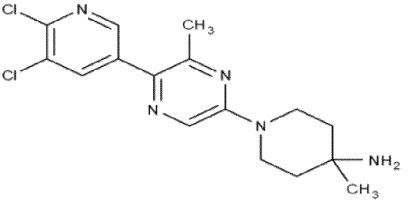
№ соединения	Структура
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	
A-6	
A-7	
A-8	
A-9	

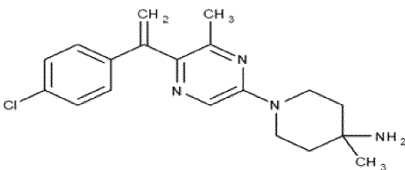
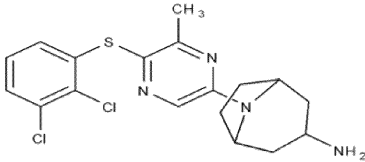
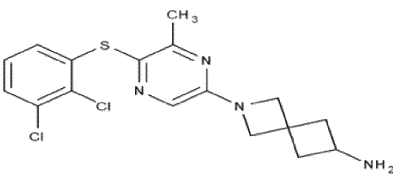
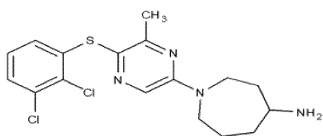
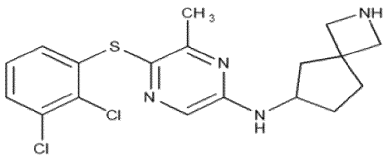
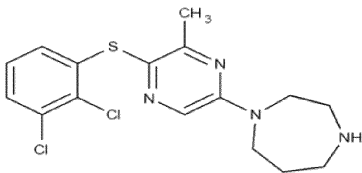
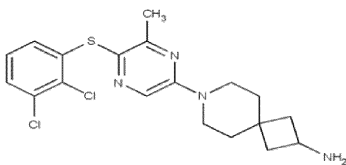
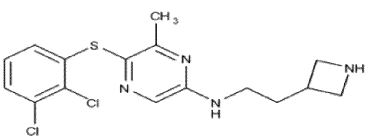
A-10	
A-11	
A-12	
A-13	
A-14	
A-15	
A-16	
A-17	
A-18	

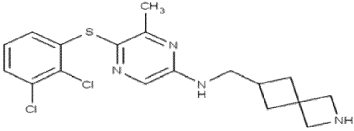
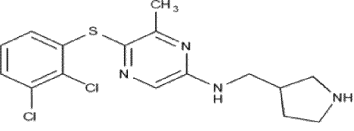
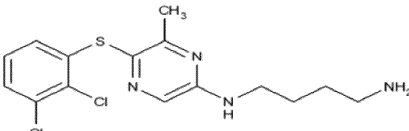
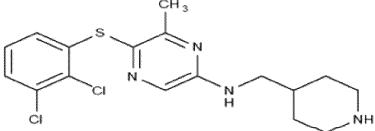
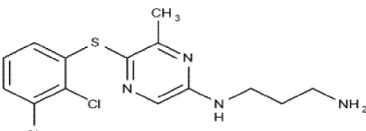
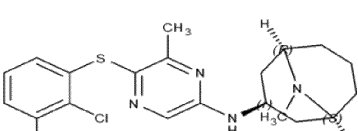
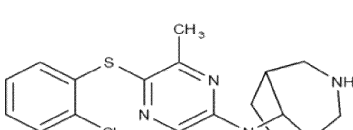
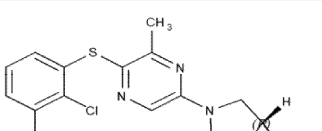
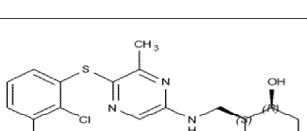
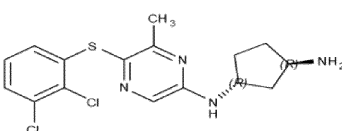
A-19	
A-20	
A-21	
A-22	
A-23	
A-24	
A-25	
A-26	
A-27	

A-28	
A-29	
A-30	
A-31	
A-32	
A-33	
A-34	
A-35	

A-36	
A-37	
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	
A-43	

A-44	
A-45	
A-46	
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	

A-52	
A-53	
A-54	
A-55	
A-56	
A-57	
A-58	
A-59	

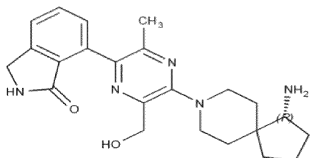
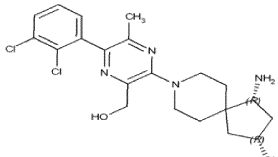
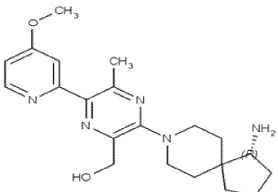
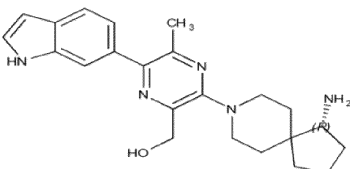
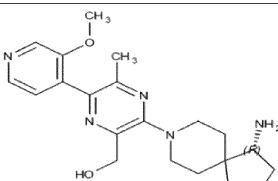
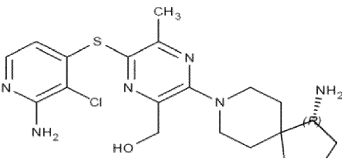
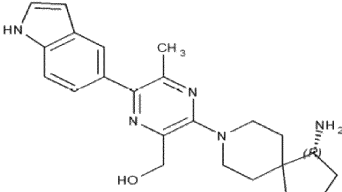
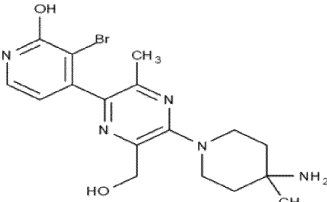
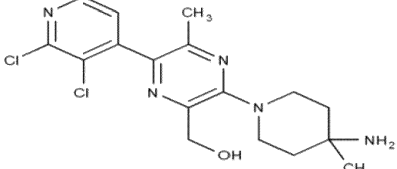
A-60	
A-61	
A-62	
A-63	
A-64	
A-65	
A-66	
A-67	
A-68	
A-69	

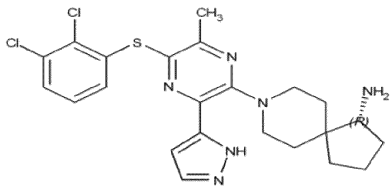
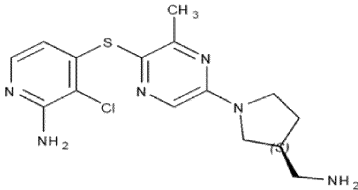
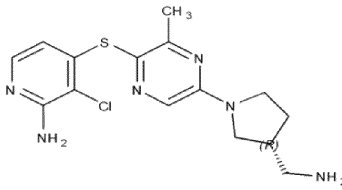
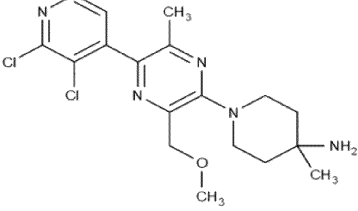
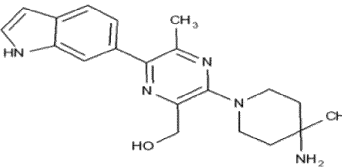
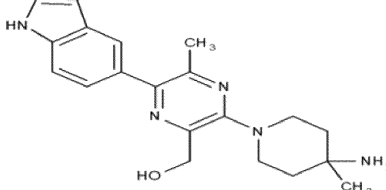
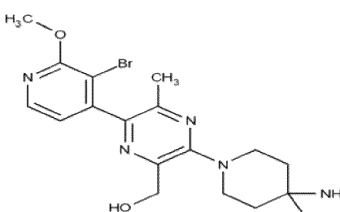
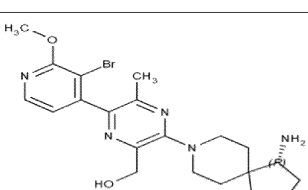
A-70	
A-71	
A-72	
A-73	
A-74	
A-75	
A-76	
A-77	
A-78	

A-79	
A-80	
A-81	
A-82	
A-83	
A-84	
A-85	
A-86	

A-87	
A-88	
A-89	
A-90	
A-91	
A-92	
A-93	
A-94	
A-95	

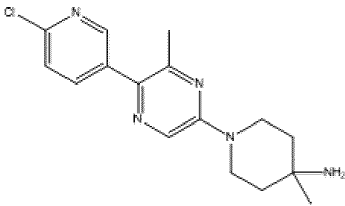
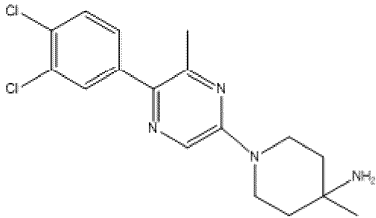
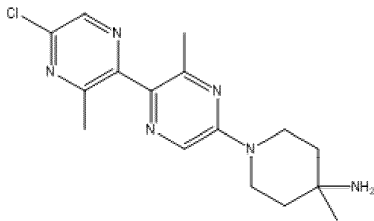
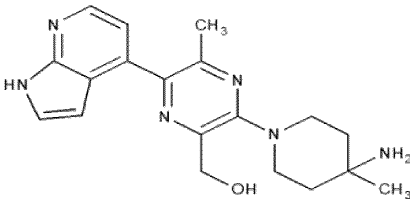
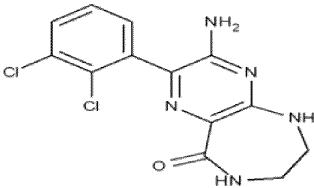
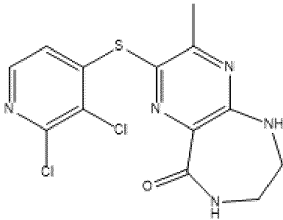
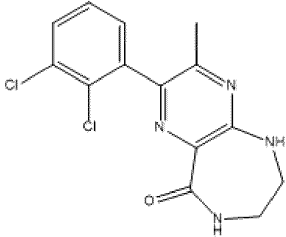
A-96	
A-97	
A-98	
A-99	
A-100	
A-101	
A-102	
A-103	

A-104	
A-105	
A-106	
A-107	
A-108	
A-109	
A-110	
A-111	
A-112	

A-113	
A-114	
A-115	
A-116	
A-117	
A-118	
A-119	
A-120	

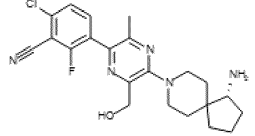
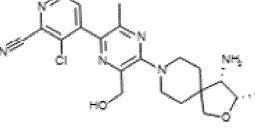
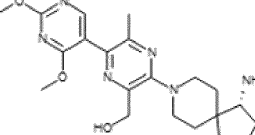
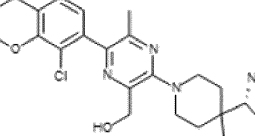
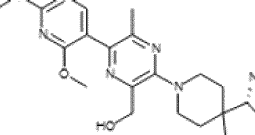
A-121	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=C(C=C3)ClCl)C=C(C=C2)CO)C</chem>
A-122	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=O)NC(=O)N4)C=C(C=C2)CO)C</chem>
A-123	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC5=CC=CC=C5O4)C=C(C=C2)CO)C</chem>
A-124	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=O)NC(=O)N4)C=C(C=C2)CO)C</chem>
A-125	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=CC=N3SC4=CC=CC=C4Cl)C=C(C=C2)CO)C</chem>
A-126	 <chem>CC1(CCN(C1)C2=CN(C(=C2)C3=CC=C(C=C3)C(F)=CC=C3Cl)C=C(C=C2)CO)C</chem>

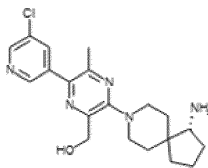
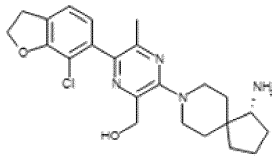
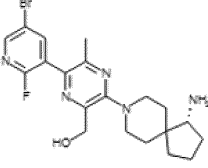
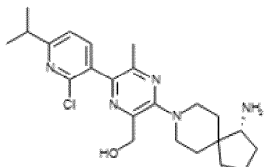
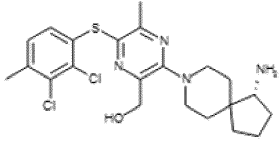
A-127	
A-128	
A-129	
A-130	
A-131	
A-132	
A-133	
A-134	

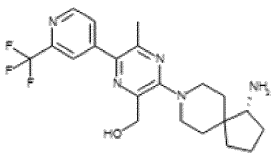
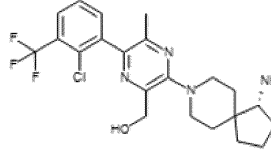
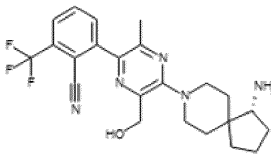
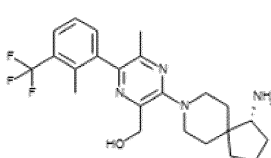
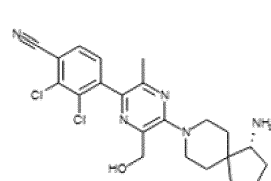
A-135	
A-136	
A-137	
A-138	
A-139	
A-140	
A-141	

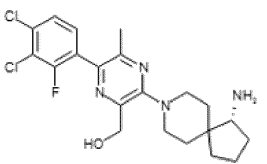
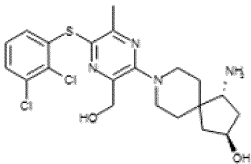
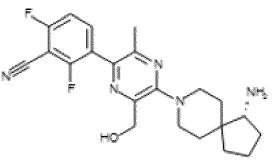
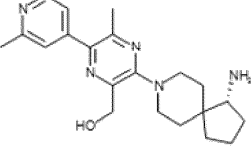
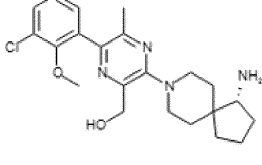
и их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, сольватов, гидратов, таутомеров или изомеров.

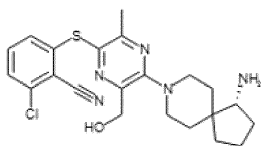
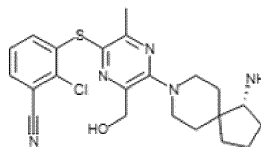
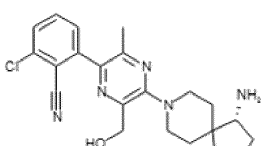
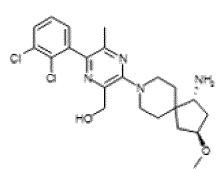
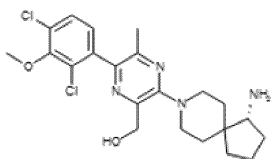
В одном или нескольких вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y или I-Z) может быть выбрано из:

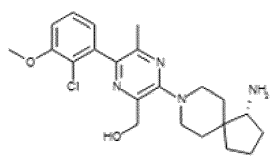
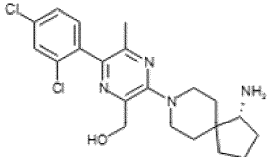
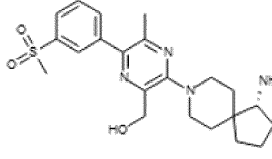
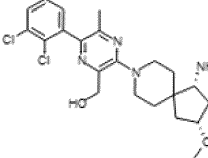
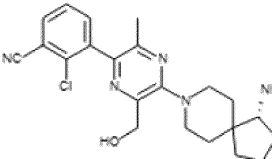
№ соединения	Структура
A-142	
A-143	
A-144	
A-145	
A-146	

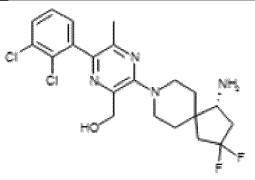
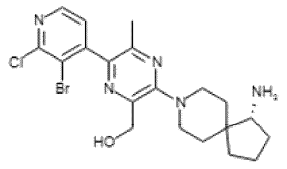
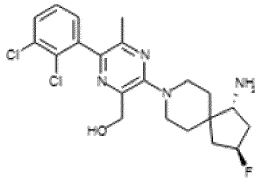
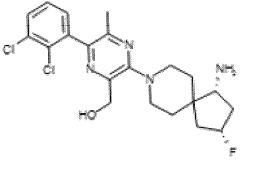
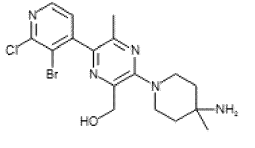
A-147	
A-148	
A-149	
A-150	
A-151	

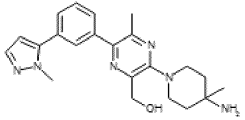
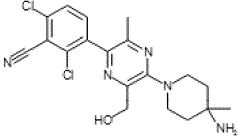
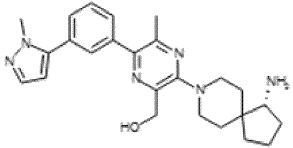
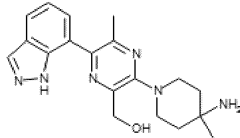
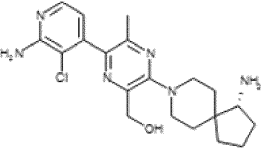
A-152	
A-153	
A-154	
A-155	
A-156	

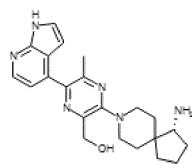
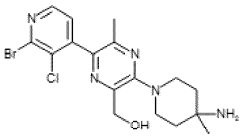
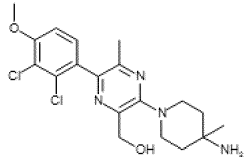
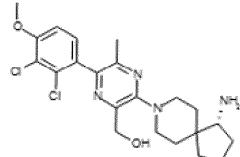
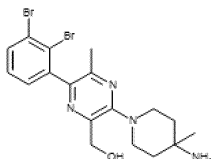
A-157	
A-158	
A-159	
A-160	
A-161	

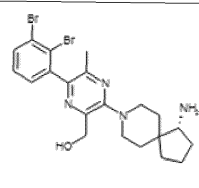
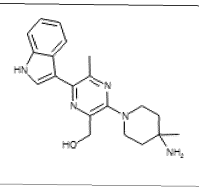
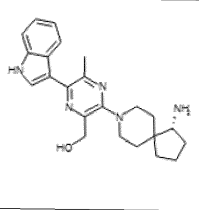
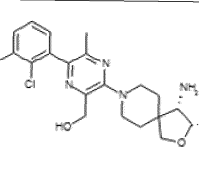
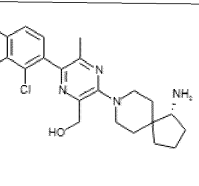
A-162	
A-163	
A-164	
A-165	
A-166	

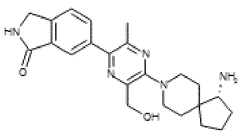
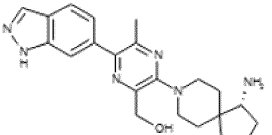
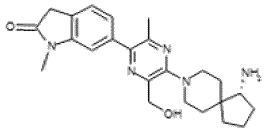
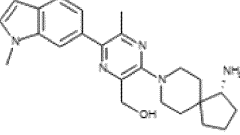
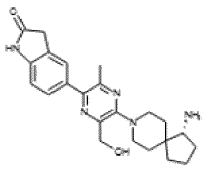
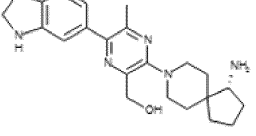
A-167	
A-168	
A-169	
A-170	
A-171	

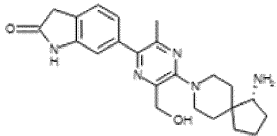
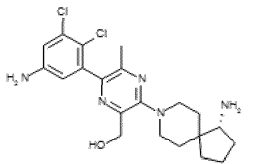
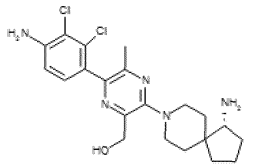
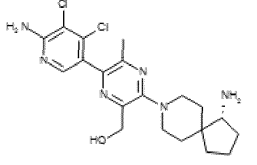
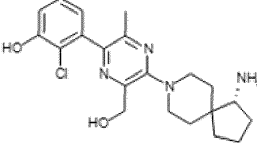
A-172	
A-173	
A-174	
A-175	
A-176	

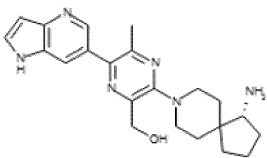
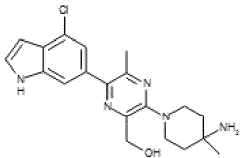
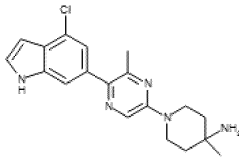
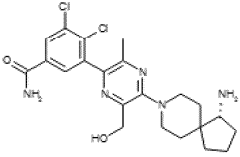
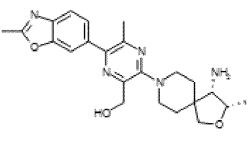
A-177	
A-178	
A-179	
A-180	
A-181	

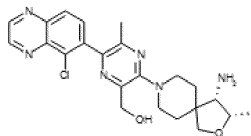
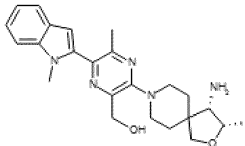
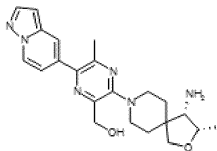
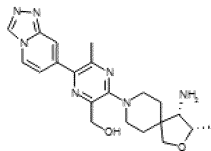
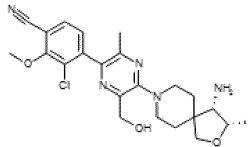
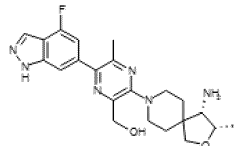
A-182	
A-183	
A-184	
A-185	
A-186	

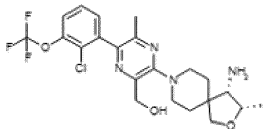
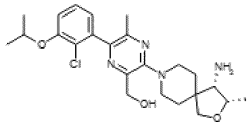
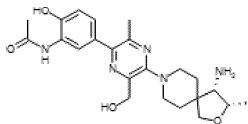
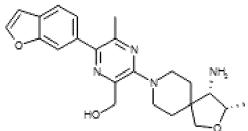
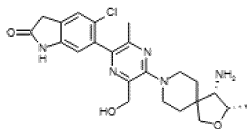
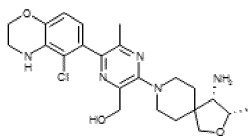
A-187	
A-188	
A-189	
A-190	
A-191	

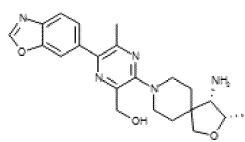
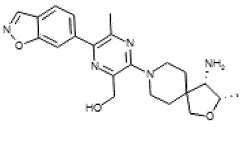
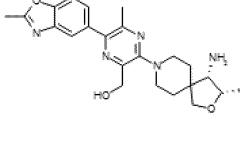
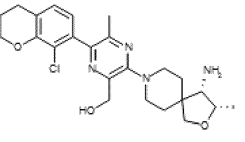
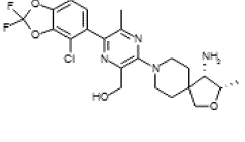
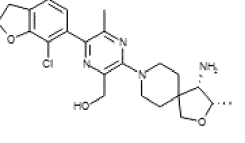
A-192	
A-193	
A-194	
A-195	
A-196	
A-197	

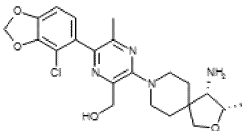
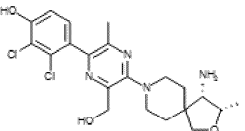
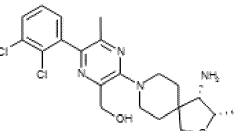
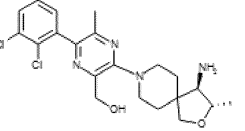
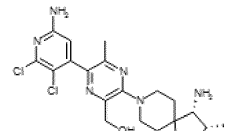
A-198	
A-199	
A-200	
A-201	
A-202	

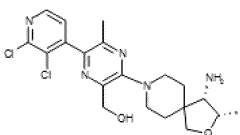
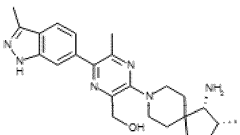
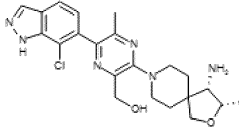
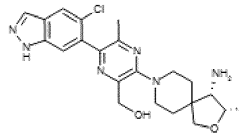
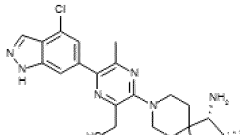
A-203	
A-204	
A-205	
A-206	
A-207	

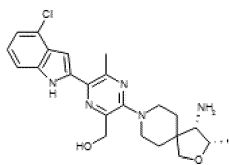
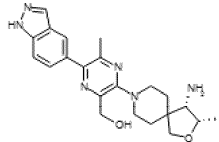
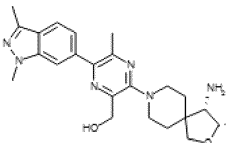
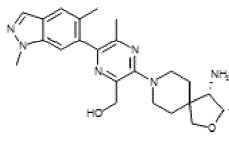
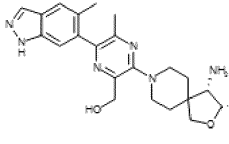
A-208	
A-209	
A-210	
A-211	
A-212	
A-213	

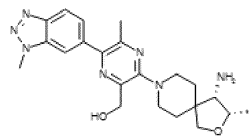
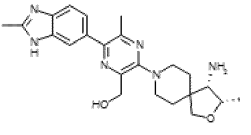
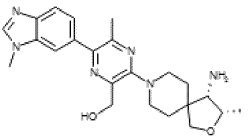
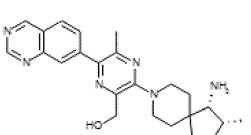
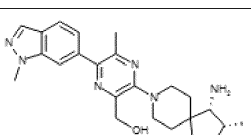
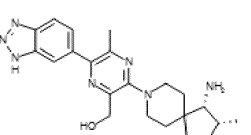
A-214	
A-215	
A-216	
A-217	
A-218	
A-219	

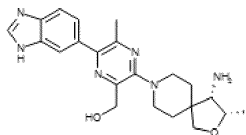
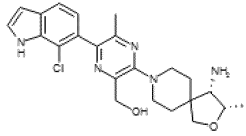
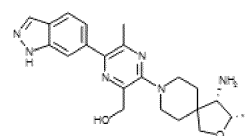
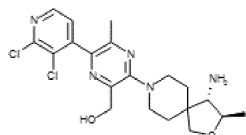
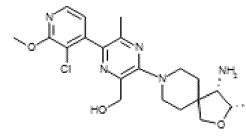
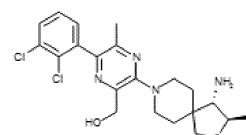
A-220	
A-221	
A-222	
A-223	
A-224	
A-225	

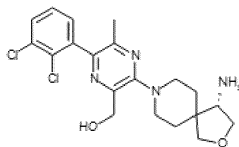
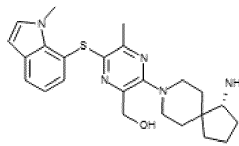
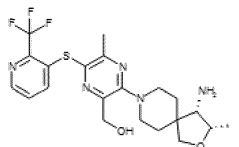
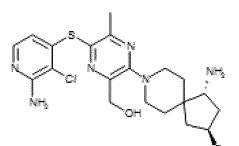
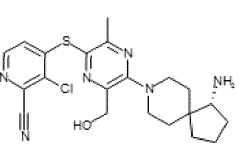
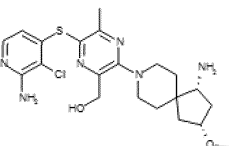
A-226	
A-227	
A-228	
A-229	
A-230	

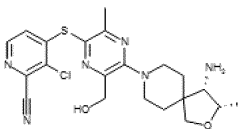
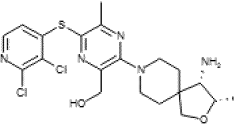
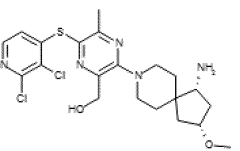
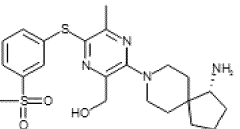
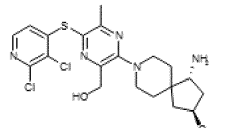
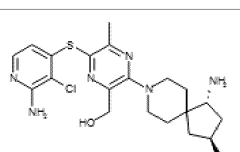
A-231	
A-232	
A-233	
A-234	
A-235	

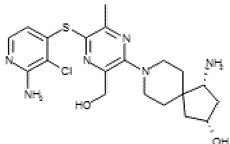
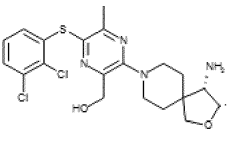
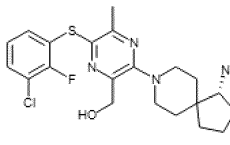
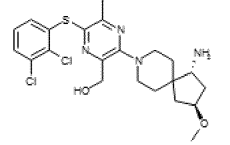
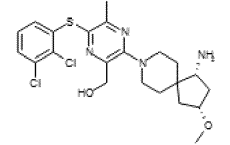
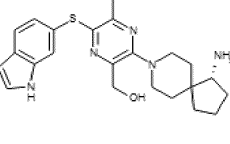
A-236	
A-237	
A-238	
A-239	
A-240	

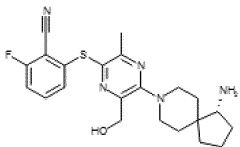
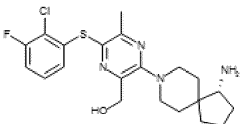
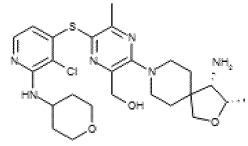
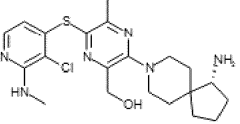
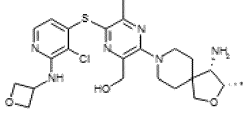
A-241	
A-242	
A-243	
A-244	
A-245	
A-246	

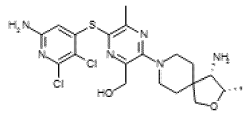
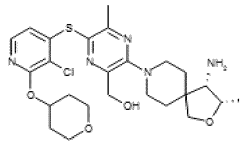
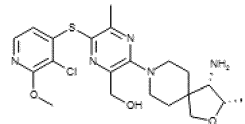
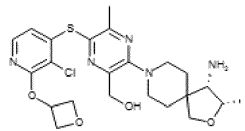
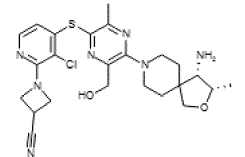
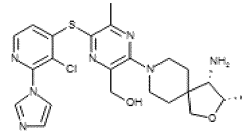
A-247	
A-248	
A-249	
A-250	
A-251	
A-252	

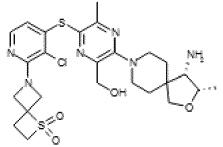
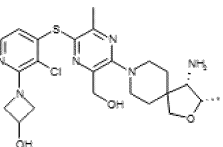
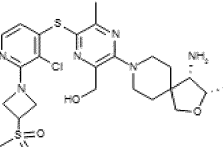
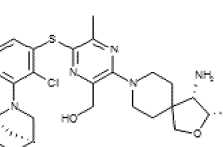
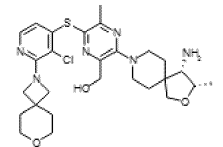
A-253	
A-254	
A-255	
A-256	
A-257	
A-258	

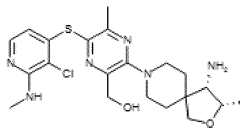
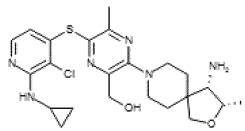
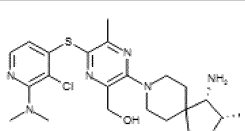
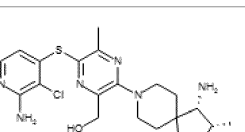
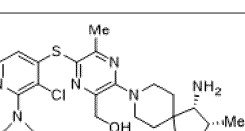
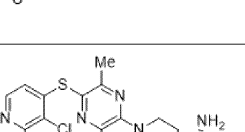
A-259	
A-260	
A-261	
A-262	
A-263	
A-264	

A-265	
A-266	
A-267	
A-268	
A-269	
A-270	

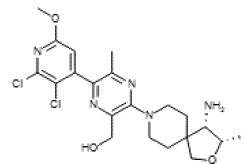
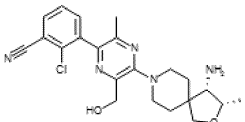
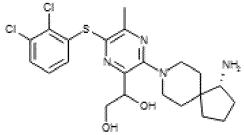
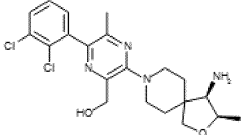
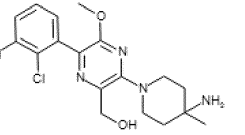
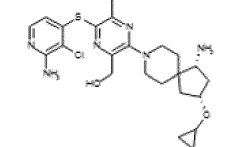
A-271	
A-272	
A-273	
A-274	
A-275	

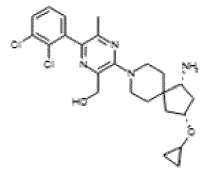
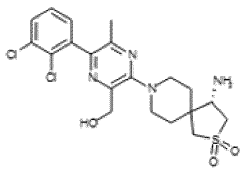
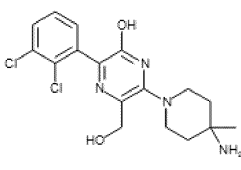
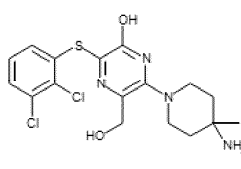
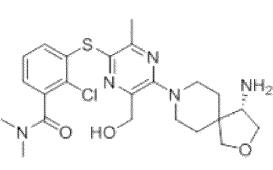
A-276	
A-277	
A-278	
A-279	
A-280	
A-281	

A-282	
A-283	
A-284	
A-285	
A-286	

A-287	
A-288	
A-289	
A-290	
A-291	
A-292	

A-293	
A-294	
A-295	
A-296	
A-297	
A-298	

A-299	
A-300	
A-301	
A-302	
A-303	
A-304	

A-305	
A-306	
A-307	
A-308	
A-309	

Способы синтеза раскрытых соединений.

Соединения по настоящему изобретению можно получить различными способами, включая способы, общепринятые в химии. Подходящие способы синтеза проиллюстрированы на приведенных ниже схемах.

Соединения любой из формул, описанных в данном документе, можно получить известными в области органического синтеза способами, которые частично представлены посредством следующих схем синтеза и примеров. Из нижеописанных схем вполне понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп применяют при необходимости в соответствии с общими принципами или законами химии. Операции с защитными группами выполняют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T.W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, Нью-Йорк, 1999 г.). Такие группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, которые являются очевидными для специалистов в данной области. Процессы отбора, а также условия проведения реакций и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений по настоящему изобретению.

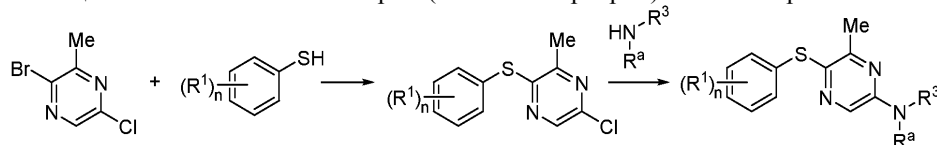
Специалисту в данной области будет понятно, присутствует ли стереоцентр в любом из соединений по настоящему изобретению. Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера (если в отношении синтеза не указано иное) и включает не только рацемические соединения, но также и отдельные энантимеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо получить в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить путем стереоспецифического синтеза или путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно осуществлять любым подходящим способом, известным из уровня техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994 г.).

Получение соединений.

Соединения, описанные в данном документе, можно получить из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных способов органического, неорганического и/или ферментативного синтеза.

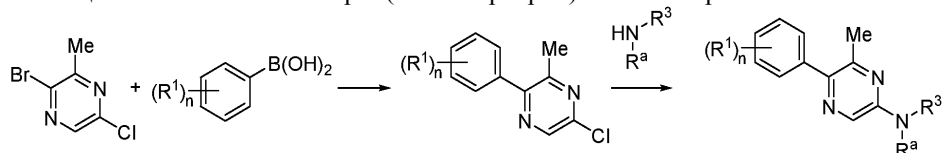
Соединения по настоящему изобретению можно получить различными способами, хорошо известными специалистами в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением нижеописанных способов, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии, или их вариантов, известных специалистам в данной области. Такие способы включают без ограничения способы, описанные ниже.

Схема 1. Общий синтез 2-амино-5-тиоарил-(или тиогетероарил)-6-метилпиазинов.



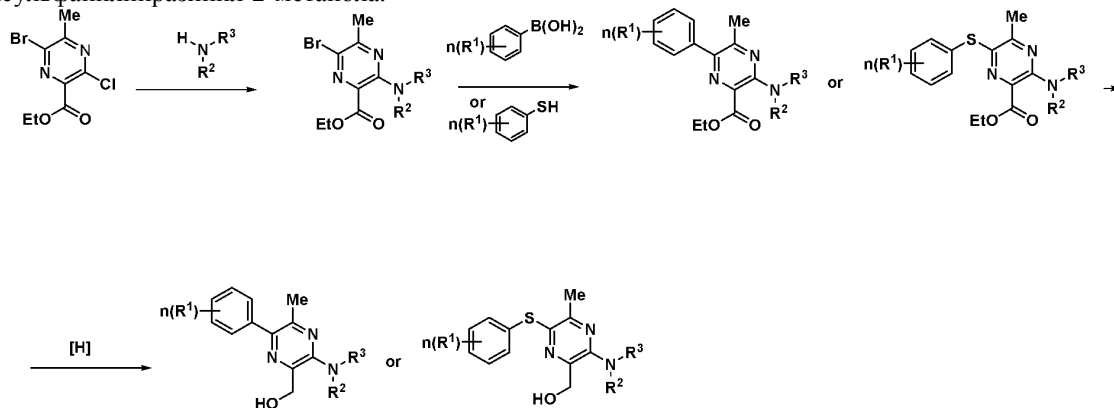
Общий синтез 2-амино-5-тиоарил-(или тиогетероарил)-6-метилпиазинов представлен на схеме 1. 2-Бром-5-хлор-3-метилпиазин может быть приведен в реакцию сочетания с замещенным арил- или гетероарил-1-тиолом в присутствии медного катализатора (например, CuI). Полученный в результате простой тиоэфир затем может быть приведен в реакцию сочетания с замещенным первичным или вторичным амином с получением 2-амино-5-тиоарил-(или тиогетероарил)-6-метилпиазина. Для получения конечного соединения могут потребоваться дополнительные стадии удаления защитной группы и/или функционализации.

Схема 2. Общий синтез 2-амино-5-арил(или гетероарил)-6-метилпиазинов.

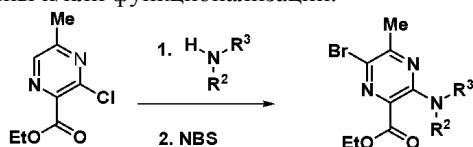


Общий синтез 2-амино-5-арил(или гетероарил)-6-метилпиазинов представлен на схеме 2. 2-Бром-5-хлор-3-метилпиазин может быть приведен в реакцию сочетания с замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl2). Полученное в результате промежуточное соединение, представляющее собой биарил, затем может быть приведено в реакцию сочетания с замещенным первичным или вторичным амином с получением 2-амино-5-арил(или гетероарил)-6-метилпиазина. Для получения конечного соединения могут потребоваться дополнительные стадии удаления защитной группы и/или функционализации.

Схема 3. Общий синтез 3-амино-6-арил-5-метилпиазинил-2-метанола и 3-амино-5-метил-6-арилсульфанилпиазинил-2-метанола.



Общий синтез 3-амино-6-арил-5-метилпиазинил-2-метанола и 3-амино-5-метил-6-арилсульфанилпиазинил-2-метанола представлен на схеме 3. Этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилат может быть приведен в реакцию сочетания с замещенным первичным или вторичным амином. Полученное в результате промежуточное соединение, представляющее собой аминопиазин, может быть приведено в реакцию сочетания с замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или замещенным арилтиолом в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl2) с последующей стадией восстановления. Для получения конечного соединения могут потребоваться дополнительные стадии удаления защитной группы и/или функционализации.



В качестве альтернативы промежуточное соединение, представляющее собой аминопиазин, может быть получено из этил-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата путем проведения реакции сочетания с

замещенным первичным или вторичным амином и последующего бромирования с помощью NBS или альтернативного средства бромирования.

Способы применения раскрытых соединений и композиций.

Способы и варианты применения по настоящему изобретению Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении от заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией SHP2, эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (например, соединений формулы I, I-W или I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей, или стереоизомеров) или одного или нескольких фармацевтических композиций по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления заболевание может представлять собой без ограничения синдром Нунан, синдром Leopard, виды ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластома, меланому, острый миелоидный лейкоз и виды рака груди, легкого и прямой кишки. SHP2 представляет собой важную молекулу передачи нисходящего сигнала к разнообразным рецепторным тирозинкиназам, включая рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGF-R), фактора роста фибробластов (FGF-R) и эпидермального фактора роста (EGF-R). SHP2 также представляет собой важную молекулу передачи нисходящего сигнала для активации митоген-активируемого протеинкиназного (MAP) пути, который может привести к трансформации клеток, что является предпосылкой для развития рака. Нокдаун SHP2 в значительной степени подавляет рост клеток в клеточных линиях рака легкого с мутацией SHP2 или транслокациями EML4/ALK, а также видов рака груди с амплификацией EGFR и видов рака пищевода. SHP2 также активируется вслед за онкогенами при карциноме желудка, анапластической крупноклеточной лимфоме и глиобластоме.

Кроме того, SHP2 играет роль в передаче сигналов, источниками которых являются молекулы контрольных точек иммунного ответа, включая без ограничения белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4). В данном контексте модуляция функции SHP2 может привести к иммунной активации, в частности к активации видов противоракового иммунного ответа.

Другой аспект настоящего изобретения направлен на способ ингибирования SHP2. Способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (I, I-W или I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей, или стереоизомеров) или одной или нескольких фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединениям или композициям, раскрытым в данном документе, которые способны к модулированию активности (например, ингибированию) SHP2. Настоящее изобретение также относится к терапевтическому применению таких соединений и композиций.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов. В некоторых вариантах осуществления SHP2 ингибируется после лечения с применением менее 1000 нМ соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления SHP2 ингибируется после лечения с применением от приблизительно 10 до приблизительно 100 нМ соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления SHP2 ингибируется после лечения с применением от 10 до 100 нМ соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления SHP2 ингибируется после лечения с применением менее 10 нМ соединения по настоящему изобретению.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к одному или нескольким соединениям по настоящему изобретению (I, I-W или I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей, или стереоизомеров) или одной или нескольким композициям по настоящему изобретению для применения в лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией SHP2. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой синдром Нунан, синдром Leopard, виды ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластома, меланому, острый миелоидный лейкоз и виды рака груди, легкого и прямой кишки.

SHP2 представляет собой важную молекулу передачи нисходящего сигнала к разнообразным рецепторным тирозинкиназам, включая рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGF-R), фактора роста фибробластов (FGF-R) и эпидермального фактора роста (EGF-R). SHP2 также представляет собой важную молекулу передачи нисходящего сигнала для активации митоген-активируемого протеинкиназного (MAP) пути, который может привести к трансформации клеток, что является предпосылкой для развития рака. Нокдаун SHP2 в значительной степени подавляет рост клеток в клеточных линиях рака легкого с мутацией SHP2 или транслокациями EML4/ALK, а также видов рака груди с амплификацией EGFR и видов рака пищевода. SHP2 также активируется вслед за онкогенами при карциноме желудка, анапластической крупноклеточной лимфоме и глиобластоме.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к одной или нескольким композициям, содержащим одно или несколько соединений по настоящему изобретению (I, I-W или I-W6 и их фармацевтически приемлемых солей, или стереоизомеров), для применения в качестве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат применяют для лечения или предупреждения заболевания, связанного с модуляцией SHP2.

Фармацевтические композиции и способы введения по настоящему изобретению.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции можно получать по принципу общепринятых способов смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, в указанном порядке, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от приблизительно 0,1 до приблизительно 99%, от приблизительно 5 до приблизительно 90% или от приблизительно 1 до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

Введение раскрытых соединений и фармацевтических композиций можно осуществлять с помощью любого способа введения терапевтических средств. Такие способы включают системное или местное введение, как, например, пероральный, назальный, парентеральный, внутривенный, чрескожный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые соединения или фармацевтические композиции могут быть представлены в виде твердой, полутвердой или жидкой лекарственной формы, как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, настойки, тинктуры, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или т.п., иногда в виде единичных доз и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогично, их можно также вводить в виде формы для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения, при этом все применяемые формы хорошо известны специалистам в сферах фармацевтики.

Иллюстративные фармацевтические композиции.

представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие одно или несколько соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как без ограничения а) разбавитель, например очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизованное или частично гидрогенизованное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбы жиры, такие как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; в) связующее, например алюмосиликат магния, крахмальный клейстер, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; д) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, вкусоароматическое вещество и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, лабразол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор, и/или д) средство, усиливающее абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие, в частности инъекционные, композиции можно получать, например, посредством растворения, диспергирования и т.д. Например, одно или несколько раскрытых соединений растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., или смешивают с ним с образованием, таким образом, инъекционного изотонического раствора или суспензии. Для растворения раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикронов или сывороточные белки.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций также могут быть составлены в суппозиторий, который можно получить из эмульсий или суспензий жирных кислот, с применением полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций можно также вводить в виде липосомных систем доставки, таких как мелкие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы можно получить из разнообразных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленку из липидных компонентов гидратируют водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано, например, в патенте США № 5262564, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций можно также доставлять с применением моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединяют раскрытые соединения. Раскрытые соединения можно также присоединить к растворимым полимерам в качестве носителей для целенаправленной доставки лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксизети-

ласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, одно или несколько раскрытых соединений можно присоединить к полимерам класса биоразлагаемых, которые применимы для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, таким как полимолочная кислота, полиэпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфир, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блоксополимеры гидрогелей. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько раскрытых соединений нековалентно связывают с полимером, например полимером на основе многоосновной карбоновой кислоты, или полиакрилатом.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций можно доставлять путем парентерального введения. Парентеральное введение инъекционного препарата обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно получать в виде привычных форм, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Схемы дозирования по настоящему изобретению.

Схему дозирования с применением раскрытого соединения выбирают с учетом множества факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функционирование почек или печени пациента и используемое конкретное раскрытое соединение. Врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в данной области, может без труда определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

Эффективные дозированные количества раскрытых соединений, если их применяют для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения по мере необходимости для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения, или его количество может находиться в диапазоне от одного значения до другого значения в списке доз. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены в форме таблетки, которую можно делить по линии разлома.

При необходимости эффективную суточную дозу одного или нескольких соединений или композиций по настоящему изобретению можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или большего количества частей доз, вводимых по отдельности через подходящие промежутки времени в течение суток, необязательно в виде единичных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения одно или несколько соединений или композиций по настоящему изобретению или их смеси можно вводить два или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений или композиций по настоящему изобретению будут вводить один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений или композиций, описанных в данном документе, можно применять отдельно, или вводить вместе, или совместно, или применять в комбинации с терапевтическим средством другого типа. "Совместное введение" или "применяемый в комбинации" относится к любой форме введения двух или большего количества разных терапевтических соединений или композиций, при которой второе соединение или композицию вводят в то время, как ранее введенное терапевтическое соединение или композиция все еще эффективны в организме. Например, разные терапевтические соединения или композиции можно вводить либо в одном и том же составе, либо в отдельном составе, либо одновременно, последовательно, либо путем раздельного дозирования отдельных компонентов лечения. В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения или композиции можно вводить с промежутком друг от друга в пределах одного часа, 12, 24, 36, 48, 72 ч или недели. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия разных терапевтических соединений или композиций.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и примеров синтеза, которые не должны толковаться как ограничивающие объем и сущность настоящего изобретения до конкретных процедур, описанных в данном документе. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и тем самым не подразумевают ограничение объема изобретения. Дополнительно следует понимать, что могут быть применены различные другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники, без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Определения, применяемые в следующих примерах и других частях данного документа, представляют собой:

CH₂Cl₂, DCM - метилхлорид, дихлорметан;

CH₃CN, MeCN - ацетонитрил;

CuI - йодид меди(I);

DIPEA - диизопропилэтиламин;

DMF - N,N-диметилформамид;

экв. - эквивалент;

ESI - ионизация электрораспылением;

EtOAc - этилацетат;

hr - час;

H₂O - вода;

HCl - хлороводородная кислота;

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;

K₃PO₄ - фосфат калия (трехосновный);

LC-MS - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией;

MeOH - метанол;

мин - минута(ы);

Na₂SO₄ - сульфат натрия;

NMP - N-метилпирролидон;

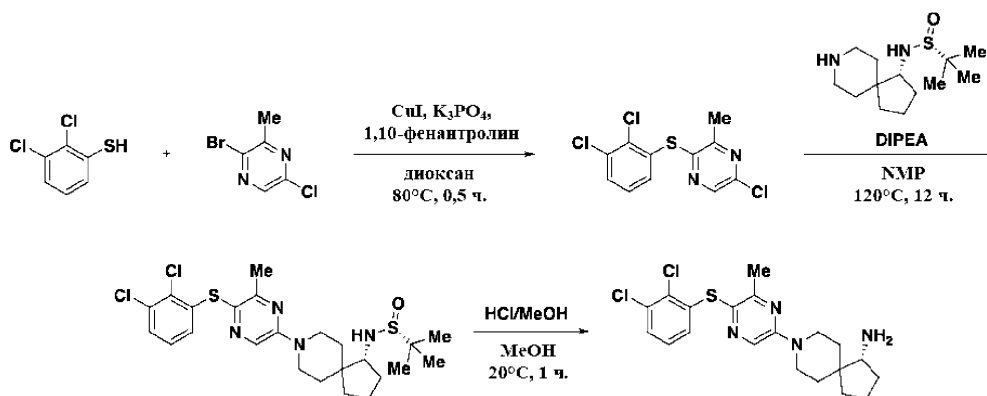
ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

TLC - тонкослойная хроматография.

Примеры 1-93.

Пример 1. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиразина.

К раствору 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (50 мг, 241,01 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) в инертной атмосфере при 20°C последовательно добавляли 2,3-дихлорбензолтиол (64,74 мг, 361,52 мкмоль, 1,5 экв.), CuI (9,18 мг, 48,20 мкмоль, 0,2 экв.), K₃PO₄ (102,32 мг, 482,02 мкмоль, 2 экв.) и 1,10-фенантролин (17,37 мг, 96,40 мкмоль, 0,4 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и к раствору добавляли H₂O (20 мл). Полученную в результате водную фазу экстрагировали этилацетатом (4×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с получением 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиразина (25,00 мг, выход 34%) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₁H₇Cl₃N₂S: 304,94; найденное значение 305,0.

Стадия 2. Синтез N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

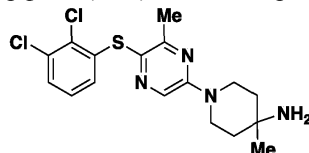
К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиразина (25 мг, 81,80 мкмоль, 1 экв.) и 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида (42,28 мг, 163,61 мкмоль, 2 экв.) в NMP (1 мл) в инертной атмосфере при 20°C добавляли DIPEA (84,58 мг, 654,43 мкмоль, 114,30 мкл, 8 экв.). Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и к раствору добавляли H₂O (20 мл). Затем полученную в результате водную фазу экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг) в виде черно-коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI):масса/заряд:[M+H]⁺ рассчит. для C₂₄H₃₂Cl₂N₄OS₂: 527,14; найденное значение 527,1.

Стадия 3. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

К раствору N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (30 мг, 5,686 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) в инертной атмосфере при 20°C добавляли HCl в MeOH (4 M, 3 мл).

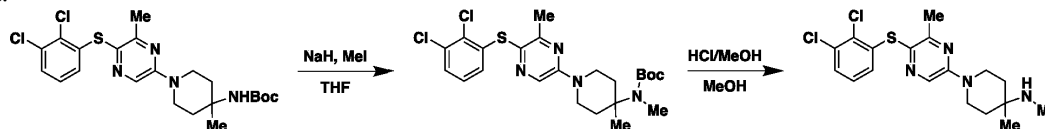
Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (7,01 мг, выход 29,12%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (br s, 1H), 7,34 (d, J=7,72 Гц, 1H), 7,12 (t, J=7,94 Гц, 1H), 6,69 (d, J=7,72 Гц, 1H), 7,12 (t, масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₀H₂₄Cl₂N₄S: 423,11; найденное значение 423,1.

Пример 2. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 4H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,75 (d, J=8 Гц, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 4H), 1,37 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₇H₂₀Cl₂N₄S: 383,08; найденное значение 383,1.

Пример 3. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-N,4-диметилпиперидин-4-амин.



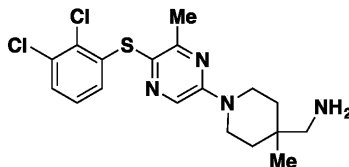
Стадия 1. Синтез трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (150,00 мг, 310,27 мкмоль, 1,00 экв.) в THF (5,00 мл) порциями добавляли гидрид натрия (12,41 мг, 310,27 мкмоль, чистота 60%, 1 экв.) при 0°C в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем по каплям добавляли метилйодид (44,04 мг, 310,27 мкмоль, 19,32 мкл, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C и перемешивали в течение 1,5 ч, после чего реакционную смесь гасили посредством добавления воды (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метилированного продукта в виде желтого твердого вещества (110,00 мг, неочищенный). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₃H₃₀Cl₂N₄O₂S: 497,15; найденное значение: 497,1; RT=1,12 мин.

Стадия 2. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-N,4-диметилпиперидин-4-амин.

1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-N,4-диметилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,74 (br d, J=4,15 Гц, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₈H₂₂Cl₂N₄S: 397,09; найденное значение: 396,9.

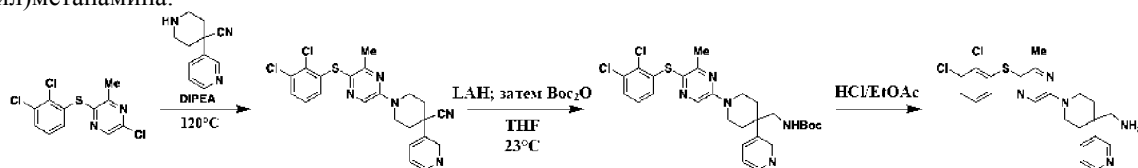
Пример 4. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-аминометил-4-метилпиперидина.



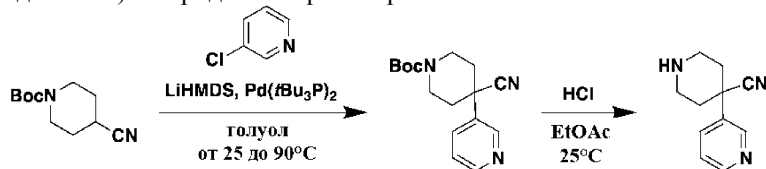
1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-аминометил-4-метилпиперидин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)метилкарбамат.

1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-аминометил-4-метилпиперидин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (t, J=13,5, 5,0 Гц, 2H), 3,40 (ddd, J=13,3, 9,6, 3,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,49 (ddd, J=13,7, 9,6, 4,1 Гц, 2H), 1,36 (dt, J=13,5, 4,5 Гц, 2H), 1,00 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₈H₂₂Cl₂N₄S: 397,09; найденное значение 397,39.

Пример 5. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамина.



Синтез 4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила.



Синтез 4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила. К смеси трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) и 3-хлорпиридина (405 мг, 3,5 ммоль, 340 мкл, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) одной порцией добавляли LiHMDS (1 М, 7,1 мл, 3 экв.) и Pd(t-Bu₃P)₂ (243 мг, 476 мкмоль, 0,2 экв.) при 25°C в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем нагревали до 90°C в течение 15 ч. Затем реакционную смесь выливали в H₂O (5 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-циано-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 626 мкмоль, выход 26%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,64 (br s, 1H), 8,51 (br d, J=3,53 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=7,94 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=7,94, 4,85 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,11 (m, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,01 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,09 (s, 1H). Посредством удаления защитной группы с помощью HCl (4 н., диоксан) обеспечивали получение гидрохлорида 4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила.

К смеси гидрохлорида 4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (108 мг, 356 мкмоль, 1 экв.) в DIEA (4 мл) добавляли 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиазин (80 мг, 427 мкмоль, 1,2 экв.) при 120°C в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 120°C в течение 15 ч перед тем, как ее выливали в H₂O (5 мл), и затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 мл), высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (60 мг, 131 мкмоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (d, J=2,19 Гц, 1H), 8,65 (d, J=4,82 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J=8,11, 1,53 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,89, 4,82 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=8,33, 1,32 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,11 Гц, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,62 (br d, J=14,03 Гц, 2H), 3,44 (br t, J=13,15 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31 (br d, J=12,28 Гц, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-((1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата.

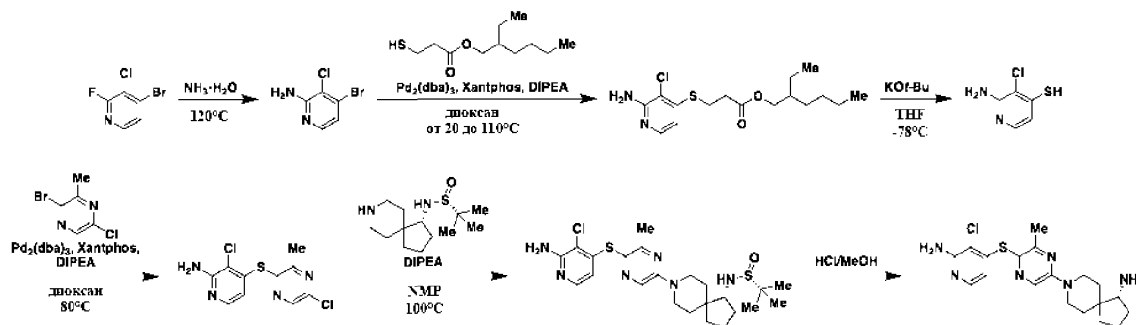
К раствору 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (60 мг, 131 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) одной порцией добавляли алюмогидрид лития (30 мг, 788 мкмоль, 6 экв.) при 0°C в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч перед добавлением по каплям H₂O (0,1 мл) в реакционную смесь с получением мутной жидкости. Затем данную смесь разбавляли с помощью THF (10 мл) перед добавлением Вос₂O (85 мг, 391 мкмоль, 90 мкл, 3 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч перед тем, как смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-((1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (27 мг, 51 мкмоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73-8,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (br d, J=6,58 Гц, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,25 (br d, J=8,33 Гц, 1H), 7,01 (t, J=7,89 Гц, 1H), 6,67 (d, J=7,89 Гц, 1H), 6,67 (d, J=5,26 Гц, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (br s, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,31-1,23 (m, 1H).

Стадия 3. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамина.

Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-(пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метанамина осуществляли посредством способа, подобного способу в примере 1. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,63 Гц, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (br d, J=8,16 Гц, 1H),

7,56 (dd, J=7,94, 4,85 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,05 Гц, 1H), 6,67 (d, J=7,72 Гц, 1H), 4,16 (br d, J=13,45 Гц, 2H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,44 (s, 5H), 2,01 (br t, J=10,14 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₂H₂₃Cl₂N₅S: 460,11; найденное значение 459,9.

Пример 6. Синтез (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлорпиридин-2-амина.

Три отдельные партии 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (3×8,00 г, 3×38,02 ммоль, 3×1 экв.) и NH₃·H₂O (3×60 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч, после чего три партии объединяли и концентрировали для уменьшения объема раствора. Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-3-хлорпиридин-2-амина (22,06 г, 106,33 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (d, J=5,26 Гц, 1H), 6,91 (d, J=5,26 Гц, 1H), 5,06 (br, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-этилгексил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору 4-бром-3-хлорпиридин-2-амина (5 г, 24,1 ммоль, 1 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (5,2 г, 24,1 ммоль, 1 экв.), Xantphos (1,3 г, 2,4 ммоль, 0,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (831 мг, 1,4 ммоль, 0,06 экв.), DIPEA (8,4 мл, 48,2 ммоль, 2 экв.) при 20°C. Затем смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 5 ч в инертной атмосфере. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь интенсивно перемешивали и затем фильтровали с получением 2-этилгексил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (5 г, 14,7 ммоль, выход 61%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,85 (d, J=5,51 Гц, 1H), 6,50 (d, J=5,51 Гц, 1H), 6,50 (d, J=5,84, 1,21 Гц, 2H), 3,20 (t, J=7,50 Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,39 Гц, 2H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,27 (br s, 5H), 0,87 (t, J=7,39 Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола.

К раствору 2-этилгексил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (5 г, 14,5 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) при -78°C в инертной атмосфере добавляли трет-бутоксид калия (1M в THF, 29 мл, 29 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола (1,9 г, 11,8 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез 3-хлор-4-((5-хлор-3-метилпиразин-2-ил)тио)пиридин-2-амина.

К раствору 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола (4,09 г, 25,4 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (25 мл) в инертной атмосфере добавляли DIEA (8,08 мл, 46,2 ммоль, 2 экв.), 2-бром-5-хлор-3-метилпиразин (4,80 г, 23,1 ммоль, 1 экв.), Xantphos (1,34 г, 2,31 ммоль, 0,1 экв.) и Pd₂(dba)₃ (1,69 г, 1,85 ммоль, 0,08 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением 3-хлор-4-((5-хлор-3-метилпиразин-2-ил)тио)пиридин-2-амина (3,20 г, 11,1 ммоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, J=5,29 Гц, 1H), 6,44 (d, J=5,29 Гц, 1H), 4,93 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H).

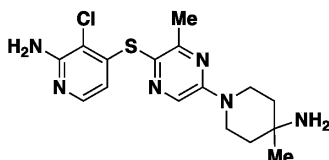
Стадия 5. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

К раствору 3-хлор-4-((5-хлор-3-метилпиразин-2-ил)тио)пиридин-2-амина (750 мг, 2,61 ммоль, 1 экв.) в DIEA (9,00 мл) и NMP (3,00 мл) добавляли (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид (1,01 г, 3,92 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (750 мг, 1,47 ммоль, выход 56%) в виде твердого вещества.

Стадия 6. Синтез (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

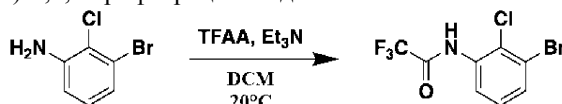
Смесь (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 1,96 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC с получением (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (350 мг, 864 мкмоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J=5,51 Гц, 1H), 5,88 (d, J=5,51 Гц, 1H), 5,88 (d, J=14,33 Гц, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,26-1,92 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₂₅Cl₂N₆S: 405,15; найденное значение 405,0.

Пример 7. Синтез 4-((5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амина.



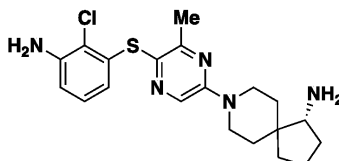
4-((5-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 6, за исключением того, что (R)-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на 4-метилпиперидин-4-амин. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,57 (d, J=5,70 Гц, 1H), 5,78 (d, J=5,70 Гц, 1H), 5,78 (d, LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₁₆H₂₁ClN₆S: 365,1; найденное значение 365,1.

N-(3-Бром-2-хлорфенил)-2,2,2-трифторацетамид.



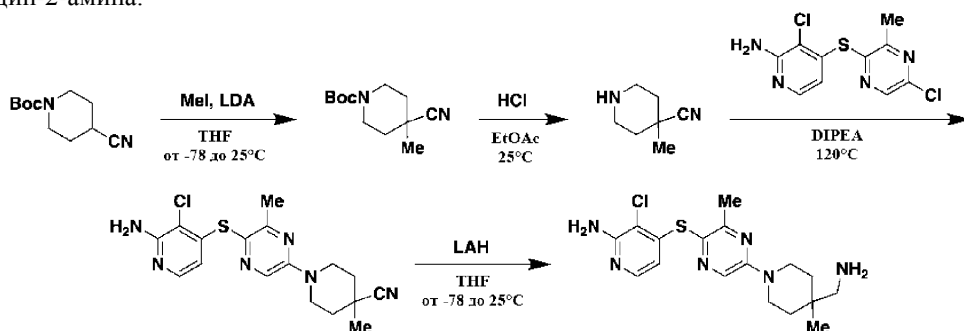
К раствору 3-бром-2-хлоранилина (8 г, 39 ммоль, 1 экв.) в DCM (80 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляли триэтиламин (16,11 мл, 116 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением трифторуксусного ангидрида (8,1 мл, 58 ммоль, 1,5 экв.). Затем полученную в результате смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (140 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением N-(3-бром-2-хлорфенил)-2,2,2-трифторацетамида (10 г, 33 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H).

Пример 8. Синтез (R)-8-(5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



(R)-8-(5-((3-Амино-2-хлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 6, за исключением того, что 4-бром-3-хлорпиридин-2-амин был заменен на N-(3-бром-2-хлорфенил)-2,2,2-трифторацетамид. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,65-8,47 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,85 (t, J=7,94 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,05, 1,43 Гц, 1H), 5,99 (dd, J=7,72, 1,32 Гц, 1H), 4,42-4,19 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,04-2,34 (m, 8H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₂₆ClN₅S: 404,16; найденное значение 404,1.

Пример 9. Синтез 4-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-циано-4-метилпиперидин-1-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 14,2 ммоль, 1 экв.) в THF (60 мл) в инертной атмосфере при -78°C по каплям добавляли LDA (2 М в THF, 7,85 мл, 1,1 экв.) в течение 15 мин. Полученный в результате желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин перед добавлением по каплям йодметана (1,33 мл, 21,4 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин перед тем, как ее нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь осторожно выливали в 100 мл ледяной воды и органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (5 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-циано-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,82 г, 8,11 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4,22-3,93 (m, 2H), 3,00 (br s, 2H), 1,85 (br d, $J=13,23$ Гц, 2H), 1,47-1,31 (m, 14H).

Стадия 2. Синтез 4-метилпиперидин-4-карбонитрила.

К раствору HCl/EtOAc (4 М, 20 мл) в инертной атмосфере добавляли трет-бутил-4-циано-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,82 г, 8,11 ммоль, 1 экв.) при 25°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, после чего реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метилпиперидин-4-карбонитрила (1,46 г, неочищенный, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,45 (br d, $J=13, 67$ Гц, 2H), 3,16 (td, $J=13,34, 2,65$ Гц, 2H), 2,19 (br d, $J=14,11$ Гц, 2H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

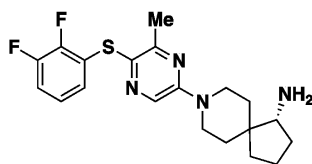
Стадия 3. Синтез 1-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила.

Смесь 4-метилпиперидин-4-карбонитрила (200 мг, 696 мкмоль, 1 экв.) и 3-хлор-4-((5-хлор-3-метилпиазин-2-ил)тио)пиридин-2-амин (112 мг, 696 мкмоль, 1 экв.) в DIPEA (2,00 мл) перемешивали при 120°C в инертной атмосфере в течение 2 ч. Реакционную смесь затем выливали в H_2O (5 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила (100 мг, 266 мкмоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (d, $J=5,29$ Гц, 1H), 5,87 (d, $J=5,51$ Гц, 1H), 4,84 (br s, 2H), 4,43 (br d, $J=13,01$ Гц, 2H), 3,26 (br t, $J=12,24$ Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (br s, 1H), 1,41-1,47 (m, 4H).

Стадия 4. Синтез 4-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин.

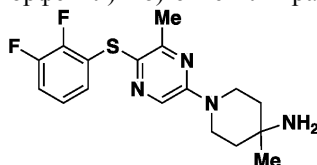
К смеси 1-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбонитрила (100 мг, 266 мкмоль, 1,00 экв.) в THF (2,60 мл) в инертной атмосфере при -78°C одной порцией добавляли LAH (60,7 мг, 1,60 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. По истечении этого времени к реакционной смеси по каплям добавляли H_2O (0,1 мл). Полученную в результате смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью HPLC до 4-((5-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-амин (500 мкг, 1,32 мкмоль, выход 0,49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,56 (d, $J=5,51$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J=5,73$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,47 (br s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,57 (br s, 4H), 1,27 (s, 1H), 1,17 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{S}$: 379,1; найденное значение 379,2.

Пример 10. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дифторфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



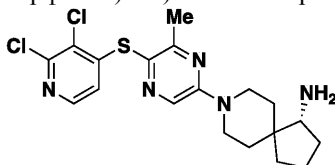
(R)-8-(5-((2,3-Дифторфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2,3-дихлорбензолтиол был заменен на 2,3-дифторбензолтиол. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52-8,50 (m, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,88-1,32 (m, 10 H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}$: 391,17; найденное значение 391,0.

Пример 11. Синтез 1-(5-((2,3-дифторфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



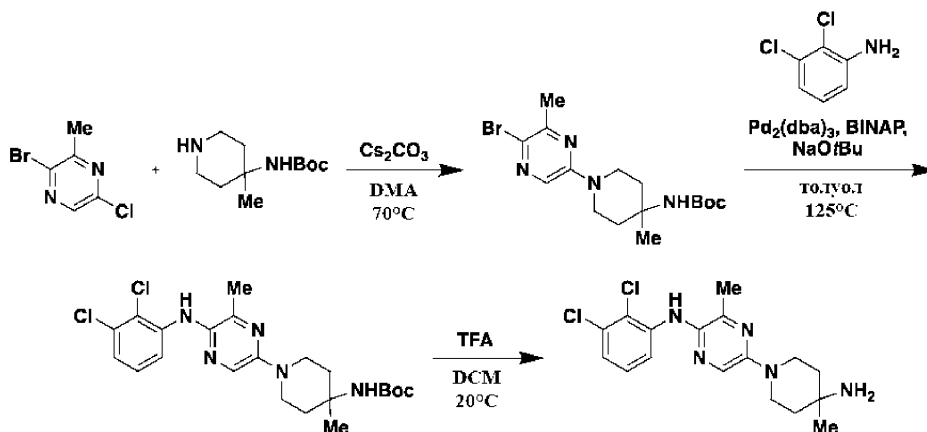
1-(5-((2,3-Дифторфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2,3-дихлорбензолтиол и (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид были заменены на 2,3-дифторбензолтиол и 4-метилпиперидин-4-амин соответственно. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,45 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{S}$: 351,14; найденное значение 351,2.

Пример 12. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 6, за исключением того, что 4-бром-3-хлорпиазин-2-амин был заменен на 2,3-дихлор-4-йодпиазин. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, $J=5,26$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=5,26$ Гц, 1H), 6,54 (d, расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}$: 424,11; найденное значение: 424,1.

Пример 13. Синтез 5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиазин-2-амина.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(1-(5-бром-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К смеси 2-бром-5-хлор-3-метилпиазина (300 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (373 мг, 1,7 ммоль, 1,1 экв.) в DMA (4 мл) в инертной атмосфере добавляли Cs_2CO_3 (945 мг, 2,9 ммоль, 1,9 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч перед тем, как реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением трет-бутил-(1-(5-бром-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (90 мг, 234 мкмоль, выход 16%). ^1H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (s, 1H), 4,39 (br, s, 1H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H).

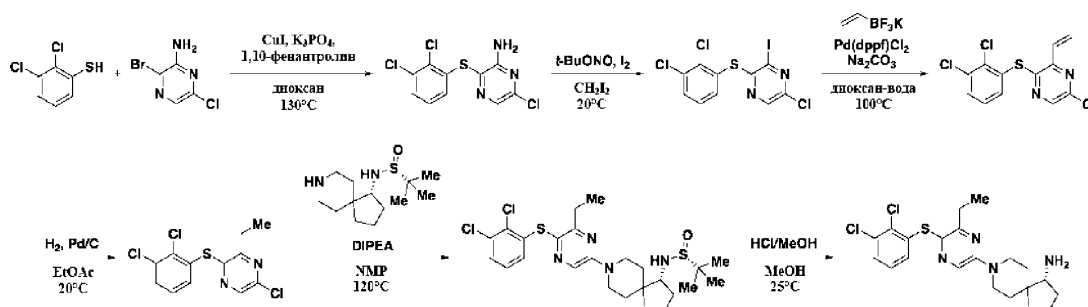
Стадия 2. Синтез трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(1-(5-бром-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (45 мг, 117 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1,5 мл) при 20°C в инертной атмосфере последовательно добавляли 2,3-дихлоранилин (21 мкл, 175 мкмоль, 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (22,5 мг, 234 мкмоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,7 мг, 11,7 мкмоль, 0,1 экв.), BINAP (14,5 мг, 23,4 мкмоль, 0,2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 125°C в течение 1,5 ч с помощью микроволнового излучения. По истечении этого времени смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (50 мг, 107 мкмоль, выход 46%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 466,17; найденное значение 466,2.

Стадия 3. Синтез 5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиазин-2-амина.

Раствор трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (50 мг, 107 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. По истечении этого времени pH смеси регулировали до pH 8 с помощью насыщ. NaHCO_3 . Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Органические экстракты промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиазин-2-амина (6,5 мг, 15,8 мкмоль, выход 15%) в виде его формиатной соли. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (s, 1H, HCOOH), 7,82 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,46 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 366,12; найденное значение 366,0.

Пример 14. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-этилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез 6-хлор-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-амина.

К раствору 2,3-дихлорбензолтиола (1,3 г, 7,2 ммоль, 1,5 экв.) и 3-бром-6-хлорпиазин-2-амина (1 г, 4,8 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) в инертной атмосфере при 20°C добавляли K_3PO_4 (1,0 г, 4,8 ммоль, 1 экв.), 1,10-фенантролин (86 мг, 480 мкмоль, 0,1 экв.) и CuI (91 мг, 480 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 130°C с применением микроволнового излучения в течение 1,5 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-амина (400 мг, 1,3 ммоль, выход 27%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиазина.

К раствору 6-хлор-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-амина (800 мг, 2,6 ммоль, 1 экв.) в CH_2I_2 (15 мл) при 20°C добавляли I_2 (795 мг, 3,1 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением $t\text{-BuONO}$ (1,2 мл, 10,4 ммоль, 4 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (15 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиазина (400 мг, 958 мкмоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-винилпиазина.

К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиазина (150 мг, 359,3 мкмоль, 1 экв.) в смеси диоксана (3 мл) и H_2O (1 мл) при 20°C добавляли трифтор(винил)борат калия (48 мг, 359,3 мкмоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26,3 мг, 36 мкмоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (76,2 мг, 719 мкмоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч, после чего смесь охлаждали и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-винилпиразина (80 мг, 252 мкмоль, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (s, H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,02-6,56 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_2\text{S}$: 316,94; найденное значение 316,9.

Стадия 4. Синтез 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-этилпиразина.

К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-винилпиразина (95 мг, 299 мкмоль, 1 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли Pd/C (10 мг), после чего полученную в результате смесь помещали в атмосферу H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего смесь фильтровали и концентрировали с получением 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-этилпиразина (95 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки.

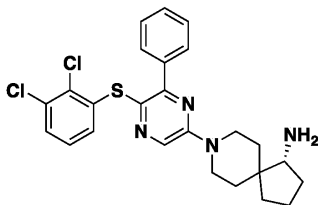
Стадия 5. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-этилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-этилпиразина (100 мг, 313 мкмоль, 1 экв.) в DIPEA (3 мл) та NMP (1 мл) при 20°C добавляли (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид (121,3 мг, 469 мкмоль, 1,5 экв.). Затем смесь нагревали до 120°C в течение 2 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-этилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}_2$: 541,16; найденное значение 541,1.

Стадия 6. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-этилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

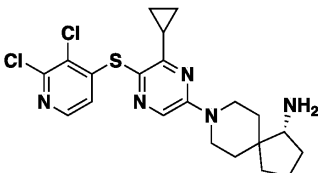
(R)-8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-этилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид был заменен на (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-этилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,47 (s, 1H, HCOOH), 8,12 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 9H), 1,21-1,17 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 437,13; найденное значение 437,1.

Пример 15. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-фенилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



(R)-8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-фенилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 14, за исключением того, что трифтор(винил)борат калия был заменен на фенилбороновую кислоту. (R)-8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-фенилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин выделяли в виде его формиатной соли. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H, HCOOH), 8,19 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 4H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,09-6,89 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,91-1,52 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 485,13; найденное значение 485,2.

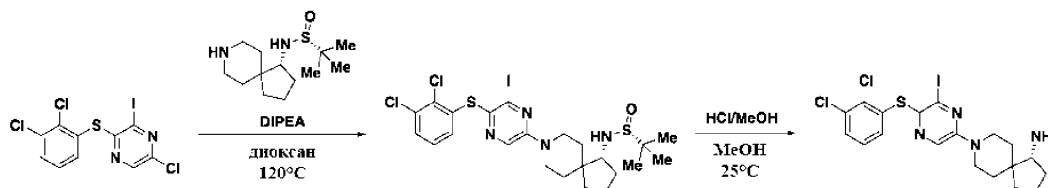
Пример 16. Синтез (R)-8-(6-циклопропил-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



(R)-8-(6-Циклопропил-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 14, за исключением того, что 2,3-дихлорбензолтиол и трифтор(винил)борат калия были заменены на 2,3-дихлорпиридин-4-тиол и циклопропилбороновую кислоту соответственно. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (s, 1H), 8,01-7,29 (m, 2H), 6,52 (d, J=5,39 Гц, 1H), 4,18 (d, J=9,03 Гц, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 3,00 (t, J=6,39 Гц, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,69 (d, J=8,40 Гц, 2H), 1,75-1,59 (m, 3H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,51 (br d, J=13,30 Гц, 1H), 1,38 (d, J=14,17 Гц, 1H), 1,26-1,21 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 1H), 1,03-0,97

(m, 1H), 0,93-0,87 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5S$: 450,12; найденное значение: 450,2.

Пример 17. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

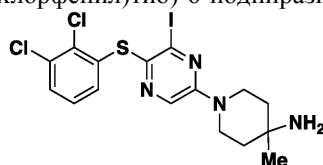
К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиазина (300 мг, 719 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) и DIPEA (4 мл) при 20°C добавляли (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид (241 мг, 934 мкмоль, 1,3 экв.) и полученную в результате смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (200 мг, 313 мкмоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

(R)-8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-фенилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид был заменен на (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

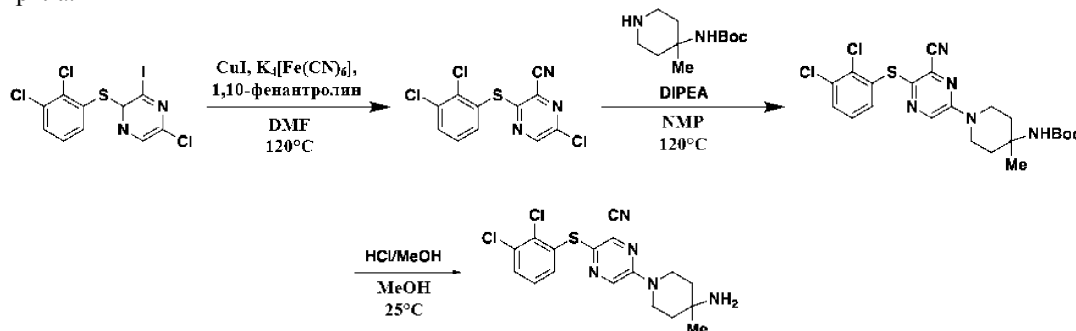
(R)-8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-фенилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин выделяли в виде его формиатной соли. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (HCOOH s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,96 (dd, J=7,94, 1,32 Гц, 1H), 4,35-4,12 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,96-1,41 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для $C_{19}H_{21}Cl_2IN_4S$: 534,99; найденное значение 535,0.

Пример 18. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 17, за исключением того, что (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,05, 1,43 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,94 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=7,94, 1,32 Гц, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 2H), 1,86-1,44 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для $C_{16}H_{17}Cl_2IN_4S$: 494,96; найденное значение 495,0.

Пример 19. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрила.



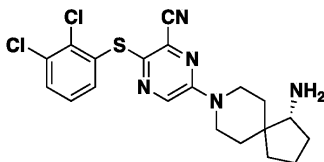
Синтез 6-хлор-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрила.

К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиазина (800 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) при 20°C добавляли CuI (73 мг, 384 мкмоль), 1,10-фенантролин (69,2 мг, 384 мкмоль, 202 экв.), $K_4[Fe(CN)_6]$ (1,4 г, 3,8 ммоль, 202 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 120°C в течение

3 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали и выливали в воду (5 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрила (320 мг, 1,0 ммоль, выход 52,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,64-7,40 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H).

6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрил синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(1-(6-циано-5-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,50 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₇H₁₇Cl₂N₅S: 394,06; найденное значение 394,1.

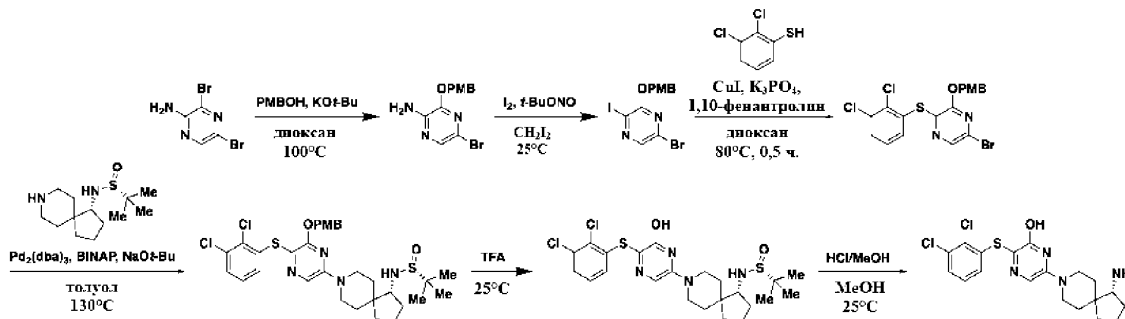
Пример 20. Синтез (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрила.



(R)-6-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрил синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 19, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид.

(R)-6-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-карбонитрил выделяли в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,5 (s, 1H, HCOOH), 8,43 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,89-1,57 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₀H₂₁Cl₂N₅S: 434,09; найденное значение 434,1.

Пример 21. Синтез (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиазин-2-ола.



Стадия 1. Синтез 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиазин-2-амина.

К раствору 3,5-дибромпиазин-2-амина (15,00 г, 59,31 ммоль, 1,0 экв.) и (4-метоксифенил)метанола (11,07 мл, 88,97 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (70 мл) добавляли KOt-Bu (9,98 г, 88,97 ммоль, 1,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили посредством добавления воды (20 мл) и полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиазин-2-амина (12 г, 38,69 ммоль, выход 65%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,67 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиазина.

К раствору 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиазин-2-амина (5,00 г, 16,1 ммоль, 1 экв.) в CH₂I₂ (20 мл) добавляли t-BuONO (7,64 мл, 64,5 ммоль, 4 экв.) и I₂ (4,91 г, 19,3 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиазина (2,30 г, 5,46 ммоль, выход 33,9%) в виде белого

твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,09 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,95 (d, $J=8,44$ Гц, 2H), 5,43-5,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 5-бром-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина.

К раствору 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (2,30 г, 5,46 ммоль, 1 экв.) и 2,3-дихлорбензолтиола (978 мг, 5,46 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) при 25°C добавляли CuI (104 мг, 546 мкмоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (1,39 г, 6,55 ммоль, 1,2 экв.) и 1,10-фенантролин (98,4 мг, 546 мкмоль, 0,10 экв.). Затем полученную в результате смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (1,80 г, 3,81 ммоль, выход 69,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,92 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

К раствору 5-бром-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (1,00 г, 2,12 ммоль, 1 экв.) и N-((4R)-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (822 мг, 3,18 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) при 25°C добавляли NaO-t-Bu (437 мг, 4,24 ммоль, 2 экв.), [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]дифенилфосфан (132 мг, 212 мкмоль, 0,10 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97,1 мг, 106 мкмоль, 0,05 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 3 ч под воздействием микроволнового излучения. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (700 мг, 1,08 ммоль, выход 50,8%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,70 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=8,01$, 1,16 Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,56$ Гц, 2H), 6,97 (t, $J=8,01$ Гц, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,22-3,21 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,39-1,19 (m, 10H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,24 (s, 9H).

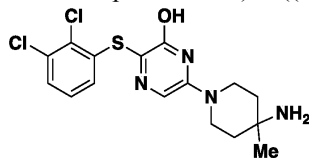
Стадия 5. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-гидроксипиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Раствор (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 462 мкмоль, 1 экв.) в TFA (10 мл) при 25°C перемешивали в течение 1 ч перед тем, как его концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: 529,12; найденное значение 529,0.

Стадия 6. Синтез (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ола.

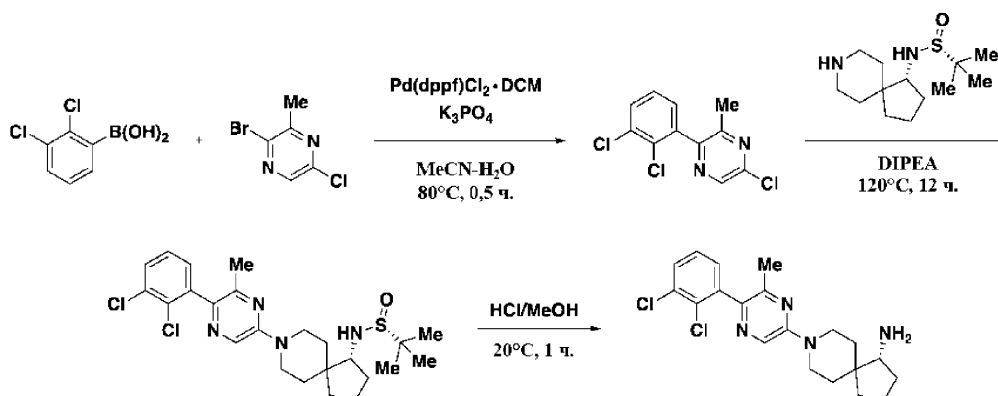
Раствор (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-гидроксипиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (300 мг, 567 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) при 25°C перемешивали в течение 0,5 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали. Полученный таким способом неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ола (150 мг, 353 мкмоль, выход 62,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,39 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,23-4,141 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 3H), 1,84-1,83 (m, 1H), 1,81-1,48 (m, 9H).

Пример 22. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ола.



6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-((2,3-дихлорфенил)тио)пиразин-2-ол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 21, за исключением того, что (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,79 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 4H), 1,44 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}\text{S}$: 385,06, найденное значение 385,0.

Пример 23. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиразина.

К дегазированному раствору 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (400 мг, 1,93 ммоль, 1 экв.) и (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (367,92 мг, 1,93 ммоль, 1 экв.) в MeCN (60 мл) и H₂O (6 мл) в инертной атмосфере добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (157,45 мг, 192,81 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. По истечении этого времени TLC (2:1 петroleйный эфир:этилацетат, R_f=0,49) показывала полное расходование исходного материала, представляющего собой бромпиразин. Затем реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и полученную в результате водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиразина (800 мг, 2,92 ммоль, выход 75,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,53 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 2,44 (s, 3H).

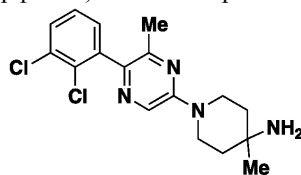
Стадия 2. Синтез N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Смесь 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиразина (250 мг, 913,91 мкмоль, 1 экв.) и 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида (259,79 мг, 1,01 ммоль, 1,1 экв.) в DIPEA (1,18 г, 9,14 ммоль, 1,60 мл, 10 экв.) перемешивали в инертной атмосфере при 95°C в течение 2 ч. По истечении этого времени LC-MS показывала полное расходование исходного материала, представляющего собой хлорпиразин, и присутствие пика, соответствующего необходимому продукту. Затем реакционную смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (10 мл). Полученную в результате водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (250 мг, 504,53 мкмоль, выход 27,6%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₄H₃₂Cl₂N₄OS: 495,17; найденное значение 495,1.

Стадия 3. Синтез (R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

Смесь N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (250 мг, 504,53 мкмоль, 1 экв.) в HCl-MeOH (4 M, 25 мл, 198,2 экв.) перемешивали в инертной атмосфере при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (150 мг, 383,30 мкмоль, выход 76%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, J=16 Гц 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J=16 Гц, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,93-1,59 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₂₄Cl₂N₄: 391,14; найденное значение 391,1.

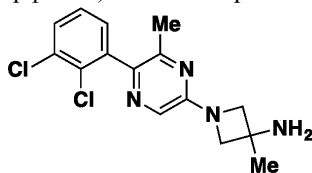
Пример 24. Синтез 1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



1-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,19 (s, 1H), 7,67 (m 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J=12

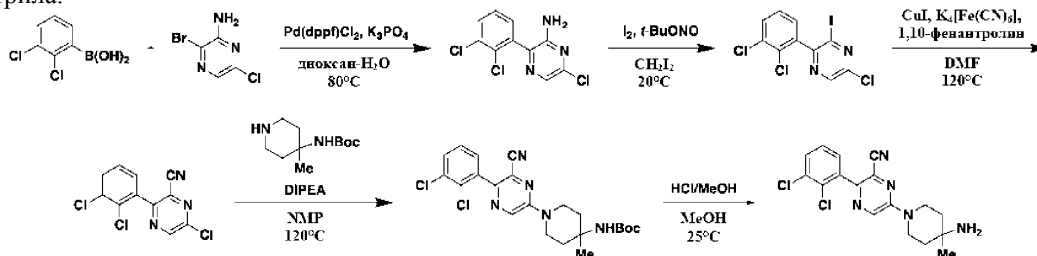
Гц 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 4H), 1,52 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₇H₂₀Cl₂N₄: 351,11; найденное значение 351,0.

Пример 25. Синтез 1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин.



1-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(3-метилазетидин-3-ил)карбамат. 1-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метилазетидин-3-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,86 (d, J=8, 2 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₅H₁₆Cl₂N₄: 323,08; найденное значение 323,38.

Пример 26. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила.



Стадия 1. Синтез 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин.

К раствору 3-бром-6-хлорпиразин-2-амин (30 г, 144 ммоль, 1 экв.) в диоксане (360 мл) добавляли (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту (33 г, 173 ммоль, 1,2 экв.), раствор K₃PO₄ (92 г, 432 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (36 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (11 г, 14,4 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч, после чего раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (25 г, 91 ммоль, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,73 (dd, J=7,94, 1,54 Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,69 (br s, 2H).

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-йодпиразина.

К раствору 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (15 г, 54 ммоль, 1 экв.) в CH₂I₂ (150 мл) при 25°C последовательно добавляли трет-бутилнитрит (26 мл, 219 ммоль, 4 экв.) и I₂ (13 мл, 66 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч перед тем, как ее гасили посредством добавления водного раствора Na₂S₂O₃ (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Затем объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила (9,0 г, 23 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₀H₄Cl₃N₂: 384,85; найденное значение 384,8.

Стадия 3. Синтез 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила.

К раствору 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила (450 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) при 25°C добавляли 1, 10-фенантролин (42 мг, 234 мкмоль, 0,2 экв.), CuI (45 мг, 234 мкмоль, 0,2 экв.), ферроцианид калия (862 мг, 2,3 ммоль, 2 экв.). Затем смесь далее нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила (170 мг, 597 мкмоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,04 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H).

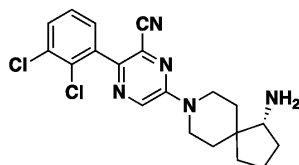
Стадия 4. Синтез трет-бутил-(1-(6-циано-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

Смесь 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила (50 мг, 176 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (56,5 мг, 264 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) и DIPEA (1 мл) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1-(6-циано-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (80 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на сле-

дующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2$: 462,14; найденное значение 462,0.

Стадия 5. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила. Раствор трет-бутил-(1-(6-циано-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (80 мг, 173 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 3 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. По истечении этого времени смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила (9,1 мг, 21 мкмоль, выход 12%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{17}H_{18}Cl_2N_5$: 362,09; найденное значение 362,0; RT=0,992 мин. 6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрил выделяли в виде его формиатной соли. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H, HCO-OH), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,49 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{17}H_{17}Cl_2N_5$: 362,09; найденное значение 362,1.

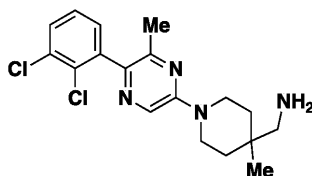
Пример 27. Синтез (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила.



(R)-6-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрил синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 26, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид.

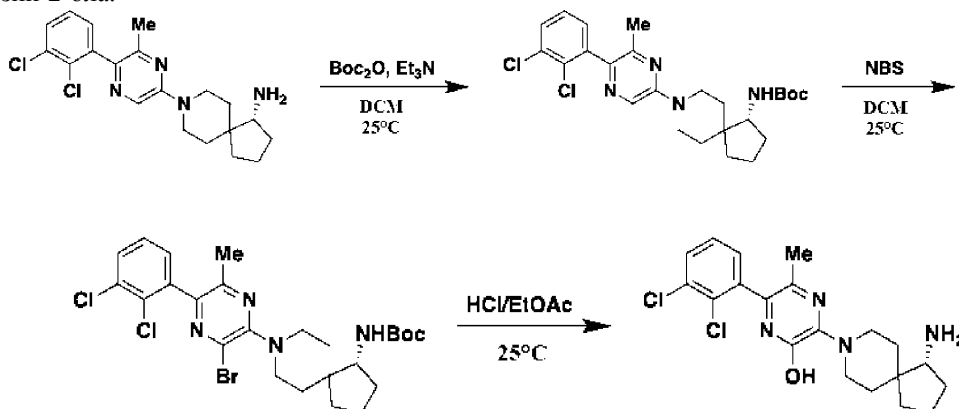
(R)-6-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрил выделяли в виде его формиатной соли. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{20}H_{21}Cl_2N_5$: 402,12; найденное значение 402,2.

Пример 28. Синтез (1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанамина.



(1-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанамин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамат. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,35 (d, J=2,4 Гц, 6H), 1,97 (dddd, J=21,8, 10,9, 7,7, 5,0 Гц, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,63 (dt, J=10,7, 8,8 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{18}H_{22}Cl_2N_4$: 365,12; найденное значение 365,2.

Пример 29. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ола.



Стадия 1. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (4,0 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) при 25°C добавляли Boc_2O (3,4 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (3,1 г, 30

ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч перед тем, как ее концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (2,3 г, 4,6 ммоль, выход 46%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=7,72$, 1,98 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,30-4,07 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 10H), 1,43 (s, 9H).

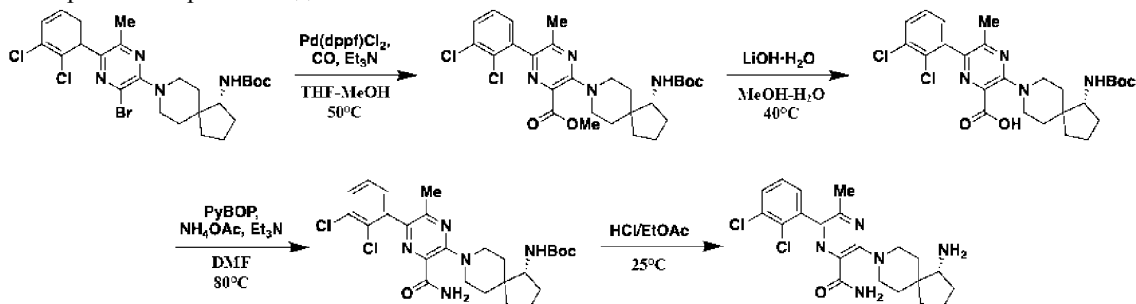
Стадия 2. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (2,3 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли NBS (1,2 г, 7,0 ммоль, 1,5 экв.). Затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (1,3 г, 2,3 ммоль, выход 48,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 (dd, $J=7,39$, 2,32 Гц, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 5H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ола.

Раствор (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (50,0 мг, 87,7 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 M, 3 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ола (20,00 мг, 39,37 мкмоль, выход 39,80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73-7,71 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,65-1,35 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₂₄Cl₂N₄O: 407,13; найденное значение 407,9.

Пример 30. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида.



Стадия 1. Синтез (R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (1,0 г, 1,7 ммоль, 1 экв.) в THF (2,0 мл) и MeOH (2,0 мл) при 25°C добавляли Et₃N (729 мкл, 5,3 ммоль, 3,1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (128 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). Суспензию дегазировали и продували с помощью CO три раза и затем смесь герметизировали в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм), нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения, представляющего собой (R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилат (900,0 мг, 1,6 ммоль, выход 93,6%), в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (dd, $J=6,84$, 2,87 Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,4-2,04 (m, 1H), 1,87-1,58 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез (R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты.

К раствору метил(R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (1,0 г, 1,8 ммоль, 1 экв.) в смеси THF (1 мл), MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) при 25°C добавляли LiOH-H₂O (229 мг, 5,4 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 3 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (20 мл). Затем водную фазу регулировали до pH 4 с помощью водной HCl (1 M) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты этилацетата промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Не-

очищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (900 мг, 1,6 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,57-7,55 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 9H), 1,44 (s, 11H).

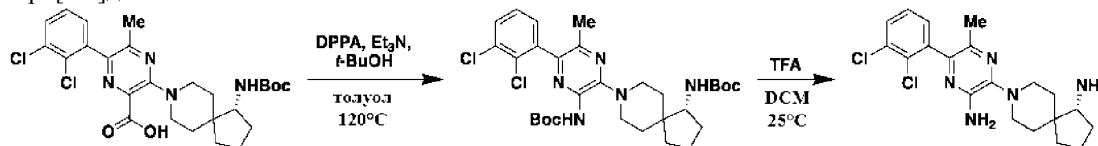
Стадия 3. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(3-карбамоил-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 93 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1,0 мл) при 25°C добавляли PyBOP (97 мг, 186 мкмоль, 2 экв.), NH_4OAc (18 мг, 233 мкмоль, 2,5 экв.) и Et_3N (26 мкл, 187 мкмоль, 2 экв.). Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени реакцию смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-трет-бутил-(8-(3-карбамоил-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (40 мг, неочищенный) в виде красного масла.

Стадия 4. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида.

Смесь (R)-трет-бутил-(8-(3-карбамоил-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (40,00 мг, 74,84 мкмоль, 1 экв.) в HCl/этилацетате (4 M, 5 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, после чего реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток регулировали до pH 7 с помощью насыщенного водного раствора Na_2HCO_3 (10 мл) и полученный в результате водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (3,00 мг, 6,91 мкмоль, выход 9,23%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,55-7,53 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,74-1,43 (s, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 434,14; найденное значение 433,9.

Пример 31. Синтез (R)-8-(3-амино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



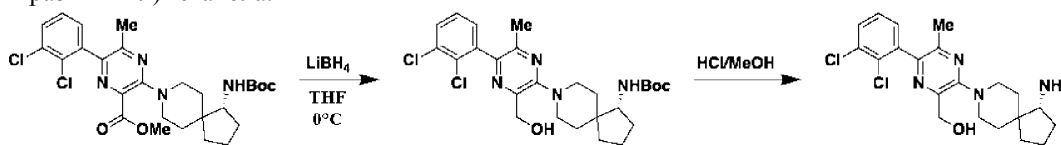
Стадия 1. Синтез трет-бутил-(R)-8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (80 мг, 149 мкмоль, 1 экв.) в толуоле при 25°C (3,0 мл) последовательно добавляли DPPA (35 мг, 164 мкмоль, 1,1 экв.), Et_3N (41 мкл, 299 мкмоль, 2 экв.) и $t\text{-BuOH}$ (142 мкл, 1,5 ммоль, 10 экв.). Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени реакцию смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(R)-8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (60 мг, 98 мкмоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,45-4,43 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 9H), 1,46-1,40 (s, 18H).

Стадия 2. Синтез (R)-8-(3-амино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

(R)-8-(3-Амино-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу для 5-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(2,3-дихлорфенил)-3-метилпиразин-2-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81-1,45 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 406,15; найденное значение 406,0.

Пример 32. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



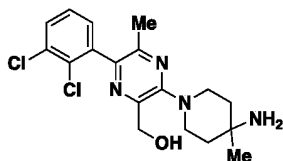
Стадия 1. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору метил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (50 мг, 90 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляли LiBH₄ (2 М, 91 мкл, 180 мкмоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч перед тем, как ее гасили посредством добавления H₂O (3 мл). Полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (50 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.

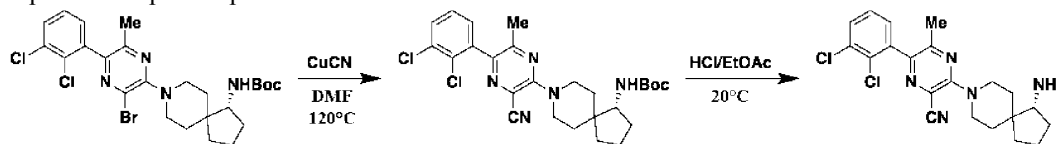
Раствор (R)-трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (50,0 мг, 95,9 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 3,0 мл) при 25°C перемешивали в течение 0,5 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола (18,0 мг, 42,7 мкмоль, выход 44,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,61 (dd, J=7,94, 1,32 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,93-1,49 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₆Cl₂N₄O: 421,15; найденное значение 421,2.

Пример 33. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



(3-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 29, примере 30 и примере 32, за исключением того, что трет-бутил-(R)-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,66 (dd, J=8,01, 1,65 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,76 (dt, J=13,94, 4,10 Гц, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 3H), 2,08-1,90 (m, 4H), 1,50 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₁₈H₂₂Cl₂N₄O: 381,12; найденное значение 381,1.

Пример 34. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбонитрила.



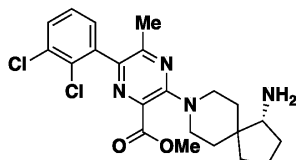
Стадия 1. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(3-циано-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (30 мг, 52 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1,0 мл) при 25°C добавляли CuCN (9,4 мг, 105 мкмоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли с помощью H₂O (3 мл). Полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением (R)-трет-бутил-(8-(3-циано-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (20 мг, 39 мкмоль, выход 7 3%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбонитрила.

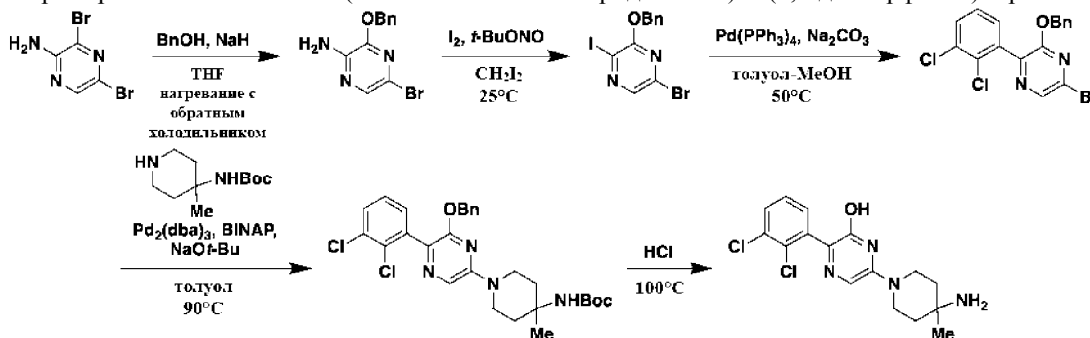
Раствор (R)-трет-бутил-(8-(3-циано-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (30,0 мг, 58,1 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 3 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, после чего реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбонитрила (12,0 мг, 28,8 мкмоль, выход 49,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,85-1,51 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₁H₂₃Cl₂N₅: 416,13; найденное значение 416,2.

Пример 35. Синтез метил-(R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.



(R)-3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-карбоксилат синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 30. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,56-7,59 (m, 1H), 7,29-7,29 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 5H), 3,11-3,17 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 1H), 1,46-1,84 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₂H₂₆Cl₂N₄O₂: 449,14; найденное значение 449,2.

Пример 36. Синтез метил-6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-ола.



Стадия 1. Синтез 3-(бензилокси)-5-бромпиазин-2-амина.

Суспензию NaH (427,1 мг, 17,79 ммоль, 1,5 экв.) в сухом THF (30 мл) при 0°C перемешивали в течение 10 мин перед тем, как добавляли бензиловый спирт (1,85 мл, 17,79 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. По истечении этого времени добавляли 3,5-дибромпиазин-2-амин (3,00 г, 11,86 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 10 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C и остаток выливали в ледяную воду (50 мл). Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×30 мл), высушивали с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 3-(бензилокси)-5-бромпиазин-2-амина (3,30 г, 11,78 ммоль, выход 99,33%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез 3-(бензилокси)-5-бром-2-йодпиазина.

К раствору 3-(бензилокси)-5-бромпиазин-2-амина (3,30 г, 11,78 ммоль, 1 экв.) в CH₂I₂ (30 мл) добавляли трет-бутилнитрит (5,59 мл, 47,12 ммоль, 4 экв.) и I₂ (3,59 г, 14,14 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь гасили посредством добавления водного раствора Na₂S₂O₃ (150 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 3-(бензилокси)-5-бром-2-йодпиазина (1,90 г, 4,86 ммоль, выход 41,25%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (s, 1H), 7,51-7,32 (m, 6H), 5,45 (s, 2H).

Стадия 3. Синтез 3-(бензилокси)-5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)пиазина.

К раствору 3-(бензилокси)-5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)пиазина (1,90 г, 4,86 ммоль, 1 экв.) в толуоле (40 мл) при 25°C добавляли (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту (1,39 г, 7,29 ммоль, 1,5 экв.), раствор Na₂CO₃ в метаноле (2 М, 7,29 мл, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (786,1 мг, 680,4 мкмоль, 0,14 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 3-

(бензилокси)-5-бром-2-(2,3-дихлорфенил) пиразина (600 мг, 1,46 ммоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,35 (s, 1H), 7,54 (dd, $J=6,17$, 3,53 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 7H), 5,43 (s, 2H).

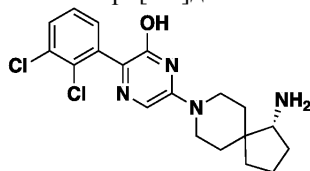
Стадия 4. Синтез трет-бутил-(1-(6-(бензилокси)-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К раствору 3-(бензилокси)-5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)пиразина (90,0 мг, 220 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (705 мг, 329 мкмоль, 1,5 экв.), NaOt-Bu (42,2 мг, 439 мкмоль, 2 экв.), [1-(2-дифенилфосфанил-1-нафтил)-2-нафтил]дифенилфосфан (137 мг, 219 мкмоль, 1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,0 мг, 11,0 мкмоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(1-(6-(бензилокси)-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 184 мкмоль, выход 83,8%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ола.

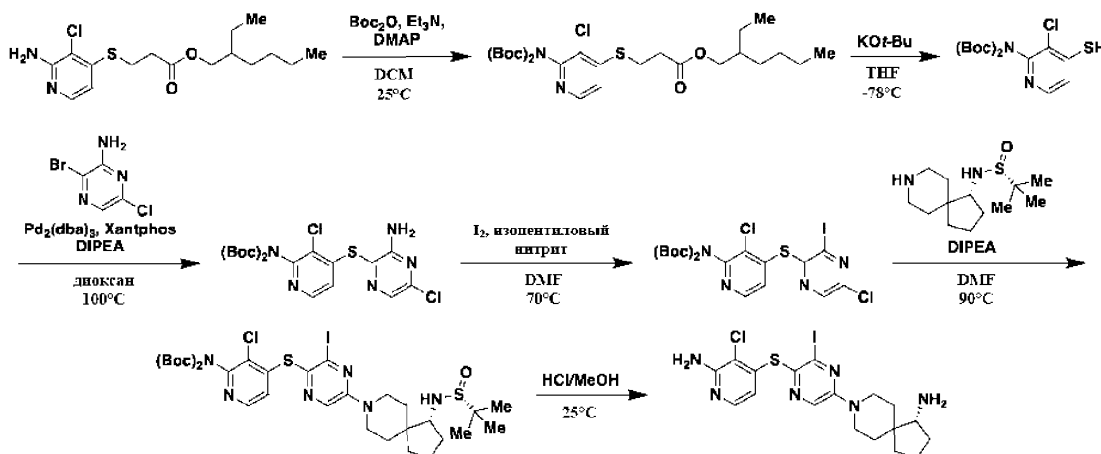
Смесь трет-бутил-(1-(6-(бензилокси)-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 184 мкмоль, 1 экв.) в HCl (2 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ола (23,00 мг, 65,11 мкмоль, выход 35,39%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, $J=7,45$, 1,75 Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 3,83 (br d, $J=14,47$ Гц, 2H), 3,41 (br d, $J=8,77$ Гц, 2H), 1,62 (br s, 4H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 353,09; найденное значение 353,1.

Пример 37. Синтез (R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ола.



(R)-6-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 36, за исключением того, что трет-бутил (4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (br dd, $J=7,61$, 1,87 Гц, 1H), 7,46-7,28 (m, 2H), 4,24-4,04 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,93 (br s, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,85-1,39 (m, 8H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 393,12; найденное значение 392,9.

Пример 38. Синтез (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-6-йодпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез 2-этилгексил-3-[[2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-4-пиперидил]сульфанил]пропаноата.

К четырем параллельным партиям 2-этилгексил-3-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)пропаноата (4×2,8 г, 4×8,2 ммоль, 1 экв.) и Boc_2O (4×9,4 мл, 4×41 ммоль, 5 экв.) в DCM (4×150 мл) при 25°C в инертной атмосфере последовательно добавляли DMAP (4×201 мг, 1,6 ммоль, 0,2 экв.) и Et_3N (4×3,4 мл, 25 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 ч, после чего четыре партии объединяли. Объединенную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хрома-

тографии на силикагеле с получением 2-этилгексил-3-[[2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-4-пиридил]сульфанил]пропаноата (11 г, 25 ммоль, выход 74,7%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_6) δ 8,27-8,26 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,08-7,06 (d, $J=8$ Гц, 1H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,29-3,25 (d, $J=8$ Гц, 1H), 2,77-2,73 (d, $J=8$ Гц, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,40-1,29 (m, 6H), 0,91-0,87 (m, 6H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)карбамата.

К двум параллельным растворам 2-этилгексил-3-[[2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-хлор-4-пиридил]сульфанил]пропаноата (2×5,9 г, 2×13,1 ммоль, 1 экв.) в THF (2×100 мл) при -78°C в инертной атмосфере добавляли KOt-Bu (1 M в THF, 2×2,0 мл, 2×19,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин перед тем, как две партии объединяли. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)карбамата (4,0 г, 15 ммоль, выход 58,3%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез бис-трет-бутил-(4-((3-амино-5-хлорпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата.

К раствору бис-трет-бутил-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)карбамата (4,00 г, 15 ммоль, 1 экв.) и 3-бром-6-хлорпирозин-2-амин (3,20 г, 15,3 ммоль, 1 экв.) в диоксане (100 мл) при 20°C в инертной атмосфере добавляли DIPEA (5,36 мл, 30,6 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени смесь охлаждали до 20°C и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением бис-трет-бутил-(4-((3-амино-5-хлорпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата (2,50 г, 6,44 ммоль, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,16-8,15 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,43-6,42 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпирозин-2-ил)тио)пиридин-2-ил)карбамата.

К четырем параллельным партиям бис-трет-бутил-(4-((3-амино-5-хлорпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата (4×500 мг, 4×1,3 ммоль, 1 экв.) и изопентилнитрита (4×867 мкл, 4×6,4 ммоль, 5 экв.) в DME (4×5 мл) при 25°C одной порцией добавляли I_2 (4×653 мг, 4×2,6 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени четыре партии объединяли и выливали в воду (100 мл). Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (200 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением бис-трет-бутил-(3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпирозин-2-ил)тио)пиридин-2-ил)карбамата (1,2 г, 2,4 ммоль, выход 46,5%) в виде желтого твердого вещества.

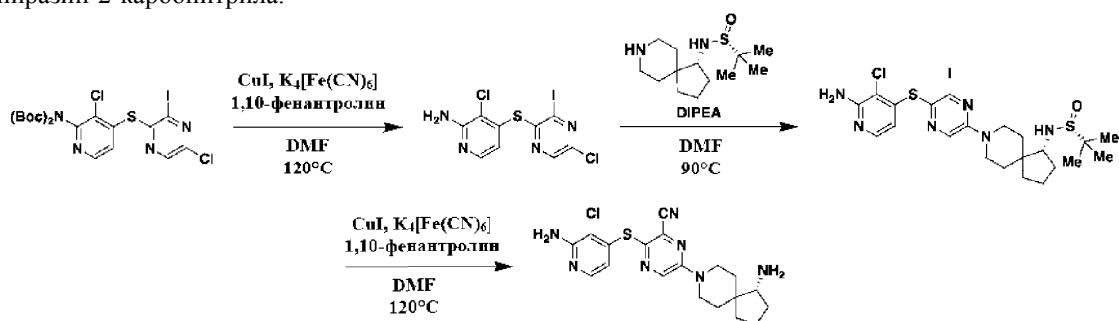
Стадия 5. Синтез бис-трет-бутил-(4-((5-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-йодпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата.

К двум параллельным партиям бис-трет-бутил-(3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпирозин-2-ил)тио)пиридин-2-ил)карбамата (2×25,0 мг, 2×62,6 мкмоль, 1 экв.) и (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида (2×16,1 мг, 2×62,6 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2×2,00 мл) при 25°C в инертной атмосфере добавляли DIPEA (2×109 мкл, 2×626 мкмоль, 10 экв.). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени две партии объединяли и выливали в воду (5 мл). Водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бис-трет-бутил-(4-((5-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-йодпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата (100 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Синтез (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-йодпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин.

К раствору бис-трет-бутил-(4-((5-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-йодпирозин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)карбамата (150 мг, 208 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) при 20°C в инертной атмосфере добавляли HCl/MeOH (4 M, 520 мкл, 10 экв.). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-йодпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (14,0 мг, 27,0 мкмоль, выход 13,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) : δ 8,29 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,31-6,30 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 4H), 2,24-2,23 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 8H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClIN}_6\text{S}$: 517,04; найденное значение 517,1.

Пример 39. Синтез (R)-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперазин-2-карбонитрила.



Стадия 1. Синтез 3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпиперазин-2-ил)тио)пиридин-2-амин.

К раствору трет-бутил-(3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпиперазин-2-ил)тио)пиридин-2-ил)карбамата (1,10 г, 2,20 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) в инертной атмосфере последовательно добавляли CuI (83,8 мг, 440 мкмоль, 0,2 экв.), 1,10-фенантролин (79,2 мг, 440 мкмоль, 0,2 экв.) и $K_4[Fe(CN)_6]$ (1,62 г, 4,40 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени остаток выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпиперазин-2-ил)тио)пиридин-2-амин (230 мг, 576 мкмоль, выход 26%).

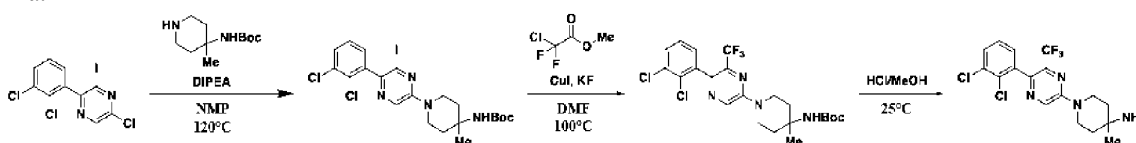
Стадия 2. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-йодпиперазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

К двум параллельным партиям бис-трет-бутил-(3-хлор-4-((5-хлор-3-йодпиперазин-2-ил)тио)пиридин-2-ил)карбамата (2×25,0 мг, 2×62,6 мкмоль, 1 экв.) и (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида (2×16,1 мг, 2×62,6 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2×2,00 мл) при 25°C в инертной атмосфере добавляли DIPEA (2×109 мкл, 2×626 мкмоль, 10 экв.). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени две партии объединяли и выливали в воду (5 мл). Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-йодпиперазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3. Синтез (R)-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперазин-2-карбонитрила.

К раствору (R)-N-((R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-йодпиперазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 161 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) в инертной атмосфере последовательно добавляли CuI (6,13 мг, 32,2 мкмоль, 0,2 экв.), 1,10-фенантролин (5,80 мг, 32,2 мкмоль, 0,2 экв.) и $K_4[Fe(CN)_6]$ (118 мг, 322 мкмоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени остаток выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (5 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиперазин-2-карбонитрила (4,00 мг, 9,62 мкмоль, выход 5,97%). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ 8,52 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,00-6,01 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 3H), 3,19-3,23 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,58-1,90 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ расч. для $C_{19}H_{22}ClN_7S$: 416,13; найденное значение 416,1.

Пример 40. Синтез 1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиперазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиперазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К раствору 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-йодпиперазина (500 мг, 1,3 ммоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) последовательно добавляли трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (418 мг, 2 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (5 мл, 29 ммоль, 22 экв.). Затем смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким

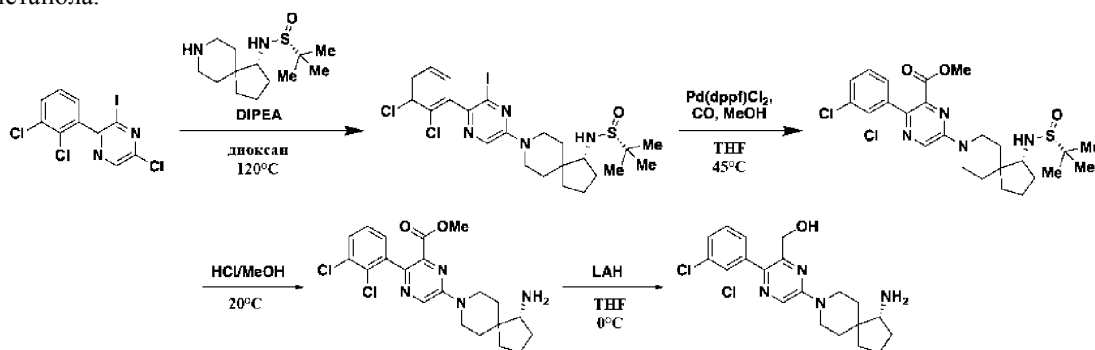
образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (500 мг, 888 мкмоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,07 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (350 мг, 621 мкмоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) при 20°C добавляли метил-2-хлор-2,2-дифторацетат (898 мг, 6,2 ммоль, 10 экв.), CuI (118 мг, 621 мкмоль, 1 экв.) и KF (36 мг, 621 мкмоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 10 ч. Затем смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (10 мг, 18 мкмоль, выход 2,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез 1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин. Раствор трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (10 мг, 20 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин (7,8 мг, 17,3 мкмоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. 1-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,50 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассч. для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$: 405,08; найденное значение 405,0.

Пример 41. Синтез (R)-(6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

Смесь 5-хлор-2-(2,3-дихлорфенил)-3-йодпиазина (1,5 г, 3,8 ммоль, 1 экв.), (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида (1,3 г, 5 ммоль, 1,3 экв.) в DIPEA (3 мл) и диоксане (3 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 4 ч. По истечении этого времени смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,8 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез метил-6-((R)-1-((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-карбоксилата.

К раствору (R)-N-((R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (850 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и THF (15 мл) при 20°C последовательно добавляли Pd(dppf)Cl₂ (102,4 мг, 139,9 мкмоль, 0,1 экв.) и Et₃N (582 мкл, 4,2 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь помещали в атмосферу монооксида углерода (35 фунтов/кв. дюйм), нагревали до 45°C и перемешивали в течение 4 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением метил-3-(2,3-дихлорфенил)-6-((R)-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиазин-2-карбоксилата (600 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез метил-(R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-карбоксилата.

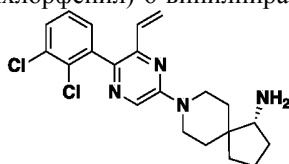
Смесь метил-3-(2,3-дихлорфенил)-6-((R)-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиазин-2-карбоксилата (40 мг, 74 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. По истечении этого времени смесь концентрировали при понижен-

ном давлении и полученный в результате неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением метил-(R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбоксилата (5,8 мг, 12 мкмоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,93-1,57 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: 435,13; найденное значение: 435.

Стадия 4. Синтез (R)-(6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)метанола.

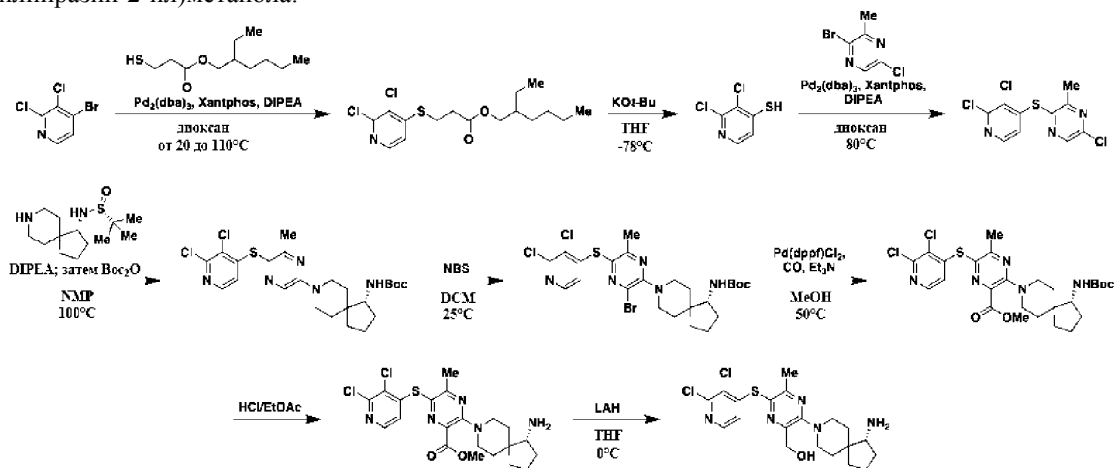
К раствору метил-(R)-6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбоксилата (80 мг, 184 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) при 0°C добавляли ЛАН (20,9 мг, 551,2 мкмоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч перед тем, как реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-(6-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)метанола (10 мг, 22 мкмоль, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,38 (d, $J=7,94$ Гц, 1H), 7,31 (m, $J=7,94$ Гц, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,23 (m, $J=5,51$ Гц, 1H), 1,92-1,53 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: 407,13; найденное значение: 407,2.

Пример 42. Синтез (R)-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-винилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



(R)-8-(5-(2,3-Дихлорфенил)-6-винилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 14, за исключением того, что 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-йодпиразин был заменен на метил-6-((R)-1-((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбоксилат. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,41-6,28 (m, 2H), 5,42-5,39 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 1,92-1,44 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4$: 403,14; найденное значение: 403,1.

Пример 43. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез 2-этилгексил-3-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору 2,3-дихлор-4-йодпиридина (50 г, 183 ммоль, 1 экв.) в диоксане (500 мл) добавляли 2-этилгексил-3-сульфанилпропаноат (52 г, 237 ммоль, 1,3 экв.), Xantphos (11 г, 18 ммоль, 0,1 экв.), DIPEA (71 г, 547 ммоль, 96 мл, 3 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,4 г, 9,1 ммоль, 0,05 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 2-этилгексил-3-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (42 г, 11 ммоль, выход 63%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,15 (d, $J=5,26$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=5,26$ Гц, 1H), 4,05 (d, $J=5,70$ Гц, 2H), 3,25 (t, $J=7,45$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J=7,45$ Гц, 2H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,42-1,26 (m, 8H), 0,88 (t, $J=7,45$ Гц, 6H).

Стадия 2. Синтез 2,3-дихлорпиридин-4-тиола.

К раствору 2-этилгексил-3-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (6,0 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в

THF (60 мл) при -78°C в инертной атмосфере добавляли KOt-Bu (1 М в THF, 32 мл, 32 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до 25°C и добавляли этилацетат (20 мл) и 5% K_2CO_3 (40 мл). Полученный в результате водный слой затем экстрагировали этилацетатом (10 мл). Водную фазу затем регулировали до pH 3 с помощью водной HCl (2 М), экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. К данному фильтрату добавляли диоксан (100 мл) и полученный в результате раствор концентрировали при пониженном давлении с получением раствора 2,3-дихлорпиридин-4-тиола (1,3 г, неочищенный) в диоксане (40 мл), который применяли в последующих реакциях без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 5-хлор-2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метилпиразина.

К раствору 2-бром-5-хлор-3-метилпиразина (1,0 г, 4,8 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли DIPEA (1,7 мл, 9,6 ммоль, 2 экв.), 2,3-дихлорпиридин-4-тиола (1,3 г, 7,2 ммоль, 1,5 экв.), Xantphos (279 мг, 482 мкмоль, 0,1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (353 мг, 385 мкмоль, 0,08 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 5-хлор-2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метилпиразина (730 мг, 2,5 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору 5-хлор-2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метилпиразина (730 мг, 2,4 ммоль, 1 экв.) в DIPEA (6 мл) добавляли (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид (738 мг, 2,8 ммоль, 1,2 экв.) и NMP (3 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 130°C под воздействием микроволнового излучения и перемешивали в течение 2 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до 25°C и Woc_2O (1,3 мл, 5,6 ммоль, 2 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (535 мг, 1,0 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (535 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли NBS (363 мг, 2,0 ммоль, 2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин перед тем, как реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (360 мг, 596 мкмоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6. Синтез (R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (360 мг, 596 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Et_3N (165 мкл, 1,2 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (44 мг, 60 мкмоль, 0,1 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм). По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (200 мг, 343 мкмоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

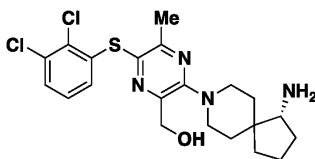
Стадия 7. Синтез (R)-метил-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

Смесь (R)-метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (100 мг, 171 мкмоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (4 М, 1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли с помощью MeOH (3 мл) и регулировали до pH 7 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Водный раствор затем экстрагировали этилацетатом (3×3 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (R)-метил-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (120 мг, 249 мкмоль, выход 72%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 4 82,11; найденное значение 4 82,1.

Стадия 8. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.

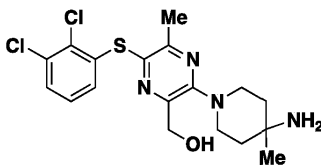
К раствору (R)-метил-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (60 мг, 124 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,0 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляли ЛАН (14 мг, 373 мкмоль, 3 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили посредством добавления MeOH (5 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола (13 мг, 28 мкмоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67-8,42 (m, 1H), 7,99 (d, J=5,26 Гц, 1H), 6, 65 (d, J=5,26 Гц, 1H), 6, 65 (d, . LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₀H₂₅Cl₂N₅OS: 454,12; найденное значение 454,1.

Пример 44. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



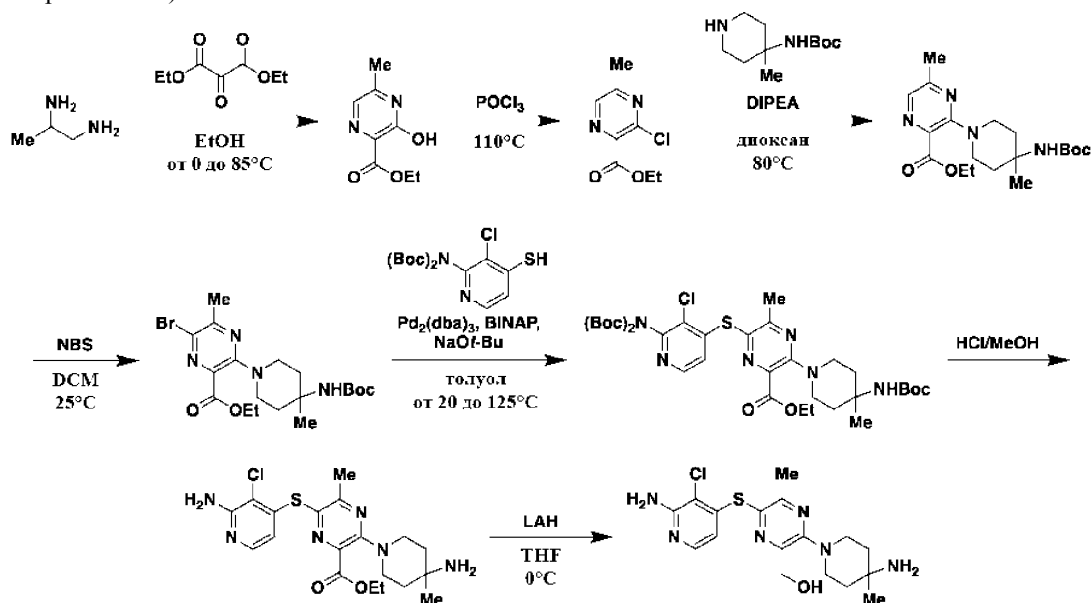
(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 43, за исключением того, что 2,3-дихлорпиридин-4-тиол был заменен на 2, 3-дихлорбензотиол. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,42 (dd, J=8,00, 1,40 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,06 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=7,94, 1,46 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,25 (t, J=6,84 Гц, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 8H), 1,56 (br t, J=11,79 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₁H₂₆Cl₂N₄OS: 453,12; найденное значение: 453,1.

Пример 45. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



(3-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 43, за исключением того, что 2,3-дихлорпиридин-4-тиол и (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид были заменены на 2,3-дихлорбензотиол и трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат соответственно. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,06, 1,34 Гц, 1H), 7,19 (t, J=8,00 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=7,94, 1,34 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (dt, J=13,93, 4,15 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,49 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₁₈H₂₂Cl₂N₄OS: 413,09; найденное значение: 413,1.

Пример 46. Синтез (6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез этил-3-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

Диэтил-2-оксипропандиоат (221,2 мл, 1,4 моль, 1 экв.) по каплям добавляли к суспензии пропан-1,2-диамина (122,6 мл, 1,4 моль, 1 экв.) в EtOH (1 л) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную в результате молочно-белую суспензию нагревали до 85°C и перемешивали в течение 20 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением этил-3-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксилата (47 г, 257,9 ммоль, выход 17,9%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез этил-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

Смесь этил-3-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксилата (5,00 г, 27,45 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (50 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч. По истечении этого времени реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (150 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл) и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением этил-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата (1,10 г, 5,48 ммоль, выход 19,96%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

К раствору этил-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата (3,00 г, 14 ммоль, 1 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (4,81 г, 22,4 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (13 мл, 74,7 ммоль, 5 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и полученную в результате водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (4,50 г, 11,8 ммоль, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез этил-6-бром-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

К четырем параллельным партиям этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (4×1,05 г, 4×2,77 ммоль, 1 экв.) в DCM (4×10 мл) добавляли NBS (4×739 мг, 4×4,16 ммоль, 1,5 экв.) и полученные в результате реакционные смеси перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Четыре партии объединяли и полученную в результате смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (50 мл) при 25°C. Затем водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (3,80 г, 8,31 ммоль, выход 75%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Синтез этил-6-((2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

Этил-6-((2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилат синтезировали посредством способа, подобного способу для 3-хлор-4-((5-хлор-3-метилпиазин-2-ил)тио)пиридин-2-амина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04-8,02 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 3H).

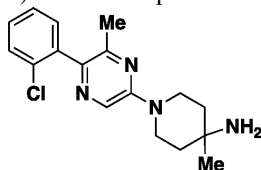
Стадия 6. Синтез этил-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилат синтезировали посредством способа, подобного способу для (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. Для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: 437,14; найденное значение 437,1.

Стадия 7. Синтез 6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.

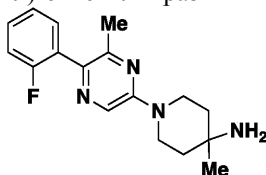
К смеси этил-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (1,70 г, 3,89 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) при 0°C в инертной атмосфере порциями добавляли ЛАН (369 мг, 9,73 ммоль, 2,5 экв.). Затем смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 12 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили посредством добавления воды (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-метилпиазин-2-ил) метанола (200 мг, 506 мкмоль, выход 13%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 4H), 1,48 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{OS}$: 395,13; найденное значение 395,3.

Пример 47. Синтез 1-(5-(2-хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



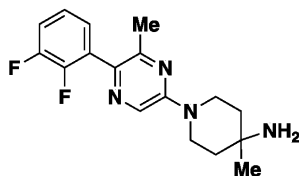
1-(5-(2-Хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2-хлорфенил)бороновую кислоту. 1-(5-(2-Хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (s, 1H, HCOOH), 8,22 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,99 (dt, $J=13,8$, 5,2 Гц, 2H), 3,44 (ddd, $J=13,2$, 8,6, 4,1 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,72 (dt, $J=11,0$, 5,1 Гц, 4H), 1,34 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$: 317,15; найденное значение 317,53.

Пример 48. Синтез 1-(5-(2-фторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



1-(5-(2-Фторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 24, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2-фторфенил)бороновую кислоту. 1-(5-(2-Фторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (s, 1H, HCOOH), 8,22 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,99 (dt, $J=13,8$, 5,2 Гц, 2H), 3,44 (ddd, $J=13,2$, 8,6, 4,1 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,72 (dt, $J=11,0$, 5,1 Гц, 4H), 1,34 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4$: 301,18; найденное значение 301,47.

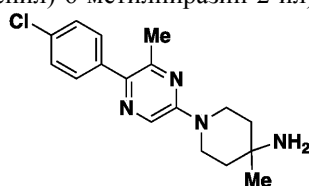
Пример 49. Синтез 1-(5-(2,3-дифторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



1-(5-(2,3-Дифторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.

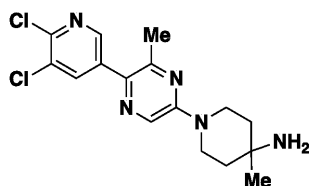
1-(5-(2,3-Дифторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2,3-дифторфенил)бороновую кислоту. 1-(5-(2,3-Дифторфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (dtd, $J=10,0, 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,35-7,2 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,48 (dt, $J=13,2, 6,3$ Гц, 2H), 2,25 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 1,68 (t, $J=5,8$ Гц, 4H), 1,32 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4$: 319,17; найденное значение 319,46.

Пример 50. Синтез 1-(5-(4-хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



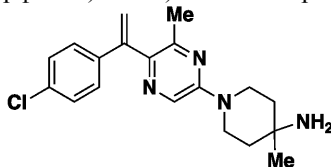
1-(5-(4-Хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 24, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (4-хлорфенил)бороновую кислоту. 1-(5-(4-Хлорфенил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H, HCOOH), 7,58 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,25 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$: 317,15; найденное значение 317,46.

Пример 51. Синтез 1-(5-(5,6-дихлорпиридин-3-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



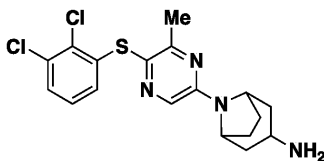
1-(5-(5,6-Дихлорпиридин-3-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 24, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (5,6-дихлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту. 1-(5-(5,6-Дихлорпиридин-3-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,30-8,28 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,58 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,46 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 1,62 (d, $J=5,6$ Гц, 4H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 352,10; найденное значение 352,39.

Пример 52. Синтез 1-(5-(1-(4-хлорфенил)винил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



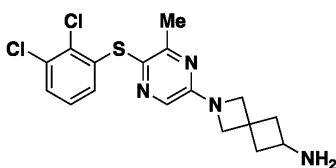
1-(5-(1-(4-Хлорфенил)винил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 24, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (1-(4-хлорфенил)винил)бороновую кислоту. 1-(5-(1-(4-Хлорфенил)винил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 5,88 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,69 (dt, $J=12,3, 5,9$ Гц, 2H), 3,60 (dt, $J=12,7, 5,5$ Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,54 (t, $J=5,8$ Гц, 4H), 1,18 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$: 343,16; найденное значение 343,51.

Пример 53. Синтез 8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин.



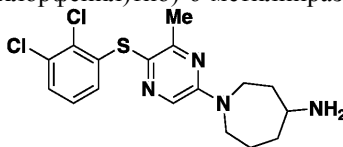
8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат. 8-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (t, $J=11,2$, 5,6 Гц, 1H), 2,40 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 1,98 (dd, $J=8,2$, 4,2 Гц, 2H), 1,80 (d, $J=1,3$ Гц, 4H), 1,58-1,50 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 395,08; найденное значение 395,4.

Пример 54. Синтез 2-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин.



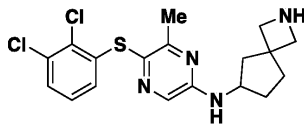
2-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамат. 2-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H, HCOOH), 7,92 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,43 (dt, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,53 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,37 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 381,06; найденное значение 381,41.

Пример 55. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)азепан-4-амин.



1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)азепан-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутилазепан-4-илкарбамат. 1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)азепан-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,24 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,66 (q, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,52 (ddd, $J=14,6$, 9,7, 3,3 Гц, 1H), 3,07 (td, $J=9,8$, 8,5, 5,1 Гц, 1H), 2,39 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 383,08; найденное значение 383,33.

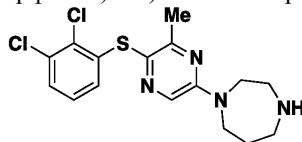
Пример 56. Синтез N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.4]октан-6-амин.



N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.4]октан-6-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-6-амино-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат.

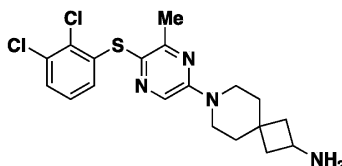
N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.4]октан-6-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,23 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 4,14 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,80-3,64 (m, 4H), 2,36 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 2,30 (dd, $J=13,4$, 7,4 Гц, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 395,08; найденное значение 395,4.

Пример 57. Синтез 1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-1,4-дiazепана.



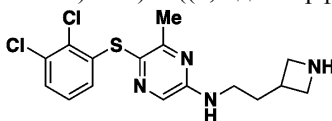
1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-1,4-дiazепан синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. 1-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-1,4-дiazепан выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,2 (td, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,2 (td, $J=12,2, 5,5$ Гц, 4H), 2,99 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,82 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,38 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,85 (d, $J=1,9$ Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 369,06; найденное значение 369,34.

Пример 58. Синтез 7-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амина.



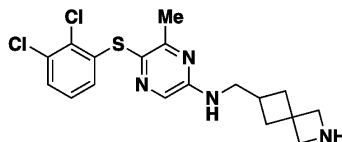
7-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамат. 7-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,66-3,49 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,75 (dd, $J=11,5, 8,7$ Гц, 2H), 1,59 (dt, $J=14,2, 5,6$ Гц, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 409,09; найденное значение 409,46.

Пример 59. Синтез N-(2-(азетидин-3-ил)этил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амина.



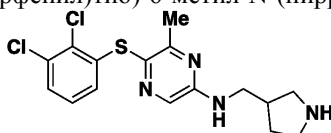
N-(2-(Азетидин-3-ил)этил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-3-(2-аминоэтил)азетидин-1-карбоксилат. N-(2-(Азетидин-3-ил)этил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=8,1, 1,4$ Гц, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,25 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,80 (p, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,36 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,85 (q, $J=7,1$ Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 369,06; найденное значение 369,34.

Пример 60. Синтез N-((2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амина.



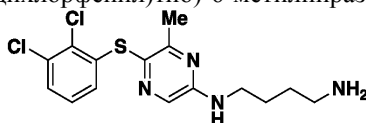
N-((2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-6-(аминометил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. N-((2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,13 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 9,83 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 9,72 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 9,51 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,93 (dd, $J=8,1, 1,4$ Гц, 1H), 6,05 (d, $J=29,9$ Гц, 4H), 5,59-5,54 (m, 2H), 4,64 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,20 (dd, $J=12,3, 7,2$ Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 395,08; найденное значение 395,4.

Пример 61. Синтез 5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пирролидин-3-илметил)пиразин-2-амин.



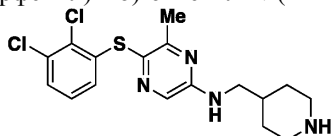
5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пирролидин-3-илметил)пиразин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат. 5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пирролидин-3-илметил) пиразин-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 2H), 3,02 (q, $J=9,3$, 8,7 Гц, 1H), 2,81 (dd, $J=11,3$, 7,0 Гц, 1H), 2,36 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,99 (td, $J=12,9$, 7,4 Гц, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 369,06; найденное значение 369,34.

Пример 62. Синтез N^1 -(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)бутан-1,4-диамина.



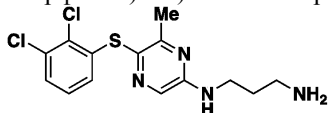
N^1 -(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)бутан-1,4-диамин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(4-аминобутил)карбамат. N^1 -(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)бутан-1,4-диамин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,75 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,36 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,58 (p, $J=4,1$, 3,4 Гц, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 357,06; найденное значение 357,43.

Пример 63. Синтез 5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперидин-4-илметил)пиразин-2-амин.



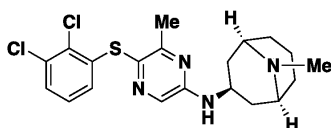
5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперидин-4-илметил)пиразин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат. 5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперидин-4-илметил) пиразин-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,20 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,10 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,35 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,75 (d, $J=12,9$ Гц, 3H), 1,22 (q, $J=12,7$ Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 383,08; найденное значение 383,41.

Пример 64. Синтез N^1 -(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пропан-1,3-диамина.



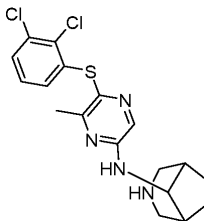
N^1 -(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат. N^1 -(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,86 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (dd, $J=8,1$, 1,4 Гц, 1H), 3,36 (q, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,81 (dd, $J=8,2$, 6,4 Гц, 2H), 2,37 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,80 (p, $J=1,0$ Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$: 343,05; найденное значение 343,37.

Пример 65. Синтез (1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амина.



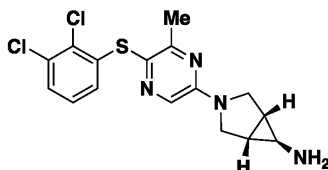
Синтез (1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на (1R,3R,5S)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амин. При синтезе (1R,3R,5S)-N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 3,00 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (d, J=0,6 Гц, 3H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 3H), 1,46 (d, J=11,3 Гц, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,93 (d, J=11,9 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₀H₂₄Cl₂N₄S: 423,11; найденное значение 423,45.

Пример 66. Синтез N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин.



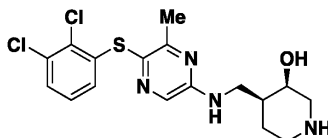
N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат. N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,13 (d, J=12,7 Гц, 2H), 2,56 (d, J=14,3 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,85-1,71 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₈H₂₀Cl₂N₄S: 395,08; найденное значение 395,4.

Пример 67. Синтез (1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин.



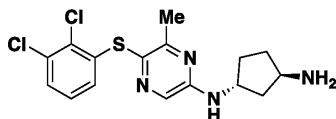
(1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на экзо-6-(вос-амино)-3-азабицикло[3.1.0]гексан. (1R,5S,6S)-3-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H, HCOOH), 7,85 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 3,67 (d, J=10,9 Гц, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 2,37 (d, J=0,5 Гц, 3H), 2,06 (t, J=2,2 Гц, 1H), 1,73-1,66 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₆H₁₆Cl₂N₄S: 367,05; найденное значение 367,35.

Пример 68. Синтез (3R,4S)-4-(((5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)амино)метил)пиперидин-3-ола.



(3R,4S)-4-(((5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(3R,4S)-4-(аминометил)-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат. (3R,4S)-4-(((5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)амино)метил)пиперидин-3-ол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,34-3,19 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,84 (dd, J=12,9, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (td, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 2,36 (d, J=0,6 Гц, 3H), 1,84 (dt, J=11,8, 4,4 Гц, 1H), 1,58 (dtd, J=37,2, 13,3, 3,8 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₇H₂₀Cl₂N₄OS: 399,07; найденное значение 399,39.

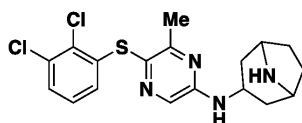
Пример 69. Синтез (1R,3R)-N¹-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина.



(1R,3R)-N¹-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамат.

(1R,3R)-N¹-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 4,35 (h, J=6,6 Гц, 1H), 3,59 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,85 (ddd, J=13,6, 7,7, 5,8 Гц, 1H), 1,53 (td, J=13,7, 7,0 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₆H₁₈Cl₂N₄S: 369,06; найденное значение 369,34.

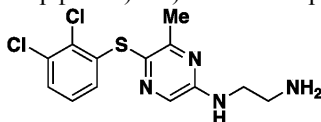
Пример 70. Синтез N-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина.



N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

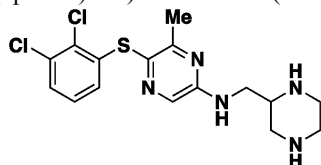
N-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J=8,0, 3,2, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (td, J=8,0, 2,9 Гц, 1H), 6,66 (ddd, J=15,0, 8,1, 1,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,36 (d, J=3,6 Гц, 3H), 2,18 (t, J=10,7 Гц, 2H), 2,01-1,76 (m, 6H), 1,60 (t, J=12,2 Гц, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₈H₂₀Cl₂N₄S: 395,08; найденное значение 395,4.

Пример 71. Синтез N¹-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)этан-1,2-диамина.



N¹-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)этан-1,2-диамин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на трет-бутил-(2-аминоэтил)карбамат. N¹-(5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)этан-1,2-диамин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 3,46 (q, J=6,0 Гц, 2H), 2,91 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,37 (d, J=0,6 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₃H₁₄Cl₂N₄S: 329,03; найденное значение 329,3.

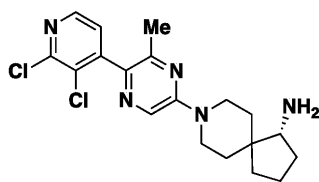
Пример 72. Синтез 5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперазин-2-илметил)пиазин-2-амина.



5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперазин-2-илметил)пиазин-2-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 1, за исключением того, что 2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид был заменен на ди-трет-бутил-2-(аминометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

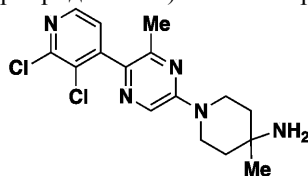
5-((2,3-Дихлорфенил)тио)-6-метил-N-(пиперазин-2-илметил)пиазин-2-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 3,32 (td, J=6,1, 2,0 Гц, 2H), 3,11-2,90 (m, 4H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₆H₁₉Cl₂N₅S: 384,07; найденное значение 384,37.

Пример 73. Синтез (R)-8-(5-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



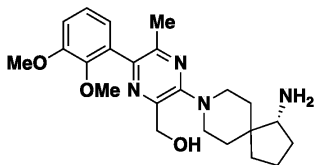
(R)-8-(5-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 23, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновую кислоту. (R)-8-(5-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,89 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,17 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,93 (dt, $J=12,9$, 6,6 Гц, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,73-1,41 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,10 (s, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 392,13; найденное значение 392,44.

Пример 74. Синтез 1-(5-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.



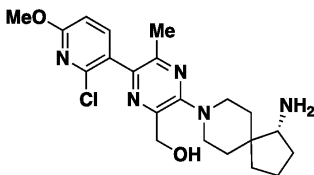
1-(5-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 24, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновую кислоту. 1-(5-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,95 (ddd, $J=13,7$, 6,2, 4,3 Гц, 2H), 3,52 (ddd, $J=13,0$, 8,2, 4,2 Гц, 2H), 2,18 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 1,69 (qt, $J=12,9$, 6,4 Гц, 4H), 1,31 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 352,10; найденное значение 352,39.

Пример 75. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-диметоксифенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-диметоксифенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 29, примере 30 и примере 32, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2,3-диметоксифенил)бороновую кислоту. (R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-диметоксифенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,19 (dd, $J=8,2$, 7,5 Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=8,3$, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (dd, $J=7,5$, 1,7 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,13 (tdd, $J=12,0$, 2,9, 1,6 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 5H), 1,72 (dt, $J=12,7$, 6,5 Гц, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$: 413,25; найденное значение 413,60.

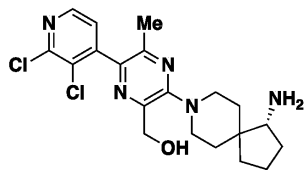
Пример 76. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 29, примере 30 и примере 32, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту. (R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,69

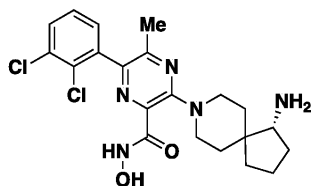
(s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (dd, J=26,0, 13,2 Гц, 2H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,89 (ddq, J=17,3, 9,0, 4,5 Гц, 3H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,54 (dd, J=24,8, 13,0 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₁H₂₈ClN₅O₂: 418,19; найденное значение 418,56.

Пример 77. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



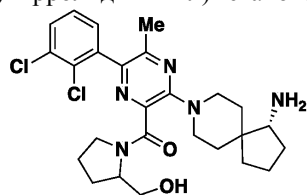
(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 29, примере 30 и примере 32, за исключением того, что (2,3-дихлорфенил)бороновая кислота была заменена на (2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновую кислоту. (R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,78 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,23 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 7H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,20 (s, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₀H₂₅Cl₂N₅O: 422,14; найденное значение 422,41.

Пример 78. Синтез (R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-N-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксамид.



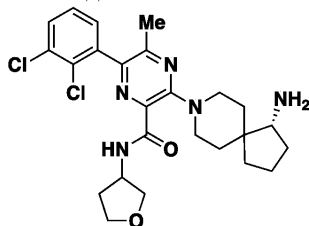
(R)-3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-N-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксамид синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 30, за исключением того, что ацетат аммония был заменен на гидроксиламин. (R)-3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-N-гидрокси-5-метилпиазин-2-карбоксамид выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,91 (t, J=6,9 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,73-1,41 (m, 5H), 1,31 (dd, J=36,2, 13,3 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₁H₂₅Cl₂N₅O₂: 450,14; найденное значение 450,53.

Пример 79. Синтез (3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанола.



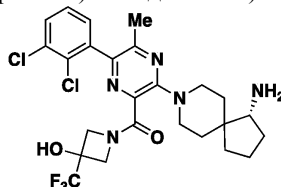
(3-((R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 30, за исключением того, что ацетат аммония был заменен на пирролидин-2-илметанол. (3-((R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,72 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (td, J=1,8, 3,8 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,88 (dd, J=26,8, 13,4 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=10,3, 3,7 Гц, 1H), 3,44-3,32 (m, 3H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,87 (q, J=6,6 Гц, 1H), 2,18 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,92 (dq, J=13,5, 5,5, 4,7 Гц, 5H), 1,77 (dt, J=12,7, 8,6 Гц, 2H), 1,71-1,52 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,30 (dd, J=32,6, 13,2 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₆H₃₃Cl₂N₅O₂: 518,20; найденное значение 518,55.

Пример 80. Синтез 3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамида.



3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамида синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 30, за исключением того, что ацетат аммония был заменен на тетрагидрофуран-3-ол. 3-((R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-карбоксамида выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,95 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 10,66 (s, 1H), 10,01 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 9,76 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 9,72 (dd, $J=7,6$, 1,7 Гц, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 6,21-6,03 (m, 5H), 5,97 (td, $J=8,1$, 5,8 Гц, 1H), 5,84 (ddd, $J=8,9$, 4,2, 1,7 Гц, 1H), 5,39 (t, $J=12,7$ Гц, 2H), 5,17 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,41 (dq, $J=12,6$, 7,7 Гц, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 4,01-3,66 (m, 4H), 3,59 (dd, $J=32,2$, 13,4 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 504,19; найденное значение 504,56.

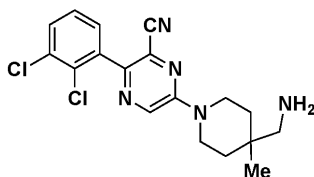
Пример 81. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)(3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метанона.



(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)(3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метанон синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 30, за исключением того, что ацетат аммония был заменен на 3-(трифторметил)азетидин-3-ол.

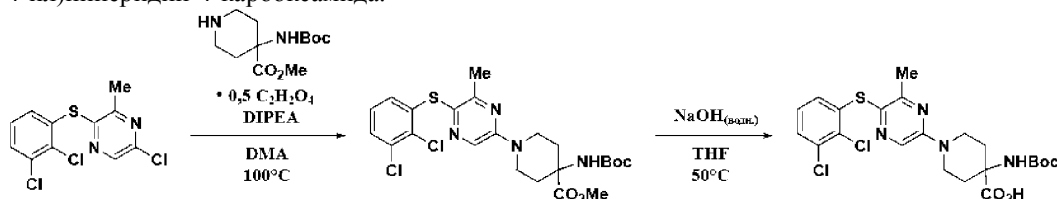
(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)(3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метанон выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=7,3$, 2,3 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 4,34 (dd, $J=10,6$, 6,0 Гц, 1H), 4,27 (dt, $J=11,2$, 1,3 Гц, 1H), 4,23 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,82 (dt, $J=47,5$, 15,2 Гц, 2H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,91 (t, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (dt, $J=16,6$, 6,7 Гц, 1H), 1,83-1,40 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 558,16; найденное значение 558,51.

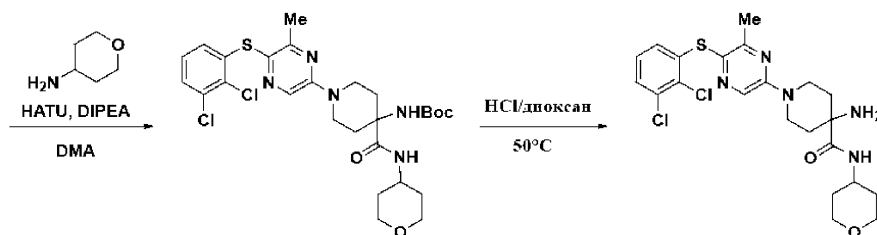
Пример 82. Синтез 6-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрила.



6-(4-(Аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-карбонитрил синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 26, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на гидрохлорид трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)метилкарбамата. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,37 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=7,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,77-1,55 (m, 4H), 1,27 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$: 376,10; найденное значение 376,38.

Пример 83. Синтез 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида.





Стадия 1. Синтез метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата.

Во флакон загружали 5-хлор-2-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-метилпиразин (450 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), гемиоксалат метилового сложного эфира 4-N-Вос-аминопиперидин-4-карбоновой кислоты (667 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв.), диизопропилэтиламин (894 мкл, 5,14 ммоль, 3,5 экв.), DMA (7,35 мл) и магнитную мешалку с получением неоднородной смеси. Флакон помещали в нагревательный блок при 100°C и перемешивали в течение 16 ч, после чего охлажденную реакционную смесь выливали в этилацетат (15 мл) и воду (15 мл). Отделенную органическую фазу промывали водой (1×15 мл) и объединенные водные фазы повторно экстрагировали этилацетатом (1×10 мл). Объединенные органические части последовательно промывали лимонной кислотой (0,2 н., 3×20 мл), водой (1×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Промытый органический раствор высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (739 мг, 95%) в виде желтой пены, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]$ расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 527,12; найденное значение 527,35.

Стадия 2. Синтез 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

К раствору метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (737 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (7,2 мл) добавляли гидроксид натрия (2 н., 2,08 мл, 4,17 ммоль, 3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа перед тем, как ее нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3,5 ч. По истечении этого времени pH реакционной смеси осторожно регулировали до pH 4 посредством добавления по каплям 1 н. HCl и затем добавляли воду (25 мл) и этилацетат (25 мл). Слои разделяли и водную фазу последовательно экстрагировали этилацетатом (2×15 мл) и дихлорметаном (2×15 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (600 мг, 84%) в виде светло-бежевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 513,11; найденное значение 513,44.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)пиперидин-4-ил)карбамата.

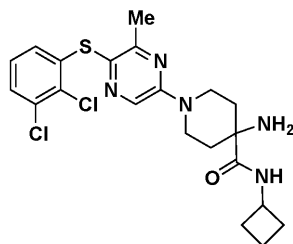
Во флакон загружали тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (14,4 мг, 0,1427 ммоль, 1,2 экв.), 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (61,1 мг, 0,1190 ммоль, 1,0 экв.), диизопропилэтиламин (45,5 мкл, 0,2618 ммоль, 2,2 экв.), DMA (1,19 мл) и магнитную мешалку. К данному раствору добавляли HATU (54,2 мг, 0,1427 ммоль, 1,2 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и этилацетатом (15 мл). Слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали с помощью 0,2 н. HCl (3×10 мл), воды (1×10 мл) и солевого раствора (3×10 мл). Промытый раствор затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)пиперидин-4-ил)карбамата (63 мг, 88%) в виде прозрачной пленки, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]$ расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 596,18; найденное значение 596,55.

Стадия 4. Синтез 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

К раствору трет-бутил-(1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)пиперидин-4-ил)карбамата (63 мг, 0,1056 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл). Полученный в результате раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбоксамида (20 мг, 38%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=13,4, 4,0$ Гц, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 4H), 2,39 (s,

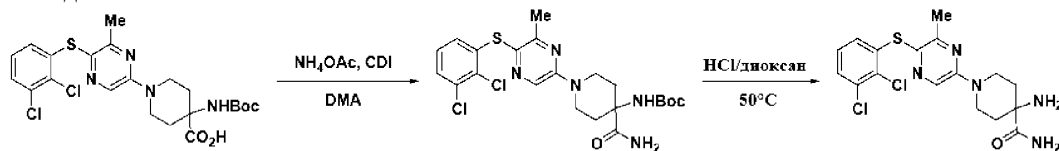
3H), 1,93 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_2S$: 496,13; найденное значение 496,56.

Пример 84. Синтез 4-амино-N-циклобутил-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида.



4-Амино-N-циклобутил-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 83, за исключением того, что тетрагидро-2H-пиран-4-амин был заменен на гидрохлорид циклобутанамина. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (t, J=13,4 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{21}H_{25}Cl_2N_5OS$: 466,12; найденное значение 466,52.

Пример 85. Синтез 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида.



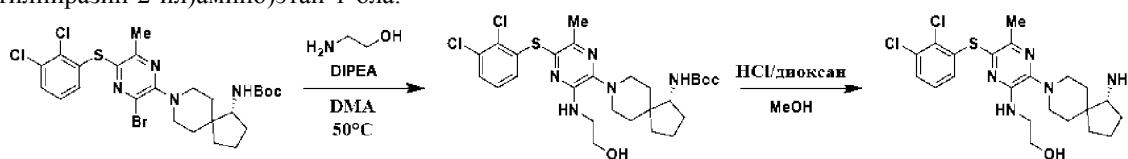
Стадия 1. Синтез трет-бутил-(4-карбамоил-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата.

Во флакон загружали 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (100 мг, 0,1947 ммоль, 1 экв.), DMA (1,94 мл) и магнитную мешалку. Полученный в результате раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (47,3 мг, 0,2920 ммоль, 1,5 экв.). Через 30 мин добавляли ацетат аммония (75,0 мг, 0,9735 ммоль, 5 экв.) и обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество CDI (31 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.) и ацетат аммония (38 мг, 0,4930 ммоль, 2,5 экв.) через 3,5 ч. Через 72 ч реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и этилацетатом (15 мл). Слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали с помощью 0,2 н. HCl (3×10 мл), воды (1×10 мл), насыщ. $NaHCO_3$ (1×10 мл) и солевого раствора (1×10 мл). Затем промытый органический раствор высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(4-карбамоил-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (51 мг, 51%) в виде белого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_3S$: 512,12; найденное значение 512,40.

Стадия 2. Синтез 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида.

К раствору трет-бутил-(4-карбамоил-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (51 мг, 0,09952 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл). Полученный в результате раствор затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4-амино-1-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамида (26 мг, 64%) в виде его формиатной соли. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,25 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,92 (ddd, J=13,4, 11,6, 4,4 Гц, 2H), 1,45 (d, J=13,5 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для $C_{17}H_{19}Cl_2N_5OS$: 412,07; найденное значение 412,42.

Пример 86. Синтез (R)-2-((3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)амино)этан-1-ола.



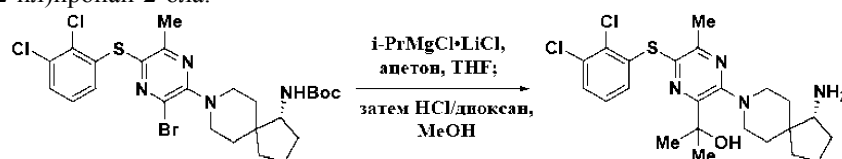
Стадия 1. Синтез трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((2-гидроксиэтил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(R)-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (50 мг, 0,08299 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилацетамиде (2 мл) при 20°C в инертной атмосфере добавляли DIPEA (13,7 мкл, 0,08299 ммоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь затем нагревали до 120°C и перемешивали в течение 12 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((2-гидроксиэтил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (40 мг, 0,0687 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₇H₃₇Cl₂N₅O₃S: 582,20; найденное значение 582,63.

Стадия 2. Синтез (R)-2-((3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)амино)этан-1-ола.

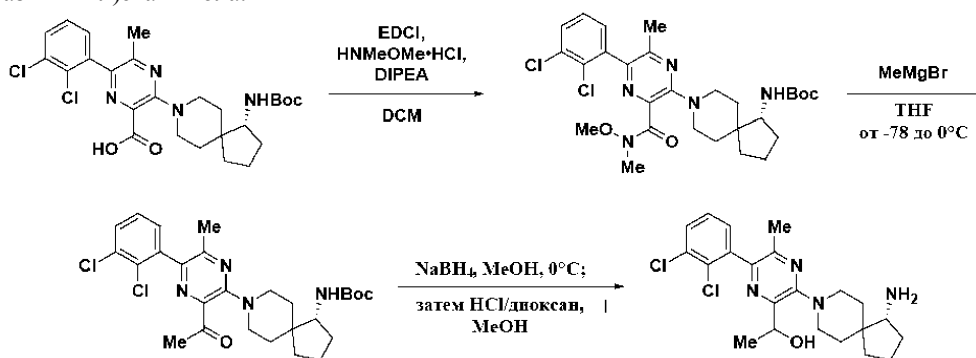
К раствору трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-((2-гидроксиэтил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (40 мг, 0,0687 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 1 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-2-((3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)амино)этан-1-ола (3,0 мг, выход 7,5%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,56 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,45 (tdd, J=12,0, 2,9, 1,6 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 5H), 1,72 (dt, J=12,7, 6,5 Гц, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₂H₂₉Cl₂N₅OS: 482,15; найденное значение 482,53.

Пример 87. Синтез (R)-2-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)пропан-2-ола.



Раствор трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (22 мг, 36,5 мкмоль, 1 экв.) растворяли в THF (0,3 мл) и охлаждали до -25°C, и добавляли по каплям комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (1,3 М в THF, 56,1 мкл, 73,0 мкмоль, 2 экв.). После завершения данного добавления реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 2,5 ч. По истечении этого времени раствор охлаждали до -25°C и добавляли другую порцию комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития (1,3 М в THF, 56,1 мкл, 73,0 мкмоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до -15°C в течение 1 ч, после чего добавляли ацетон (26,7 мкл, 365 мкмоль, 10 экв.) и реакционную смесь нагревали до 0°C. Через 1 час смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5×2 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через слой силикагеля (элюировали с помощью EtOAc) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли HCl (4 М в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-2-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)пропан-2-ола (3,9 мг, выход 22%) в виде белого аморфного твердого вещества. (R)-2-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)пропан-2-ол выделяли в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,60 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,24-3,14 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,93-1,52 (m, 8H), 1,26 (d, J=1,2 Гц, 6H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассчит. для C₂₃H₃₀Cl₂N₄OS: 481,15; найденное значение 481,47.

Пример 88. Синтез 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)этан-1-ола.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(R)-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(метокси(метил)карбамоил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору (R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (66 мг, 123 мкмоль, 1 экв.) в DCM (0,5 мл) при 23 °C последовательно добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (13,9 мг, 143 мкмоль, 1,2 экв.), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (54,3 мг, 143 мкмоль, 1,2 экв.) и диизопропилэтиламин (64,3 мкл, 369 мкмоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 40 мин перед тем, как добавляли воду (3 мл) и солевой раствор (3 мл), и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (5×2 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через слой силикагеля и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный материал (75 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₈H₃₇Cl₂N₅O₄: 578,22; найденное значение 578,56.

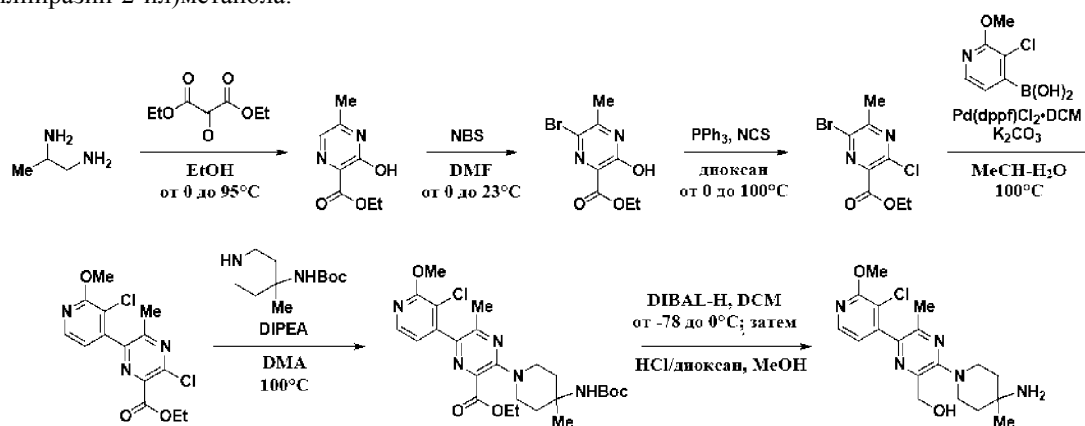
Стадия 2. Синтез трет-бутил-(R)-(8-(3-ацетил-5-(2,3-дихлорфенил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

Раствор неочищенного трет-бутил-(8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(метокси(метил)карбамоил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (75 мг, 129 мкмоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) охлаждали до -78 °C. После охлаждения по каплям добавляли метилмагнийбромид (3 M в диэтиловом эфире, 215 мкл, 645 мкмоль, 5 экв.) и реакционную смесь нагревали до 0 °C. После перемешивания в течение 45 мин добавляли водный раствор хлорида аммония (10 мл) и полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×3 мл). Объединенные органические фракции пропускали через слой силикагеля и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный материал (13 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₃: 533,20; найденное значение 533,57.

Стадия 3. Синтез 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)этан-1-ола.

Раствор (R)-трет-бутил-(8-(3-ацетил-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (13 мг, 22,9 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (0,45 мл) охлаждали до 0 °C. После охлаждения одной порцией добавляли борогидрид натрия (2,59 мг, 68,6 мкмоль, 3 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 15 мин. По истечении этого времени добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и полученную в результате двухфазную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×2 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через слой силикагеля (элюировали с помощью EtOAc) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли HCl (4 M в диоксане, 1 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)этан-1-ола (2,0 мг, выход 4% за три стадии) в виде белого аморфного твердого вещества. 1-(3-((R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)этан-1-ол выделяли в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,58 (s, 1H), 7,66 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 5,16 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=24,3, 10,8 Гц, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,01-1,71 (m, 6H), 1,61 (q, J=14,8, 13,7 Гц, 2H), 1,53 (d, J=6,3 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₂H₂₈Cl₂N₄O: 435,16; найденное значение 435,51.

Пример 89. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез этил-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон загружали этанол (216 мл) и пропан-1,2-диамин (11,1 мл, 131 ммоль, 1,01 экв.) и полученный в результате прозрачный бесцветный раствор охлаждали до 0°C. После охлаждения к раствору по каплям добавляли диэтил-2-оксомалонат (20 мл, 130 ммоль, 1,0 экв.), охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч прозрачный, бесцветный раствор становился густой молочно-белой смесью. В это время флакон обеспечивали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали до 95°C. Затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 24 ч, после чего раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-оранжевого масла. Данное масло затем разбавляли минимальным количеством DCM и пропускали через слой силикагеля и фильтрат, содержащий необходимый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением ярко-оранжевого твердого вещества. Данное твердое вещество растирали с МТБЕ с получением этил-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилата (4,27 г, 23,4 ммоль, 18%) в виде твердого вещества лососевого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (br s, 1H), 4,26 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-6-бром-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон загружали этил-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилат (3 г, 16,4 ммоль, 1 экв.) и DMF (65, 6 мл) в инертной атмосфере и полученный в результате раствор охлаждали до 0°C. После охлаждения одной порцией добавляли NBS (3,06 г, 17,2 ммоль, 1,05 экв.) и охлаждающую баню удаляли. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (200 мл). Слои разделяли и полученный в результате органический раствор затем последовательно промывали водой (150 мл), 1/2 насыщенного солевого раствора (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл). Затем органический раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением этил-6-бром-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилата (3,77 г, 14,4 ммоль, 88,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,49-2,41 (br s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон загружали трифенилфосфин (18,0 г, 68,7 ммоль, 3 экв.) и 1,4-диоксан (228 мл) с получением прозрачного бесцветного раствора. Затем к данному раствору добавляли N-хлорсукцинимид (9,32 г, 69,8 ммоль, 3,05 экв.) и обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 30 мин. По истечении этого времени раствор становился густой белой взвесью. Затем к данной взвеси одной порцией добавляли этил-6-бром-5-метил-3-оксо-3,4-дигидропиазин-2-карбоксилат (6 г, 22,9 ммоль, 1 экв.) и полученную в результате смесь нагревали до 100°C и обеспечивали ее перемешивание в течение 1 ч. По истечении этого времени смесь становилась коричневой/черной. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли триэтиламин (57 мл) и полученную в результате смесь концентрировали до густого черного масла. Данный неочищенный материал растворяли в DCM и пропускали через слой силикагеля с получением масляного коричневого твердого вещества. Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата (5,20 г, 18,6 ммоль, 81,2%) в виде оранжевого масла, которое медленно кристаллизовалось с обеспечением оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,50-4,45 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез этил-3-хлор-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (209 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.), карбонат калия (415 мг, 3,01 ммоль, 4 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (122 мг, 150 мкмоль, 0,2 экв.) и метил-6-бром-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилат (200

мг, 753 мкмоль, 1 экв.) отвешивали в 40 мл флакон, оснащенный магнитной мешалкой и закручивающейся крышкой с мембраной. Реакционный сосуд затем помещали в инертную атмосферу и во флакон добавляли дегазированный MeCN (7,52 мл) и воду (50 мкл). Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый при 100°C, и энергично перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля (элюирование с помощью EtOAc). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-3-хлор-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (555 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₁₄H₁₃Cl₂N₃O₃: 342,03; найденное значение 342,22.

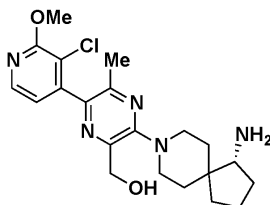
Стадия 5. Синтез этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (555 мг, 2,59 ммоль, 5 экв.) в DMA (4 мл) последовательно добавляли этил-3-хлор-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилат (170 мг, 518 мкмоль, 1 экв.) и диизопропилэтиламин (45,1 мкл, 259 мкмоль, 0,5 экв.). Затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 30 мин. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Объединенные водные промывки экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты пропускали через слой силикагеля и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (411 мг), который применяли без дополнительной очистки на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₅H₃₄ClN₅O₅: 520,22; найденное значение 520,62.

Стадия 6. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.

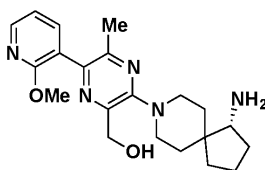
Раствор этил-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (411 мг, 790 мкмоль, 1 экв.) в DCM (12 мл) охлаждали до -78°C. К этому охлажденному раствору по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (2,37 мл, 2,37 ммоль, 3 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. перед тем, как ее нагревали до 0°C и перемешивали в течение 20 мин. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до -78°C и выливали в холодный, насыщенный водный раствор сегнетовой соли (150 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем экстрагировали с помощью EtOAc (5×15 мл). Объединенные экстракты фильтровали через слой силикагеля и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли HCl (4M в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед тем, как растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола (30,0 мг, выход 7% за три стадии) в виде белого аморфного твердого вещества. (3-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,61 (dd, J=12,8, 6,2 Гц, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (d, J=5,7 Гц, 4H), 1,30 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₁₈H₂₄ClN₅O₂: 378,16; найденное значение 378,30.

Пример 90. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



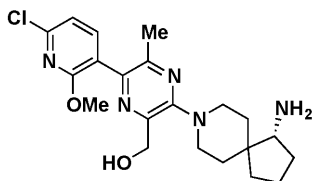
(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 89, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат был заменен на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид. (R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,27 (m, 10H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₁H₂₈ClN₅O₂: 418,19; найденное значение 418,56.

Пример 91. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



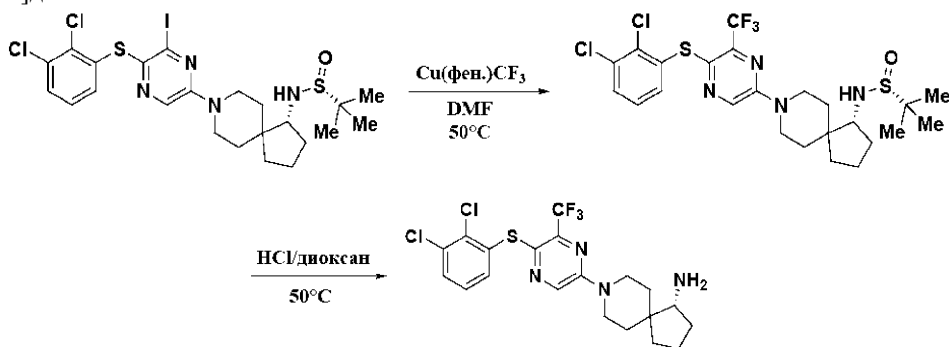
(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 89, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат и (3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)бороновая кислота были заменены на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту соответственно. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (dd, $J=5,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=7,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=7,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (dd, $J=21,2, 13,4$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J=12,6$ Гц, 2H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,84-1,30 (m, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$: 384,24; найденное значение 384,29.

Пример 92. Синтез (R)-(3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.



(R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 89, за исключением того, что трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат и (3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)бороновая кислота были заменены на (R)-2-метил-N-((R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид и (6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту соответственно. (R)-(3-(1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли после HPLC-очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=24,2, 13,1$ Гц, 2H), 2,99 (t, $J=12,5$ Гц, 3H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (d, $J=18,5$ Гц, 1H), 1,81-1,26 (m, 8H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_2$: 418,19; найденное значение 418,49.

Пример 93. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

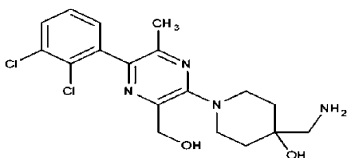
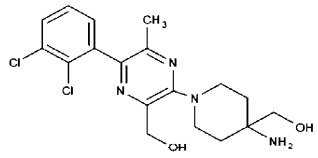
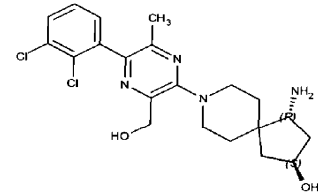
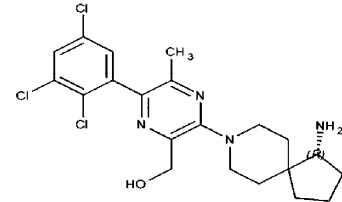
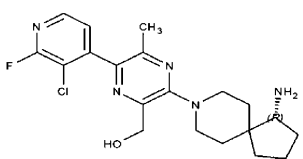
Во флакон загружали (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-йодпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (69,5 мг, 0,1086 ммоль, 1 экв.), (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь(I) (67,9 мг, 0,2172 ммоль, 2 экв.) и магнитную мешалку. Добавляли DMF (543 мкл) и флакон помещали на масляную баню при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этиловым эфиром (10 мл) и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и полученный в результате осадок повторно растворяли в этилацетате (15 мл) и промывали водой (1×10 мл) и соевым раствором (1×10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 50 мг (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида, который непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$: 581,11; найденное значение 581,45.

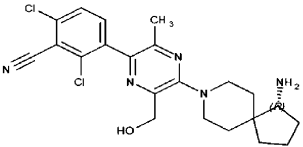
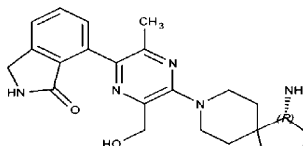
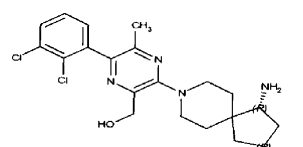
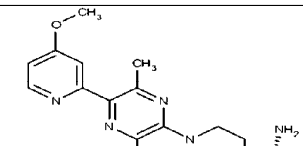
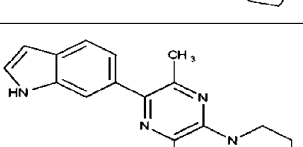
Стадия 2. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

К раствору (R)-N-((R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 45 мин при 50°C. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (1,6 мг, 3% за две стадии) в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,45 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,20 (t, J=34,8, 13,6 Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,01-1,71 (m, 5H), 1,71-1,41 (m, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расщ. для C₂₀H₂₁Cl₂F₃N₄S: 477,08; найденное значение 477,40.

Таблица 1. Примеры 94-141

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 94		457, 1
ПРИМЕР 95		363, 2
ПРИМЕР 96		417, 04
ПРИМЕР 97		469, 1

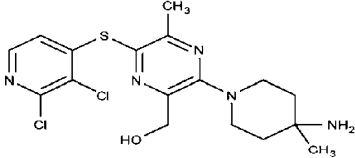
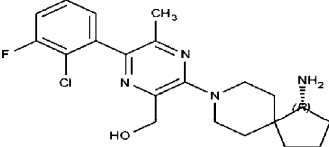
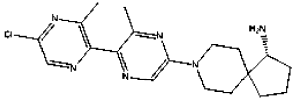
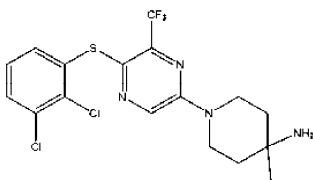
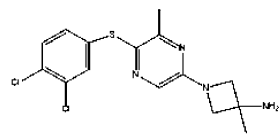
ПРИМЕР 98		397, 4
ПРИМЕР 99		397, 3
ПРИМЕР 100		437, 1
ПРИМЕР 101		455, 4
ПРИМЕР 102		406, 3

ПРИМЕР 103		446,4
ПРИМЕР 104		408,5
ПРИМЕР 105		437,1
ПРИМЕР 106		384,2
ПРИМЕР 107		392,2

ПРИМЕР 108		384,2
ПРИМЕР 109		435,4
ПРИМЕР 110		392,3
ПРИМЕР 111		408,4
ПРИМЕР 112		382,3
ПРИМЕР 113		489,4
ПРИМЕР 114		351,4
ПРИМЕР 115		351,2

ПРИМЕР 116		396, 4
ПРИМЕР 117		352, 1
ПРИМЕР 118		352, 1
ПРИМЕР 119		422, 1

ПРИМЕР 120		462,6
ПРИМЕР 121		397,2
ПРИМЕР 122		409,5
ПРИМЕР 123		397,5
ПРИМЕР 124		408,4

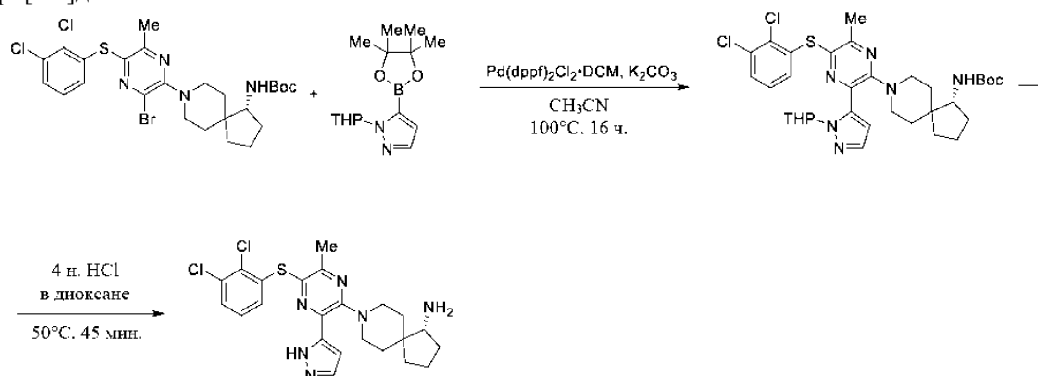
ПРИМЕР 125		414,2
ПРИМЕР 126		405,4
ПРИМЕР 127		333,1
ПРИМЕР 128		437,2
ПРИМЕР 129		355,6

ПРИМЕР 130		415,1
ПРИМЕР 131		425,4
ПРИМЕР 132		435,2
ПРИМЕР 133		362,1
ПРИМЕР 134		421,1
ПРИМЕР 135		318,5
ПРИМЕР 136		351,4
ПРИМЕР 137		333,5

ПРИМЕР 138		353,5
ПРИМЕР 139		324,1
ПРИМЕР 140		356,0
ПРИМЕР 141		322,9

Синтез примеров 113 и 139-141.

Пример 113. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-((1R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

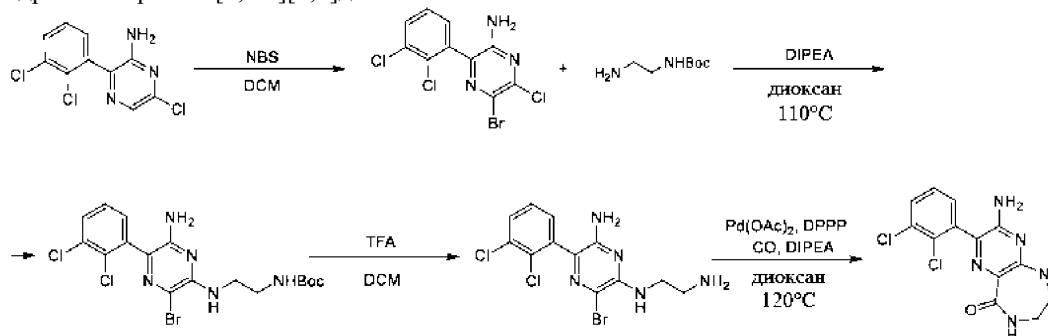
Во флакон загружали (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (55 мг, 0,0913 ммоль) (синтезированный посредством способа, подобного способу в примере 43), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (51 мг, 0,183 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (14,9 мг, 0,0183 ммоль, 0,2 экв.), карбонат калия (50,4 мг, 0,365 ммоль) и CH₃CN (912 мкл). Полученную в результате взвесь дегазировали и нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 18 мг (29%) трет-бутил-((1R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расщ. для C₃₃H₄₂Cl₂N₆O₃S: 673,2; найденное значение 673,7.

Стадия 2. Синтез (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

К раствору трет-бутил-((1R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-

1Н-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (18 мг, 0,0267 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 50°C и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением (R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-(1Н-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (7,3 мг, 56%) в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,51 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (t, J=13,0 Гц, 1H), 1,21 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,21 (d, масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₃H₂₆Cl₂N₆S: 489,1; найденное значение 489,4.

Пример 139. Синтез соединения, представляющего собой 3-амино-2-(2,3-дихлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиразино[2,3-е][1,4]дiazепин-9-он.



Стадия 1. Синтез 5-бром-6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин.

К раствору 6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (6 г, 21,8 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли NBS (7,7 г, 43,7 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, после чего TLC (петролейный эфир: этилацетат=1/1) показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток пропускали через колонку с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат от 5/1 до 1/1) с получением неочищенного 5-бром-6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (9,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,83 (br, 2H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(2-((6-амино-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)амино)этил)карбамата.

К раствору соединения, представляющего собой неочищенный 5-бром-6-хлор-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин (1 г, 2,8 ммоль), в диоксане (5,00 мл) добавляли соединение, представляющее собой трет-бутил-(2-аминоэтил)карбамат (1,3 г, 8,4 ммоль, 1,3 мл, 3 экв.), и DIPEA (1,4 г, 11,3 ммоль, 1,9 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч, после чего LC-MS показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 5: 1) с получением трет-бутил-(2-((6-амино-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)амино)этил)карбамата (600 мг, 1,26 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (dd, J=7,60 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H) 4,83 (br, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H) 3,46-3,34 (m, 2H) 1,39 (s, 9H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расч. для C₁₇H₂₀BrCl₂N₅O₂: 476,0; найденное значение 476,0.

Стадия 3. Синтез N²-(2-аминоэтил)-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2,6-диамина.

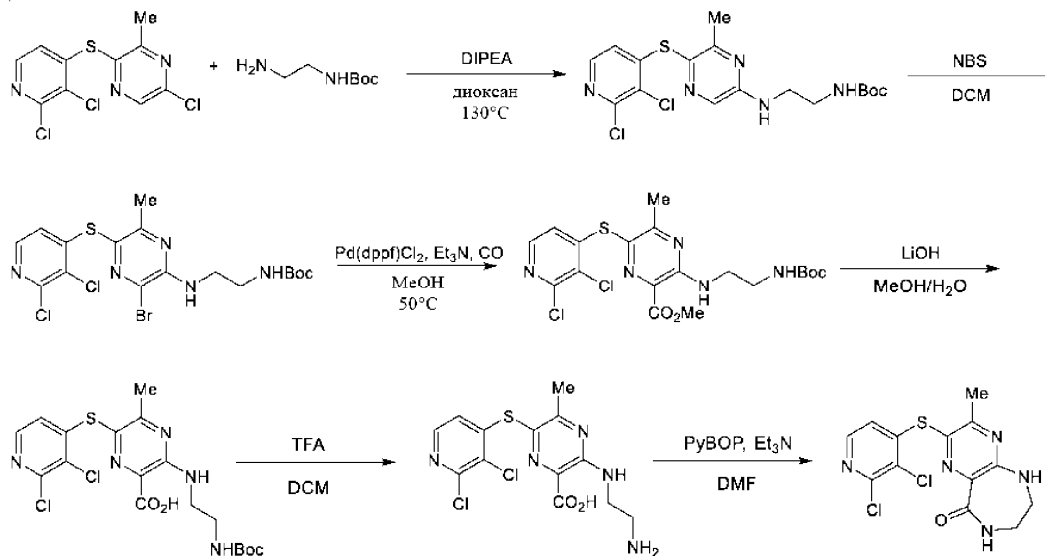
К раствору соединения, представляющего собой трет-бутил-(2-((6-амино-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-ил)амино)этил)карбамат (600 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), в DCM (6 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, после чего TLC (петролейный эфир: этилацетат=1/1) показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли MeOH (5 мл) и pH регулировали до 7 посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2×5 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением N²-(2-аминоэтил)-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2,6-диамина (200 мг, 0,530 ммоль, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли в следующей реакции.

Стадия 4. Синтез 3-амино-2-(2,3-дихлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиразино[2,3-е][1,4]diazепин-9-он.

К раствору соединения, представляющего собой N²-(2-аминоэтил)-3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2,6-диамин (200 мг, 0,530 ммоль, 1 экв.), в диоксане (80 мл) добавляли DIPEA (685 мг, 5,30 ммоль, 926 мкл, 10 экв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (218 мг, 0,530 ммоль, 1 экв.) и Pd(OAc)₂ (59,5 мг, 0,265 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в среде CO при 2 МПа в течение 5 ч, после чего анализ с помощью LC-MS показывал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения, представляющего собой 3-амино-2-(2,3-дихлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиразино[2,3-е][1,4]diazепин-9-он (2,3 мг, 0,007 ммоль, выход 1,3%), в виде его формиатной соли. ¹H

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 7,54 (d, $J=7,50$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 4,78 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,12 (t, $J=7,94$ Гц, 2H), 3,62 (t, $J=8,05$ Гц, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: 324,0; найденное значение 324,1.

Пример 140. Синтез 2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-е][1,4]дiazепин-9-она.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-((5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамата.

Смесь 5-хлор-2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метилпиразина (1,5 г, 4,9 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-2-аминоэтил)карбамата (4,7 г, 29,3 ммоль, 4,6 мл, 6 экв.) в DIPEA (6,0 мл, 33,6 ммоль, 7 экв.) и диоксане (6,0 мл) нагревали до 130°C в течение 8 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc=1/1) показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH, 30:1) с получением трет-бутил-2-((5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамата (1,6 г, выход 76%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-((3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамата.

К раствору соединения, представляющего собой трет-бутил-2-((5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамат (1,6 г, 3,7 ммоль, 1 экв.), в DCM (20,0 мл) добавляли NBS (1,3 г, 7,4 ммоль, 2 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего TLC (петролейный эфир/EtOAc=2/1) показывала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=8/1) с получением трет-бутил-2-((3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамата (1,6 г, 3,1 ммоль, выход 84%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,34 (br, s, 1H), 4,96 (br s, 1H), 3,60-3,46 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез метил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору соединения, представляющего собой трет-бутил-2-((3-бром-5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-6-метилпиразин-2-ил)амино)этил)карбамат (1,5 г, 3,0 ммоль, 1 экв.), в THF (5,0 мл) и MeOH (5,0 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (109 мг, 0,147 ммоль, 0,05 экв.), триэтиламин (894 мг, 8,8 ммоль, 1,2 мл, 2,9 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в среде CO (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 15 ч, после чего TLC (петролейный эфир/EtOAc=2/1) показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением остатка, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=5:1) с получением метил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (700 мг, 1,4 ммоль, выход 48%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез 3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты.

К раствору соединения, представляющего собой метил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-карбоксилат (700 мг, 1,4 ммоль), в MeOH (10,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (180 мг, 4,3 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего LC-MS анализ показывал завершение реакции. pH смеси регулировали с помощью 1 н. HCl до примерно 4 и экстрагировали с по-

мощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×10 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,1 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M-56+H] рассч. для C₁₄H₁₃Cl₂N₅O₄S: 418,0; найденное значение 417,9 (M-56+H).

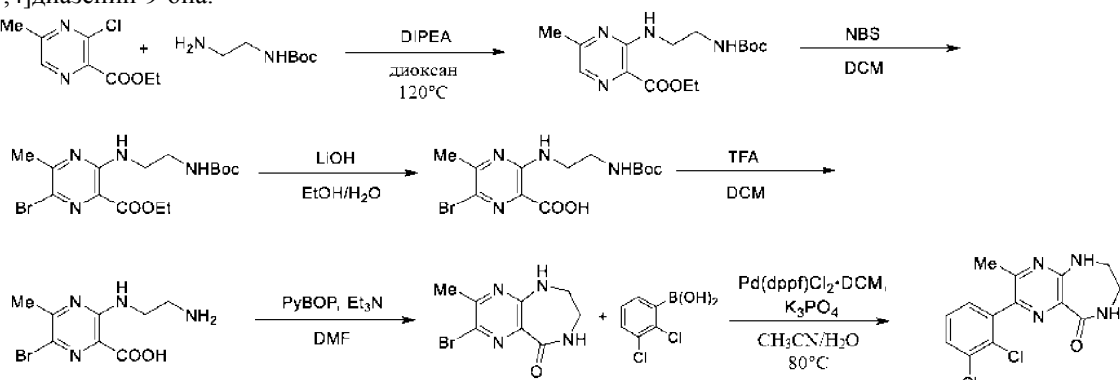
Стадия 5. Синтез 3-((2-аминоэтил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоновой кислоты.

Смесь соединения, представляющего собой 3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоновая кислота (500 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в TFA (1,0 мл) и DCM (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего TLC (DCM/MeOH, 10:1) показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением 3-((2-аминоэтил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,0 ммоль, выход 98%, соль TFA) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6. Синтез 2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиазино[2,3-e][1,4]диазепин-9-она.

К раствору соединения, представляющего собой 3-((2-аминоэтил)амино)-6-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-карбоновая кислота (50 мг, 0,102 ммоль, 1 экв.), в DMF (5,0 мл) добавляли триметиламин (62,2 мг, 0,614 ммоль, 85 мкл, 6 экв.) и PyBOP (107 мг, 0,205 ммоль, 2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего LC-MS анализ показывал завершение реакции. Смесь выливали в воду (5 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (1×5 мл), солевым раствором (1×5 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)тио)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиазино[2,3-e][1,4]диазепин-9-она (1,7 мг, 0,0042 ммоль, выход 4,1%, HCOOH) в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,71 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,59-3,50 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₃H₁₂Cl₂N₅OS: 356,01; найденное значение 356,0.

Пример 141. Синтез 2-((2,3-дихлорфенил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиазино[2,3-e][1,4]диазепин-9-она.



Стадия 1. Синтез этил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

К раствору этил-3-хлор-5-метилпиазин-2-карбоксилата (3,00 г, 14,95 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (30,00 мл) добавляли трет-бутил-(2-аминоэтил)карбамат (5,99 г, 37,38 ммоль, 5,87 мл, 2,50 экв.) и DIPEA (5,80 г, 44,85 ммоль, 7,83 мл, 3,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc=3/1) показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=6/1) с получением этил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (2,20 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,40-4,45 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,37-3,39 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (s, 12H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₅H₂₅N₄O₄: 325,1; найденное значение 325,1.

Стадия 2. Синтез этил-6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиазин-2-карбоксилата.

К раствору этил-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (1,00 г, 3,08 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10,00 мл) добавляли NBS (822 мг, 4,62 ммоль, 1,50 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc=3/1, R_f=0,7) показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением этил-6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиазин-2-карбоксилата (1,10 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,39-4,44 (m, 2H), 3,62-3,63 (s,

1H), 3,37-3,38 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (s, 12 H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{15}H_{24}BrN_4O_4$: 403,1; найденное значение 403,1.

Стадия 3. Синтез 6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты.

К раствору этил-6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиперазин-2-карбоксилата (600 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (5,00 мл) добавляли LiOH·H₂O (187 мг, 4,47 ммоль, 3,00 экв.) и H₂O (1,50 мл) при 10°C. Смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc=3/1) показывала завершение реакции. pH смеси регулировали с помощью 2 M HCl до приблизительно 4 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез 3-((2-аминоэтил)амино)-6-бром-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты.

Раствор 6-бром-3-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,799 ммоль, 1,00 экв.) в TFA (3,00 мл) и DCM (3,00 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. HPLC показывала завершение реакции. Смесь концентрировали с получением 3-((2-аминоэтил)амино)-6-бром-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,770 ммоль, 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 3,80-3,82 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез 2-бром-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-e][1,4]дiazепин-9-она.

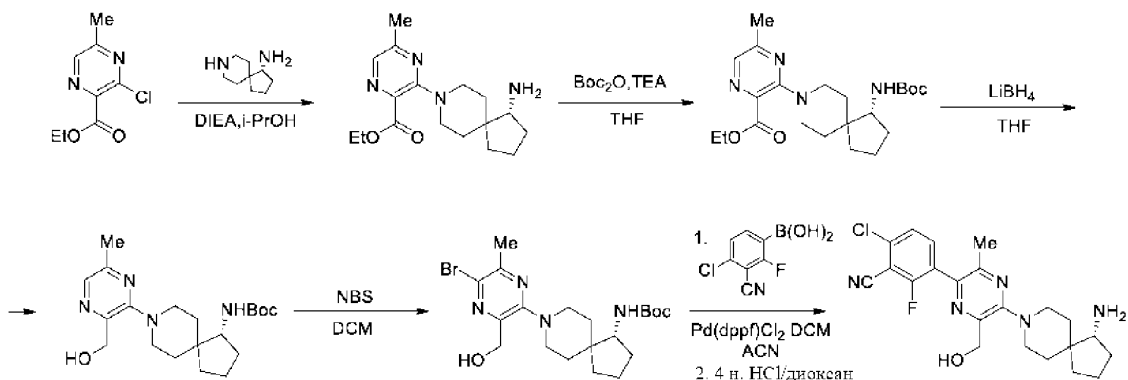
К раствору 3-((2-аминоэтил)амино)-6-бром-5-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 7,27 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (200 мл) добавляли триэтиламин (3,68 г, 36,35 ммоль, 5,04 мл, 5,00 экв.), затем РУВОР (7,57 г, 14,54 ммоль, 2,00 экв.) добавляли к смеси при 15°C, смесь перемешивали при 35°C в течение 6 ч. LC-MS показывала завершение реакции. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM:MeOH=40:1) с получением 2-бром-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-e][1,4]дiazепин-9-она (450 мг, 1,75 ммоль, 24%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_8H_{10}BrN_4O$: 257,0; найденное значение 257,0.

Стадия 6. Синтез 2-(2,3-дихлорфенил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-e][1,4]дiazепин-9-она.

К раствору 2-бром-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-e][1,4]дiazепин-9-она (150 мг, 0,583 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли 2,3-дихлорфенилбороновую кислоту (167 мг, 0,875 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl₂·DCM (47,65 мг, 0,058 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (371 мг, 1,75 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере N₂. Смесь нагревали с помощью микроволнового излучения до 80°C в течение 1,5 ч, после чего LC-MS анализ показывал завершение реакции. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл), органическую часть промывали солевым раствором (1×10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-(2,3-дихлорфенил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-9H-пиразино[2,3-e][1,4]дiazепин-9-она (63 мг, 0,195 ммоль, выход 33%) в виде исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,59 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{14}H_{13}Cl_2N_4O$: 323,04; найденное значение 323,0.

Примеры 142-309.

Пример 142. Синтез 3-{5-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиперазин-2-ил}-6-хлор-2-фторбензонитрила.



Стадия 1. Этил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиперазин-2-карбоксилат.

К раствору соединения, представляющего собой моносоль HCl (R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (31 г, 200,9 ммоль), в i-PrOH (300 мл) добавляли соединение, представляющее собой этил-3-хлор-5-метилпиперазин-2-карбоксилат (40,3 г, 200,9 ммоль), и DIPEA (181,8 г, 1,4 моль, 245,0 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали с получением соединения этил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-

8-ил)-5-метилпирозин-2-карбоксилата (64 г, неочищенный) в виде желтого масла. Полученный в результате продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Этил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-карбоксилат.

К раствору соединения, представляющего собой этил-(R)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-карбоксилат (64 г, 201,0 ммоль), в THF (300 мл) добавляли Woc_2O (87,74 г, 401,99 ммоль, 92,35 мл) и TEA (20,3 г, 201,0 ммоль, 27,9 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением этил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-карбоксилата (66 г, неочищенный) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,89-7,69 (m, 1H), 4,40 (q, $J=7,20$ Гц, 3H) 3,87-3,66 (m, 4H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 6H) 1,51 (s, 9H) 1,40-1,36 (m, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$: 419,26; найденное значение 419,4.

Стадия 3. Трет-бутил-(R)-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат.

К раствору этил-(R)-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-карбоксилата (48 г, 114,6 ммоль) в THF (500 мл) добавляли LiBH_4 (2 M, 114,6 мл) при 0°C, полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч и к реакционной смеси добавляли 30 мл воды и 100 мл MeOH с последующим концентрированием при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(R)-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (25,8 г, 68,5 ммоль, выход 59,7%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,01-7,79 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,10 (q, $J=7,06$ Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 7H), 1,44-1,42 (m, 9H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,25; найденное значение 377,1.

Стадия 4. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

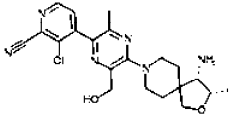
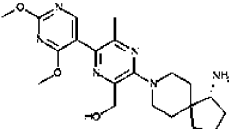
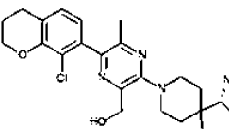
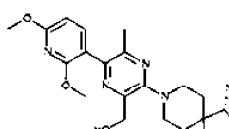
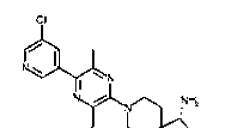
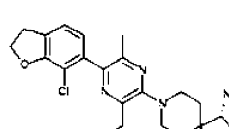
К раствору трет-бутил-(R)-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (9 г, 23,9 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли NBS (5,11 г, 28,69 ммоль) при 0°C в течение периода, составляющего 5 мин. После завершения реакцию смесь нагревали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл $\times 2$) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (6,8 г, 62,9%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,62 (s, 2H), 4,40 (br d, $J=8,82$ Гц, 1H), 3,76 (br d, $J=8,38$ Гц, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,36 (br t, $J=12,46$ Гц, 2H), 3,07-2,87 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,82 (td, $J=12,57$, 3,97 Гц, 1H), 1,77-1,56 (m, 5H), 1,45 (s, 9H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_3$: 455,16; найденное значение 455,1.

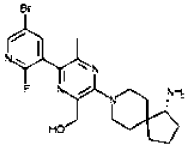
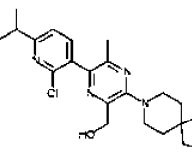
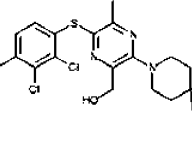
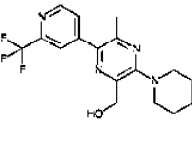
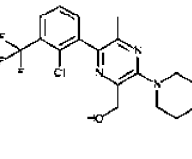
Стадия 5. Синтез (R)-3-(5-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпирозин-2-ил)-6-хлор-2-фторбензонитрила.

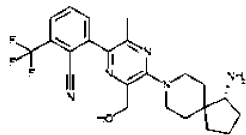
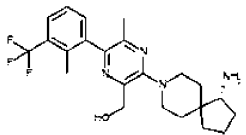
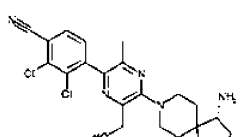
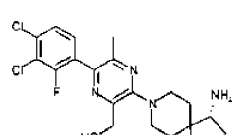
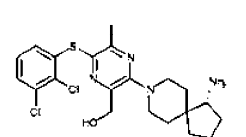
Смесь (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (11 мг, 0,22 ммоль), (4-хлор-3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (53 мг, 0,26 ммоль) и карбоната калия (121 мг, 0,88 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) дегазировали и добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (18 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч в герметизированном сосуде, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5 мл 4 н. HCl/диоксан, нагревали до 50°C в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью препаративной HPLC обеспечивала получение (R)-3-(5-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпирозин-2-ил)-6-хлор-2-фторбензонитрила (12 мг, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,79 (dd, $J=29,1$, 13,5 Гц, 2H), 3,16 (ddd, $J=14,2$, 12,0, 3,7 Гц, 3H), 2,36 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 6H), 1,68 (dt, $J=15,1$, 7,9 Гц, 1H), 1,54 (dd, $J=24,1$, 13,0 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}$: 430,9; найденное значение 430,4.

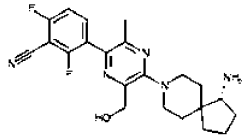
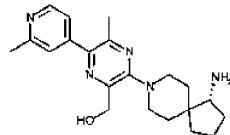
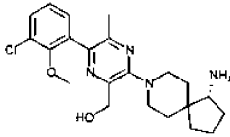
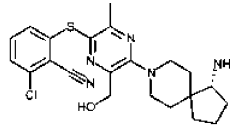
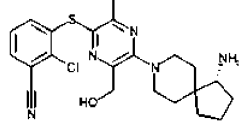
Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примерах 43 и 142.

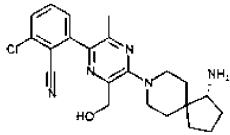
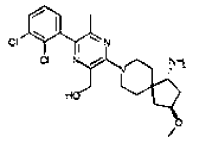
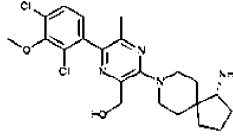
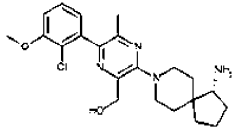
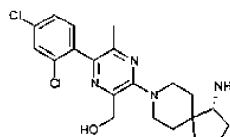
Таблица 2. Примеры 143-190

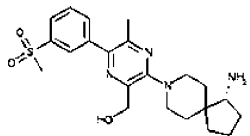
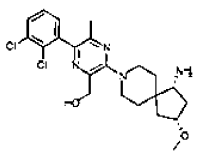
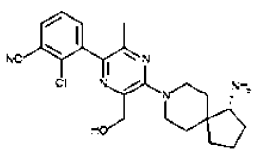
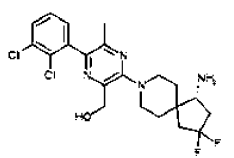
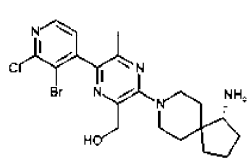
Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 143		429, 17
ПРИМЕР 144		415, 24
ПРИМЕР 145		484, 1
ПРИМЕР 146		414, 24
ПРИМЕР 147		388, 18
ПРИМЕР 148		429, 2

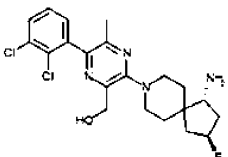
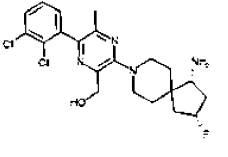
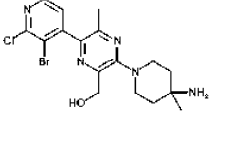
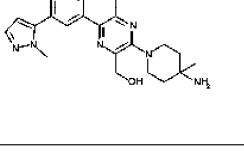
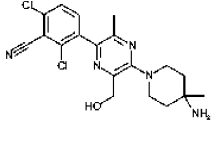
ПРИМЕР 149		450, 12
ПРИМЕР 150		430, 23
ПРИМЕР 151		467, 14
ПРИМЕР 152		422, 21
ПРИМЕР 153		455, 17

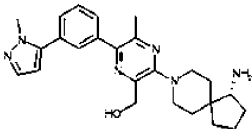
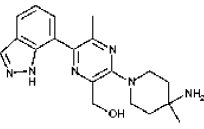
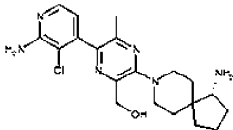
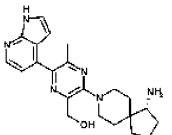
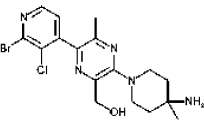
ПРИМЕР 154		446, 21
ПРИМЕР 155		435, 23
ПРИМЕР 156		446, 15
ПРИМЕР 157		439, 28
ПРИМЕР 158		469, 12

ПРИМЕР 159		414,2
ПРИМЕР 160		368,24
ПРИМЕР 161		417,2
ПРИМЕР 162		444,15
ПРИМЕР 163		444,15

ПРИМЕР 164		412,18
ПРИМЕР 165		451,2
ПРИМЕР 166		451,16
ПРИМЕР 167		417,2
ПРИМЕР 168		421,15

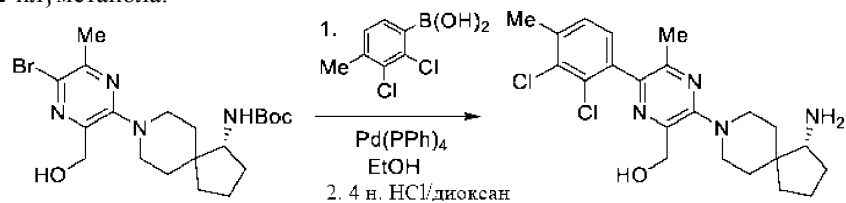
ПРИМЕР 169		431,2
ПРИМЕР 170		451,16
ПРИМЕР 171		412,18
ПРИМЕР 172		457,13
ПРИМЕР 173		466,09

ПРИМЕР 174		439,14
ПРИМЕР 175		439,14
ПРИМЕР 176		426,06
ПРИМЕР 177		393,23
ПРИМЕР 178		406,11

ПРИМЕР 179		433,26
ПРИМЕР 180		353,1
ПРИМЕР 181		403,19
ПРИМЕР 182		394,23
ПРИМЕР 183		426,06

ПРИМЕР 184		411,13
ПРИМЕР 185		451,16
ПРИМЕР 186		469,02
ПРИМЕР 187		509,05
ПРИМЕР 188		351,454
ПРИМЕР 189		392,24
ПРИМЕР 190		433,3

Пример 191. Синтез {3-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлор-4-метилфенил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола.

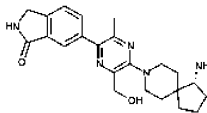
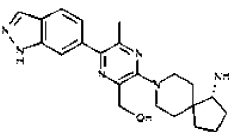
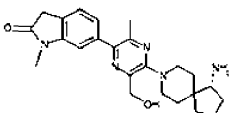
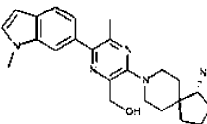


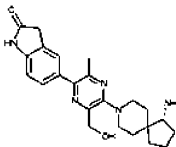
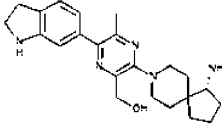
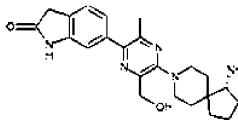
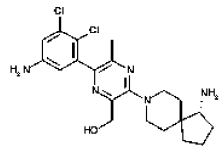
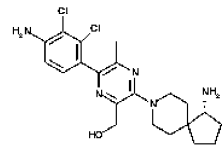
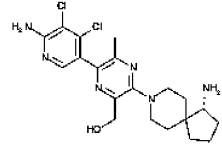
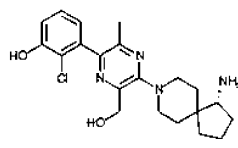
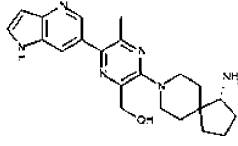
Смесь (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (50 мг, 0,11 ммоль), (2,3-дихлор-4-метилфенил)бороновой кислоты (34 мг, 0,16 ммоль) и карбоната калия (45 мг, 0,33 ммоль) в этаноле (2 мл) дегазировали и добавляли Pd(PPh₃)₄ (6,3 мг, 0,005 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в герметизированном сосуде, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 5 мл 4 н. HCl/диоксан, на-

гревали до 40°C в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью препаративной HPLC обеспечивала получение {3-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлор-4-метилфенил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола (12 мг, выход 24,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 (dt, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,72 (dd, J=26,3, 13,3 Гц, 2H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,52 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,26 (d, J=1,3 Гц, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,89 (dt, J=12,2, 3,9 Гц, 2H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,68 (dt, J=15,1, 7,7 Гц, 1H), 1,54 (dd, J=24,1, 13,0 Гц, 2H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассч. для C₂₂H₂₈Cl₂N₄O: 435,1; найденное значение 435,4.

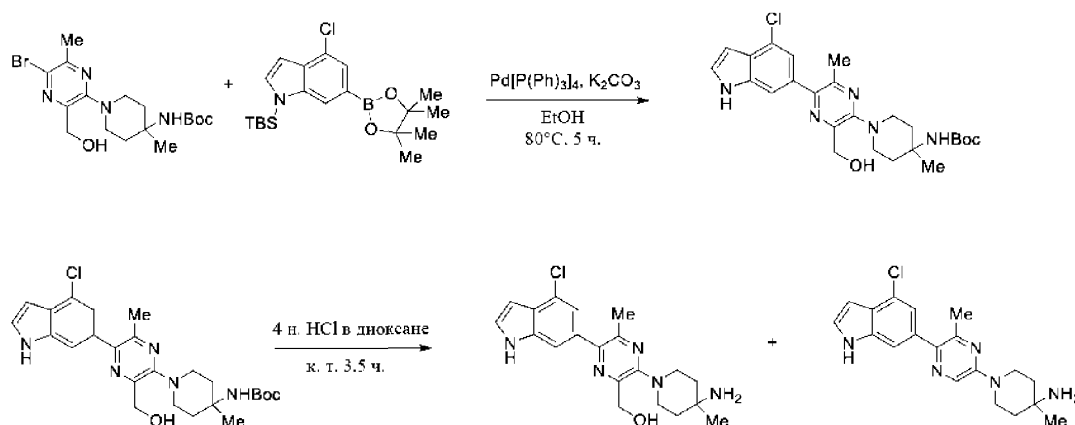
Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 191.

Таблица 3. Примеры 192-203

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 192		408, 2
ПРИМЕР 193		393, 3
ПРИМЕР 194		422, 3
ПРИМЕР 195		406, 2

ПРИМЕР 196		408,1
ПРИМЕР 197		394,4
ПРИМЕР 198		408,1
ПРИМЕР 199		436,1
ПРИМЕР 200		436,3
ПРИМЕР 201		437,1
ПРИМЕР 202		437,4
ПРИМЕР 203		393,1

Примеры 204 и 205. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-1H-индол-6-ил)-5-метилпиразин-2-ил)метанола и 1-(5-(4-хлор-1H-индол-6-ил)-6-метилпиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин.



Стадия 1. Синтез грет-бутил-(1-(5-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

Во флакон загружали трет-бутил-(1-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (50 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.), 1-(трет-бутилдиметилсилил)-4-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (71 мг, 0,180 ммоль, 1,5 экв.), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (7 мг, 0,00602 ммоль, 0,05 экв.), карбонат калия (50 мг, 0,361 ммоль, 3 экв.) и магнитную мешалку. Добавляли дегазированный этанол (800 мкл), флакон закрывали и свободное пространство вакуумировали и заполняли азотом три раза. Флакон помещали в 80°C масляную баню в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 50 мг (86%) трет-бутил-(1-(5-(4-хлор-1H-индол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассч. для C₂₅H₃₂ClN₅O₃: 486,2; найденное значение 486,2.

Стадия 2. Синтез (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-5-метилпиазин-2-ил)метанола и 1-(5-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-6-метилпиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амина.

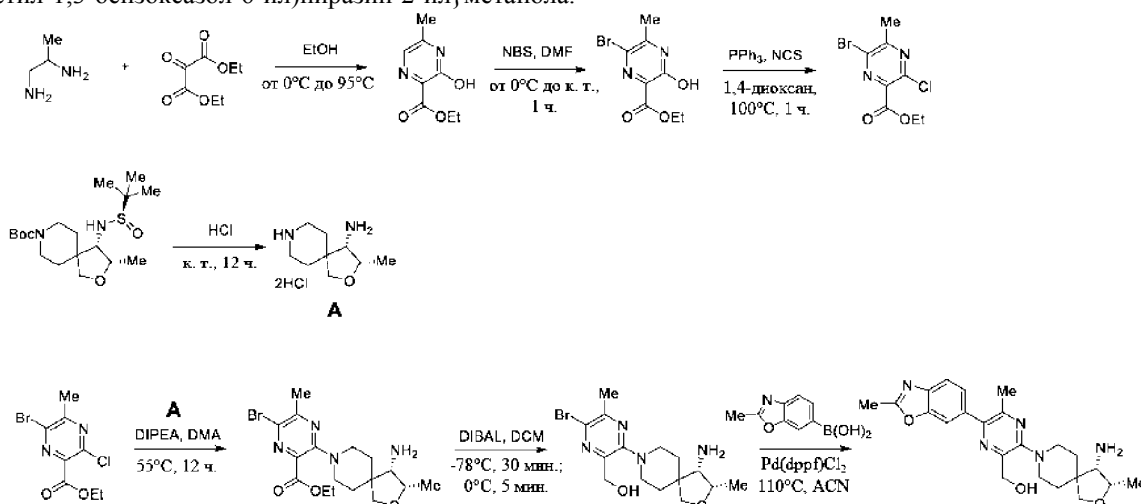
К раствору трет-бутил-(1-(5-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпипразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (50 мг, 0,103 ммоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3,5 ч при комнатной температуре и концентрировали. Полученную в результате смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением двух продуктов. Соединение 1: (3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-5-метилпипразин-2-ил)метанол в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=3,2, 0,9 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,93 (m 4H), 1,45 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₂₄ClN₅O: 386,2; найденное значение 386,3. Соединение 2: 1-(5-(4-хлор-1Н-индол-6-ил)-6-метилпипразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-амин в виде его формиатной соли. d₄) δ 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=3,2, 0,9 Гц, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,49 (3, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,41 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₉H₂₂ClN₅: 356,2; найденное значение 356,3.

Следующий пример синтезировали посредством способа, подобного способу в примерах 204 и 206.

Таблица 4. Пример 206

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 206		464, 4

Пример 207. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиразин-2-ил}метанола.



Стадия 1. Синтез этил-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон загружали этанол (216 мл) и пропан-1,2-диамин (11,1 мл, 131 ммоль, 1,01 экв.) и полученный в результате прозрачный бесцветный раствор охлаждали до 0°C. После охлаждения к раствору по каплям добавляли диэтил-2-оксомалонат (20 мл, 130 ммоль, 1,0 экв.), охлаждающую баню удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь нагревали до 95°C и обеспечивали перемешивание в течение 24 ч. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-оранжевого масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии и растирание с МТВЕ обеспечивали получение этил-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилата (4,27 г, 23,4 ммоль, 18,0%) в виде твердого вещества лососевого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (br s, 1H), 4,26 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез этил-6-бром-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон в атмосфере азота загружали этил-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилат (3 г, 16,4 ммоль, 1 экв.) и DMF (65,6 мл) и полученный в результате раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением NBS (3,06 г, 17,2 ммоль, 1,05 экв.). Обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (200 мл). Слои разделяли и полученный в результате органический раствор затем последовательно промывали водой (150 мл), 1/2 насыщенного солевого раствора (2×150 мл) и соевым раствором (2×150 мл). Органический раствор затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-6-бром-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилата (3,77 г, 14,4 ммоль, 88,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,49-2,41 (br s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

В 500 мл флакон загружали трифенилфосфин (18,0 г, 68,7 ммоль, 3 экв.) и 1,4-диоксан (228 мл). Затем к данному раствору добавляли N-хлорсукцинимид (9,32 г, 69,8 ммоль, 3,05 экв.) и обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 30 мин. при комнатной температуре. Этил-6-бром-3-гидрокси-5-метилпиразин-2-карбоксилат (6 г, 22,9 ммоль, 1 экв.) добавляли одной порцией и полученную в результате смесь нагревали до 100°C и обеспечивали перемешивание в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли триэтиламин (57 мл). Данный неочищенный материал растворяли в DCM и пропускали через слой силикагеля (элюирование 5-10% EtOAc-гептан). Данное твердое вещество дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с получением этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилата (5,20 г, 18,6 ммоль, 81,2%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,48 (q, J=5,0, 10,0 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): расч. для C₈H₉BrClN₂O₂ [M+H] масса/заряд 278,9, найденное значение 278,9.

Стадия 4. Синтез бис-соли HCl (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3S,4S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1520 мг, 4,05 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (20 мл) добавляли HCl (4 M в 1,4-диоксане, 10,1 мл, 40,4 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре. Данный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате материал высушивали под высоким вакуумом (~1 торр) в течение 5 ч с получением бис-соли HCl (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (предполагаемый количественный выход), которую применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР

(500 МГц, MeOH-d₄) δ 4,29 (qd, J=6,5, 4,1 Гц, 1H), 3,95 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,08 (tt, J=11,9, 3,8 Гц, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилата (2,82 г, 10,1 ммоль, 1 экв.) и бис-соли HCl (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (2,7 г, 11,2 ммоль, 1,1 экв.) в DMA (50,4 мл) добавляли DIPEA (8,85 мл, 50,9 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 55°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали и разбавляли этилацетатом (100 мл) и данную органическую фазу промывали 10% водным раствором гидроксида аммония (2×100 мл) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×50 мл). Водный слой на основе гидроксида аммония экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-карбоксилата в виде неочищенного материала, который применяли без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): расщ. для C₁₇H₂₆BrN₄O₃ [M+H] масса/заряд: 413,1, найденное значение 412,8.

Стадия 6. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанола.

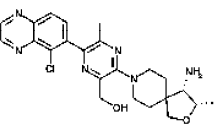
К раствору неочищенного этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-карбоксилата (4,17 г, 10,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) при -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (1 M в DCM, 40,0 мл, 40,0 ммоль, 4 экв.). Затем раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор помещали на ледяную баню и обеспечивали нагревание в течение 20 мин для полного восстановления промежуточного альдегида перед его охлаждением обратно до -78°C. Полученную в результате смесь выливали в насыщенный водный раствор сегнетовой соли (250 мл), который ранее охлаждали до 0°C. Затем обеспечивали нагревание данного раствора до комнатной температуры и его перемешивали в течение ночи. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный материал очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии (от 0% до 20% MeOH (об./об.) в DCM) с получением (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанола в виде желтого твердого вещества (1,515 г, 4,07 ммоль, выход 41% за две стадии). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 4,59 (d, J=0,6 Гц, 2H), 4,22 (qd, J=6,4, 4,9 Гц, 1H), 3,83 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,69 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,10 (ddd, J=13,3, 10,1, 3,1 Гц, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,88 (dddd, J=29,7, 13,9, 10,2, 3,8 Гц, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): расщ. для C₁₅H₂₄BrN₄O₂ [M+H] масса/заряд: 371,11, найденное значение 371,33.

Стадия 6. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиразин-2-ил}метанола.

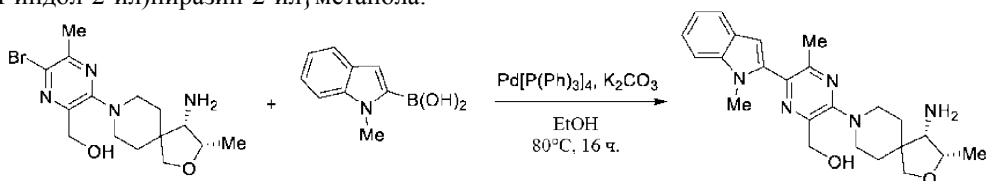
(2-Метилбензо[d]оксазол-6-ил)бороновую кислоту (30,7 мг, 174 мкмоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (21,8 мг, 26,8 мкмоль), карбонат калия (73,9 мг, 536 мкмоль) и (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанол (50 мг, 134 мкмоль) отвешивали в 2 драгмовый флакон. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂. Добавляли MeCN (1,34 мл, дегазированный барботированием N₂ в течение 1 ч) в противовес N₂ и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N₂. Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 100°C, и энергично перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной HPLC с получением 15,8 мг (19%) необходимого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 7,84 (dd, J=1,6, 0,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,2, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,75 (d, J=8,6, 4,4 Гц, 2H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для C₂₃H₂₈ClN₅O₃: 424,24; найденное значение 424,1.

Следующий пример синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 207.

Таблица 5. Пример 208

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 208		455, 4

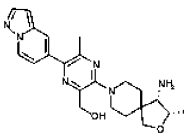
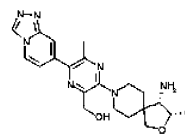
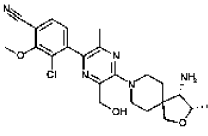
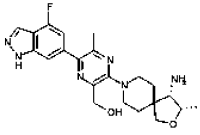
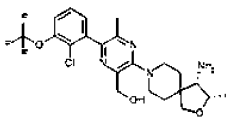
Пример 209. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил)пиразин-2-ил}метанола.



Во флакон загружали (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанол (96 мг, 0,259 ммоль, 1 экв.), (1-метил-1H-индол-2-ил)бороновую кислоту (68 мг, 0,388 ммоль, 1,5 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (60 мг, 0,0519 ммоль, 0,2 экв.), карбонат калия (107 мг, 0,776 ммоль, 3 экв.) и магнитную мешалку. Добавляли дегазированный этанол (1,72 мл), флакон закрывали и свободное пространство вакуумировали и заполняли азотом три раза. Флакон помещали на масляную баню при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-6-(1-метил-1H-индол-2-ил) пиразин-2-ил) метанола (26 мг, 24%) в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,38-4,18 (m, 1H), 3,94 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,82 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,76 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₄H₃₁N₅O₂: 422,3; найденное значение: 422,5.

Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 209.

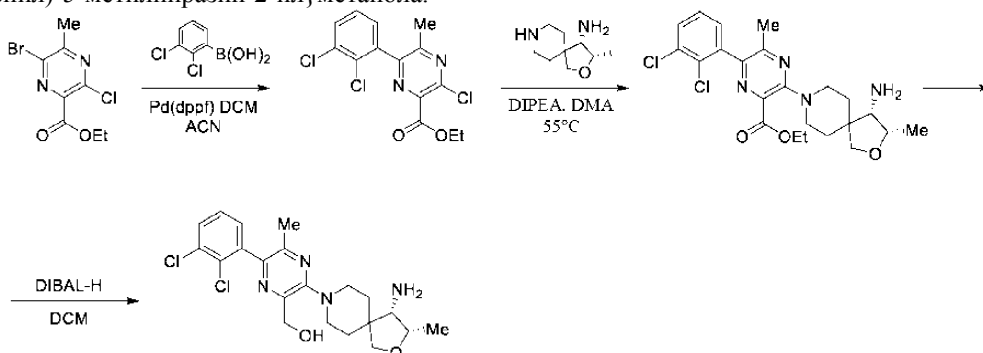
Таблица 6. Примеры 210-227

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 210		409,5
ПРИМЕР 211		410,3
ПРИМЕР 212		458,5
ПРИМЕР 213		427,1
ПРИМЕР 214		487,4

ПРИМЕР 215		461,4
ПРИМЕР 216		442,01
ПРИМЕР 217		409,1
ПРИМЕР 218		458,7
ПРИМЕР 219		460,1
ПРИМЕР 220		410,27
ПРИМЕР 221		410,35

ПРИМЕР 222		424, 2
ПРИМЕР 223		459, 34
ПРИМЕР 224		483, 1
ПРИМЕР 225		445, 35
ПРИМЕР 226		447, 4
ПРИМЕР 227		453, 01

Пример 228. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

Смесь 6-бром-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилата (5,0 г, 17,8 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (4,1 г, 21,3 ммоль) и карбоната калия (9,8 г, 71,2 ммоль) в ацетонитриле (178 мл) дегазировали и добавляли Pd(dppf)Cl₂ DCM (2,9 г, 3,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии обеспечивала получение этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (4,2 г, 12,1 ммоль, 68,2%). LC-MS (ESI): расч. для C₁₄H₁₁Cl₃N₂O₂ [M+H] масса/заряд: 344,9, найденное значение 345,1.

Стадия 2. Синтез этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (1,2 г, 3,47 ммоль) и бис-соли HCl (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,92 г, 3,81 ммоль) в DMA (17 мл) добавляли DIPEA (2,85 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом (100 мл) и данную органическую фазу промывали

вали 10% водным раствором гидроксида аммония (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (2,0 г). Полученный в результате материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): расщ. для $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_3$ [M+H] масса/заряд: 479,1, найденное значение 479,3.

Стадия 3. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил} метанола.

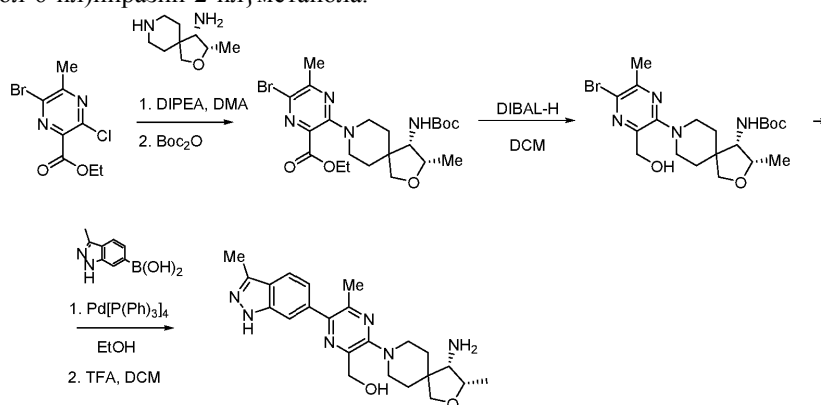
К раствору этил-3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (2 г, 4,2 ммоль) в DCM (40 мл) при -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (1 М в DCM, 16,6 ммоль). Затем раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор помещали на ледяную баню и обеспечивали его нагревание в течение 20 мин для полного восстановления промежуточного альдегида перед его охлаждением обратно до -78°C . Раствор выливали в холодный насыщенный водный раствор сегнетовой соли (100 мл). Затем обеспечивали нагревание данного раствора до комнатной температуры и его перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью препаративной HPLC обеспечивала получение {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил} метанола (0,83 г, 45,8%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,1$, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,32 (qd, $J=6,5$, 4,2 Гц, 1H), 3,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,87 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,11 (dddd, $J=35,0$, 13,7, 11,1, 2,8 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,76 (ddd, $J=10,5$, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 1,33 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI): расщ. для $C_{21}H_{27}Cl_2N_4O_2$ [M+H] масса/заряд: 437,1, найденное значение 437,36.

Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 228.

Таблица 7. Примеры 229-231

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 229		437, 4
ПРИМЕР 230		453, 35
ПРИМЕР 231		438, 32

Пример 232. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-(3-метил-2H-индазол-6-ил)пиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез этил-6-бром-3-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

В 200 мл флакон загружали этил-6-бром-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилат (2,5 г, 8,94 ммоль, 1 экв.) и дигидрохлорид (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (2,60 г, 10,7 ммоль, 1,2 экв.), и флакон продували азотом. Затем во флакон добавляли DMA (89,3 мл), затем DIPEA (9,32 мл, 53,6 ммоль, 6 экв.). Полученный в результате оранжевый раствор затем нагревали до 85°C. После перемешивания в течение 23 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к реакционному раствору добавляли H_2O (7,76 г, 35,6 ммоль, 4 экв.) и обеспечивали перемешивание полученного в результате оранжевого раствора при 23°C в течение 1 ч, его разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и воды (50 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Промытую органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до желтого остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением этил-6-бром-3-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата в виде ярко-желтого твердого вещества (2,67 г, выход 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{Na}]$ рассч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_5$: 535,1; найденное значение 535,3.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата.

В сухой 100 мл флакон загружали этил-6-бром-3-((3S,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилат (1,15 г, 2,23 ммоль, 1 экв.) и DCM (22,3 мл). Полученный в результате желтый раствор охлаждали до -78°C перед добавлением по каплям DIBAL-H (11,5 мл, 11,15 ммоль, 5 экв.). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь нагревали до -40°C. Через 1 час реакционную смесь охлаждали до -78°C и гасили посредством добавления насыщенного водного раствора сегнетовой соли (20 мл) и обеспечивали нагревание полученной в результате смеси до 23°C. Двухфазную смесь фильтровали через подушку из целита и переносили в делительную воронку. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением как трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (466 мг, выход 44%), так и трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-формил-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (253 мг, выход 24%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 471,2; найденное значение 471,1.

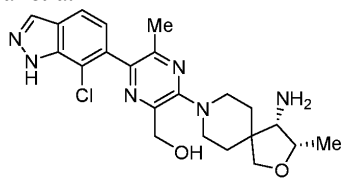
Стадия 3. Синтез трет-бутил-((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата.

Во флакон загружали трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (88 мг, 0,187 ммоль, 1 экв.), (3-метил-1Н-индазол-6-ил)бороновую кислоту (49 мг, 0,280 ммоль, 1,5 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (43,1 мг, 0,0373 ммоль, 0,2 экв.), карбонат калия (77 мг, 0,560 ммоль, 3 экв.) и магнитную мешалку. Добавляли дегазированный этанол (1,24 мл), флакон закрывали и свободное пространство вакуумировали и заполняли азотом три раза. Флакон помещали на масляную баню при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии обеспечивала получение трет-бутил-((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (65 мг, 66%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$: 523,3; найденное значение 523,2.

Стадия 4. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-6-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)пиразин-2-ил)метанола.

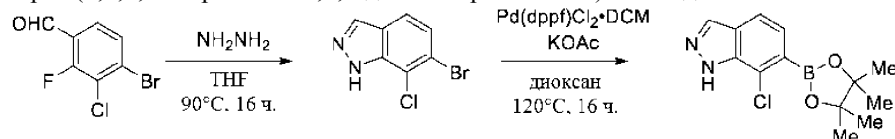
К раствору трет-бутил-((3S,4S)-8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)пиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (65 мг, 0,124 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (500 мкл). Обеспечивали перемешивание полученного в результате раствора в течение одного часа при комнатной температуре и его концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метил-6-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)пиразин-2-ил) метанола (31,6 мг, 60%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,82 (dd, $J=8,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,66 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=8,3$, 1,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,88 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,93 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,77 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,2; найденное значение 423,1.

Пример 233. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(7-хлор-2Н-индазол-6-ил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола.



При синтезе {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(7-хлор-2Н-индазол-6-ил)-5-метилпиразин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 232, за исключением того, что (3-метил-1Н-индазол-6-ил)бороновая кислота была заменена на 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол, в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,86 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,86 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рессч. для C₂₂H₂₇ClN₆O₂: 443,1; найденное значение 443,1.

Синтез 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола.



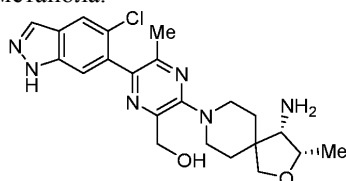
Стадия 1. Синтез 6-бром-7-хлор-1Н-индазола.

К раствору 4-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (1,15 г, 4,84 ммоль, 1 экв.) в THF (4,8 мл) добавляли чистый гидразин (4,8 мл). Полученную в результате двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 16 ч при 90°C. Охлажденную реакционную смесь добавляли по каплям к перемешиваемому раствору воды (25 мл) с получением осадка в виде твердого вещества. Белое твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом до постоянной массы с получением 6-бром-7-хлор-1Н-индазола (1,0 г, 89%) и его применяли без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рессч. для C₇H₄BrClN₂: 230,9; найденное значение: 230,6.

Стадия 2. Синтез 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола.

Во флакон, содержащий 6-бром-7-хлор-1Н-индазол (346 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.), бис(пинаколато)дибор (566 мг, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂·DCM (60,8 мг, 0,0745 ммоль, 0,05 экв.), ацетат калия (438 мг, 4,47 ммоль, 3 экв.) и магнитную мешалку, добавляли дегазированный диоксан (14,9 мл). Флакон герметизировали и свободное пространство вакуумировали и заполняли азотом три раза. Флакон нагревали в реакционном блоке при 120°C в течение 16 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (186 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рессч. для C₁₃H₁₆BClN₂O₂: 279,1; найденное значение: 279,1.

Пример 234. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(5-хлор-2Н-индазол-6-ил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола.

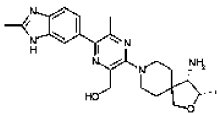
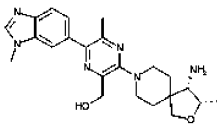
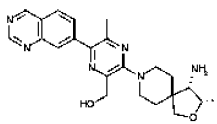
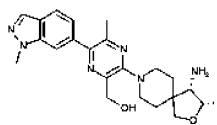
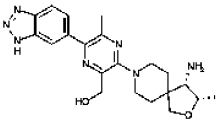
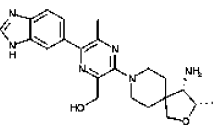


При синтезе {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(5-хлор-2Н-индазол-6-ил)-5-метилпиразин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 233, за исключением того, что 6-бром-7-хлор-1Н-индазол был заменен на 6-бром-5-хлор-1Н-индазол, в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,78 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,78 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рессч. для C₂₂H₂₇ClN₆O₂: 443,1; найденное значение 443,4.

Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 232.

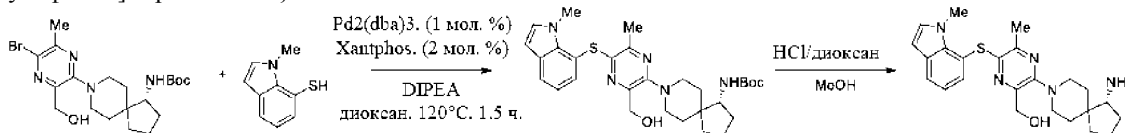
Таблица 8. Примеры 235-253

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 235		443, 1
ПРИМЕР 236		442, 2
ПРИМЕР 237		409, 3
ПРИМЕР 238		437, 3
ПРИМЕР 239		437, 1
ПРИМЕР 240		423, 4
ПРИМЕР 241		424, 5

ПРИМЕР 242		423, 3
ПРИМЕР 243		423, 3
ПРИМЕР 244		421, 4
ПРИМЕР 245		423, 3
ПРИМЕР 246		410, 2
ПРИМЕР 247		409, 3

ПРИМЕР 248		442, 5
ПРИМЕР 249		409, 2
ПРИМЕР 250		438, 2
ПРИМЕР 251		434, 4
ПРИМЕР 252		437, 1
ПРИМЕР 253		423, 13

Пример 254. Синтез {3-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-[(1-метил-1H-индол-7-ил)сульфанил]пиазин-2-ил}метанола.



Стадия 1. Синтез (R)-трет-бутил-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-((1-метил-1H-индол-7-ил)тио)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

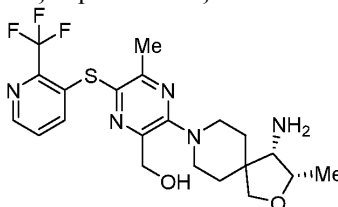
В сосуд для микроволновой обработки добавляли трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (30 мг, 65,8 мкмоль), 1-метил-1H-индол-7-тиол (22,4 мг, 131 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (6,02 мг, 6,58 мкмоль), Xantphos (7,57 мг, 13,1 мкмоль) и DIPEA (22,7 мкл, 131 мкмоль). Флакон вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин. Затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (658 мкл). Смесь продували с помощью N₂ и вакуумировали три раза. Реакционную смесь перемешивали в условиях воздействия микроволнового излучения при 120°C в течение 2 ч. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой (R)-трет-бутил-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-((1-метил-1H-индол-7-ил)тио)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (30,0 мг, 55,7 мкмоль, 84,9%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₉H₃₉N₅O₃S: 538,28; найденное значение 538,5.

Стадия 2. Синтез {3-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-[(1-метил-1H-индол-7-ил)сульфанил]пиазин-2-ил}метанола.

К раствору (R)-трет-бутил-(8-(3-(гидроксиметил)-6-метил-5-((1-метил-1H-индол-7-ил)тио)пиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (30 мг, 55,7 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали в закрытом флаконе в течение 3 ч. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой {3-[(1R)-1-амино-8-

азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-[(1-метил-1H-индол-7-ил)сульфанил]пиразин-2-ил}метанол (19,0 мг, 43,4 мкмоль, 78,1%), в виде его соли с муравьиной кислотой. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) 8,55 (s, 2H, муравьиная кислота), 7,65 (dd, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 7,24 (dd, $J=7,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,12 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,51 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,51 (d, $J=14,3$ Гц, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$: 438,22; найденное значение 438,47.

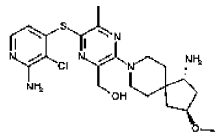
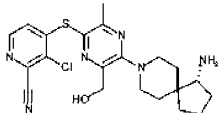
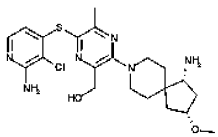
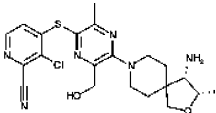
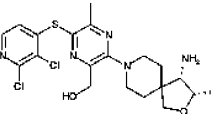
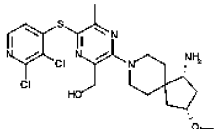
Пример 255. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-{[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфанил}пиразин-2-ил}метанол.

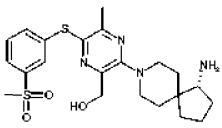
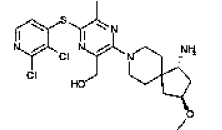
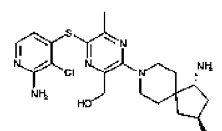
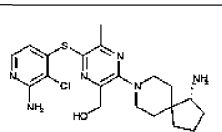
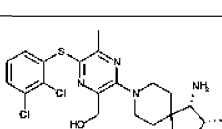
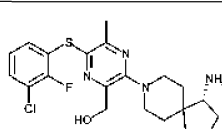


{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метил-6-{[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфанил}пиразин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 254, за исключением того, что трет-бутил-(R)-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат был заменен на трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат и 1-метил-1H-индол-7-тиол был заменен на 2-(трифторметил)пиридин-3-тиол. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,60-8,48 (m, 2H), 7,76 (dd, $J=8,3$, 1,3 Гц, 1H, муравьиная кислота), 7,52 (dd, $J=8,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,34-4,21 (m, 1H), 3,92-3,63 (m, 5H), 3,11 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,63 (m, 4H), 1,29 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 470,18; найденное значение 470,4.

Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 254.

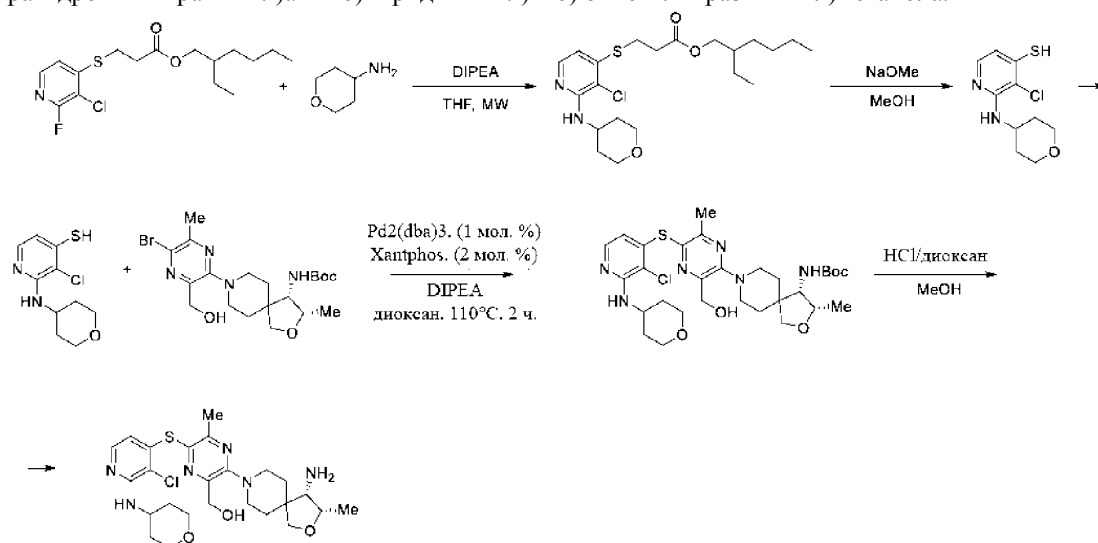
Таблица 9. Примеры 256-272

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 256		465,2
ПРИМЕР 257		445,15
ПРИМЕР 258		465,1
ПРИМЕР 259		461,1
ПРИМЕР 260		470,1
ПРИМЕР 261		484,1

ПРИМЕР 262		463, 1
ПРИМЕР 263		484, 1
ПРИМЕР 264		451
ПРИМЕР 265		451, 2
ПРИМЕР 266		469, 1
ПРИМЕР 267		437, 15

ПРИМЕР 268		483,1
ПРИМЕР 269		483,1
ПРИМЕР 270		424,2
ПРИМЕР 271		428,1
ПРИМЕР 272		437,1

Пример 273. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата (200 мг, 574 мкмоль) в THF (2 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-амин (173 мг, 1,72 ммоль) и DIPEA (497 мкл, 2,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях воздействия микроволнового излучения при 140°C в течение 6 ч. Полученную в результате реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (95,0 мг, 221 мкмоль, 38,6%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расщ. для C₂₁H₃₃ClN₂O₃S: 429,19; найденное значение 429,2.

Стадия 2. Синтез 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К суспензии 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (92 мг, 214 мкмоль) в MeOH (2,14 мл) добавляли метоксид натрия (23,1 мг, 428

мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-20% MeOH/DCM с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-тиол (27,0 мг, 110 мкмоль, 51,6%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₀H₁₃ClN₂O₂S: 245,04; найденное значение 245,0.

Стадия 3. Трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат.

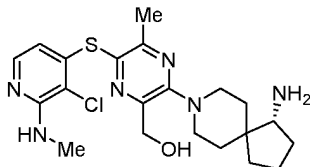
В сосуд для микроволновой обработки добавляли трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (45 мг, 95,4 мкмоль), 3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-тиол (26,7 мг, 104 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (8,73 мг, 9,54 мкмоль), Xantphos (11,0 мг, 19,0 мкмоль) и DIPEA (33,0 мкл, 190 мкмоль). Флакон вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин, затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (954 мкл). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и вакуумировали три раза и затем перемешивали при 120°C в условиях воздействия микроволнового излучения в течение 1,5 ч. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (36,0 мг, 56,6 мкмоль, 59,5%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₃₀H₄₃ClN₆O₅S: 635,27; найденное значение 635,4.

Стадия 4. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола.

К раствору трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (35 мг, 55,0 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли 4 М хлороводород в диоксане (196 мкл, 785 мкмоль).

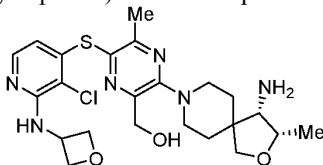
Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиазин-2-ил)метанола (15,0 мг, 28,0 мкмоль, 51,0%) в виде его соли с муравьиной кислотой. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,55 (s, 1H), (муравьиная кислота), 7,68 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,86 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,86 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₃₀H₄₂ClN₅O₆S: 535,22; найденное значение 535,4.

Пример 274. {3-[(1R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол.



{3-[(1R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 273, за исключением того, что тетрагидро-2Н-пиран-4-амин и трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат были заменены на метанамин и трет-бутил-(R)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат соответственно. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,54 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,84 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,29-3,13 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,97-1,68 (m, 6H), 1,58 (t, J=13,1 Гц, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₁H₂₉ClN₆O₂S: 449,18; найденное значение 449,35.

Пример 275. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-({3-хлор-2-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-4-ил}сульфанил)-5-метилпиазин-2-ил}метанол.

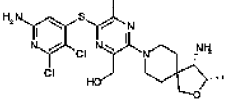


{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-({3-хлор-2-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-4-ил}сульфанил)-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 273, за исключением того, что тетрагидро-2Н-пиран-4-амин был заменен на оксетан-3-амин. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (s, 4H, муравьиная кислота), 7,79 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,25 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,25 (d, J=10,6, 6,5, 3,3 Гц, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,01-3,67 (m, 6H), 3,31-3,13

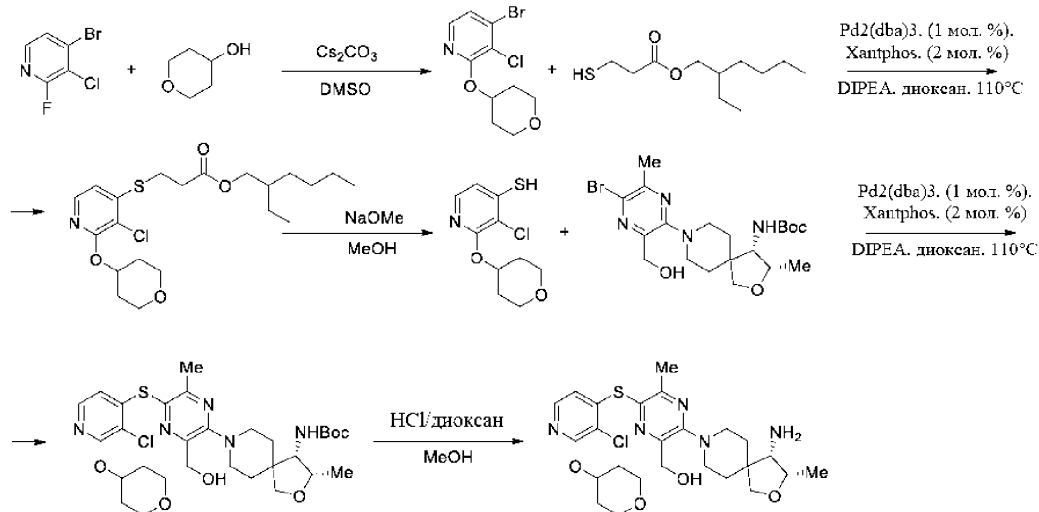
(m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,02-1,65 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{23}H_{31}ClN_6O_3S$: 507,19; найденное значение 507,5.

Следующий пример синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 273.

Таблица 10. Пример 276

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 276		485

Пример 277. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридина.

К суспензии 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (200 мг, 950 мкмоль) в DMSO (2 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-ол (194 мг, 1,90 ммоль) и карбонат цезия (772 мг, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при 100°C в течение 90 мин. Полученную в результате реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали еще два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой 4-бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин (91,0 мг, 344 мкмоль, 36,2%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{10}H_{11}BrClNO_2$: 291,97; найденное значение 291,7.

Стадия 2. Синтез 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору 4-бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридина (157 мг, 536 мкмоль) в 1,4-диоксане (5,36 мл) добавляли 2-этилгексил-3-меркаптопропаноат (130 мг, 589 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (29,3 мг, 32,1 мкмоль), Xantphos (31,0 мг, 53,6 мкмоль) и DIPEA (185 мкл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Полученную в результате реакцию смесь разбавляли с помощью H₂O и DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-33% EtOAc/гептан с получением необходимого продукта, представляющего собой 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (224 мг, 520 мкмоль, 97,3%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{21}H_{32}ClNO_4S$: 430,17; найденное значение 430,4.

Стадия 3. Синтез 3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-тиола.

К суспензии 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (224 мг, 520 мкмоль) в MeOH (5,19 мл) добавляли метоксид натрия (55,6 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-тиол (95,0 мг, 386 мкмоль, 74,8%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для $C_{10}H_{12}ClNO_2S$: 246,03; найденное значение 246,0.

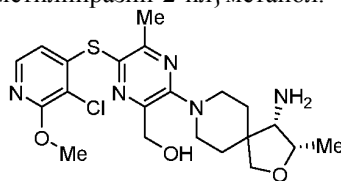
Стадия 4. Синтез трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата.

В сосуд для микроволновой обработки добавляли трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (45 мг, 95,4 мкмоль), 3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-тиол (26,8 мг, 104 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,73 мг, 9,54 мкмоль), Xantphos (11,0 мг, 19,0 мкмоль) и DIPEA (33,0 мкл, 190 мкмоль). Флакон вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин, затем добавляли 1,4-диоксан (954 мкл). Смесь продували с помощью N_2 и вакуумировали три раза и затем перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч в условиях воздействия микроволнового излучения. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-100% EtOAc/гептаны. Чистые фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта, представляющего собой трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (55,0 мг, 86,4 мкмоль, 90,7%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 636,25; найденное значение 636,5.

Стадия 5. Синтез 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.

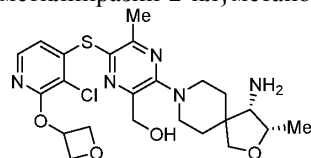
К раствору трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата (50 мг, 78,5 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли хлороводород в диоксане (196 мкл, 785 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанол (17,0 мг, 31,7 мкмоль, 40,4%) в виде его соли с муравьиной кислотой. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,55 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,68 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,86 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 536,20; найденное значение 536,4.

Пример 278. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил} метанол.



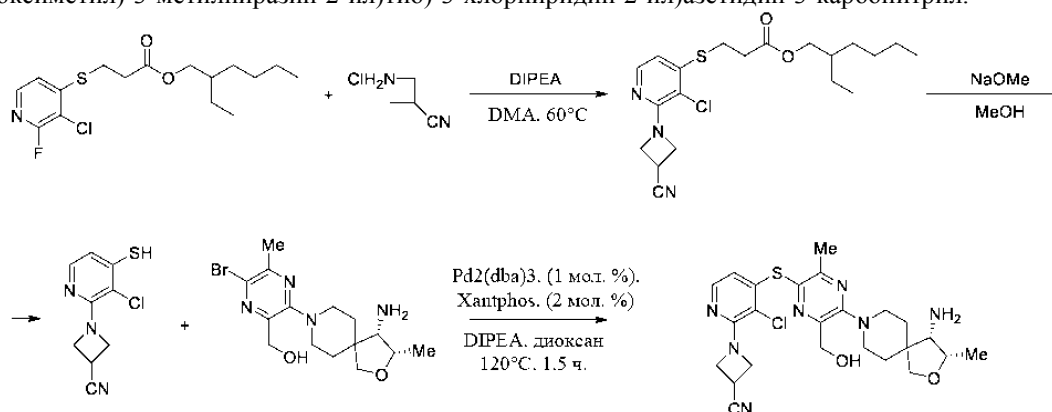
{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил} метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 277, за исключением того, что тетрагидро-2Н-пиран-4-ол был заменен на MeOH. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,56 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,80 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,40-3,14 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,04-1,67 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 466,16; найденное значение 466,37.

Пример 279. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[[3-хлор-2-(оксетан-3-илокси)пиридин-4-ил]сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил} метанол.



{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[[3-хлор-2-(оксетан-3-илокси)пиридин-4-ил]сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил} метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 277, за исключением того, что тетрагидро-2Н-пиран-4-ол был заменен на оксетан-3-ол. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,46 (s, 4H, муравьиная кислота), 8,18 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,69-5,48 (m, 1H), 5,05-4,77 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,31 (dd, $J=6,6, 4,3$ Гц, 1H), 4,17-3,83 (m, 5H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,29-3,12 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,01-1,72 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 508,17; найденное значение 508,4.

Пример 280. 1-(4-((5-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил.



Стадия 1. Синтез октан-3-ил-3-((3-хлор-2-(3-цианоазетидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору октан-3-ил-3-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата в DMA (862 мкл) добавляли гидрохлорид 3-азетидинкарбонитрила (152 мг, 1,29 ммоль) и DIPEA (298 мкл, 1,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при 60°C в течение 6 ч. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали *in vacuo* и остаток, октан-3-ил-3-((3-хлор-2-(3-цианоазетидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пропаноат, переносили на следующую стадию без любой дополнительной очистки и предполагая количественный выход. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₀H₂₈ClN₃O₂S: 410,17; найденное значение 409,9.

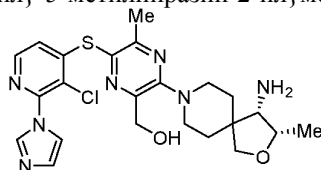
Стадия 2. Синтез 1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрила.

К суспензии октан-3-ил-3-((3-хлор-2-(3-цианоазетидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (176 мг, 429 мкмоль) в MeOH (4,28 мл) добавляли метоксид натрия (44,7 мг, 828 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением необходимого продукта, представляющего собой 1-(3-хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (89,0 мг, 394 мкмоль, 91,9%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₉H₈ClN₃S: 226,01; найденное значение 225,7.

Стадия 3. Синтез 1-(4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрила.

1-(3-Хлор-4-меркаптопиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (81,9 мг, 363 мкмоль), (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиазин-2-ил)метанол (90 мг, 242 мкмоль), Xantphos (28,0 мг, 48,4 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (22,1 мг, 24,2 мкмоль) отweighивали в сосуд для микроволновой обработки. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂ и добавляли диоксан (дегазированный) (2,42 мл) с последующим добавлением DIPEA (84,0 мкл, 484 мкмоль). Свободное пространство реакционного сосуда продували еще 3 раза с помощью N₂ и смесь нагревали до 120°C под воздействием микроволнового излучения в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали до сухого состояния и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой 1-(4-((5-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (32,0 мг, 62 мкмоль, 25,8%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₄H₃₀ClN₇O₂S: 516,20; найденное значение 516,1. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,09 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,09 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,40-4,35 (m, 3H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,72 (tt, J=8,7, 6,0 Гц, 1H), 3,47 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,12 (ddd, J=13,7, 11,2, 2,7 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,91 (d, J=13,5 Гц, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,5 Гц, 3H).

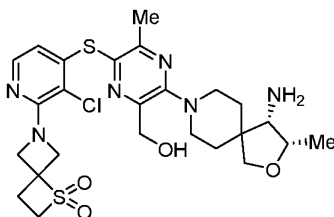
Пример 281. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол.



{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280, за исключением того, что 3-азетидинкарбонитрил был заменен на имидазол. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (s, 1H, муравьиная кислота), 8,29-8,09 (m, 2H), 7,67 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=1,5, 1,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,00-3,78 (m,

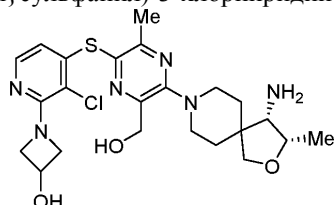
4H), 3,28-3,11 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,02-1,83 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{21}H_{28}ClN_5O_3S$: 502,17; найденное значение 502,3.

Пример 282. 6-[4-(5-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил]сульфанил]-3-хлорпиридин-2-ил]-1 λ^6 -тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1,1-дион.



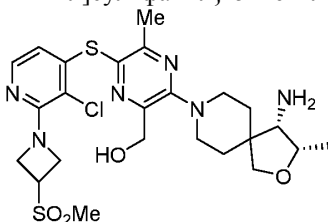
6-[4-(5-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил]сульфанил]-3-хлорпиридин-2-ил]-1 λ^6 -тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1,1-дион синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280, за исключением того, что 3-азетидинкарбонитрил был заменен на 1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ий-1,1-диоксид. 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,53 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,79 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,09 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,09 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{25}H_{33}ClN_6O_4S_2$: 581,17; найденное значение 581,4.

Пример 283. Синтез 1-[4-(5-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил]сульфанил]-3-хлорпиридин-2-ил]азетидин-3-ола.



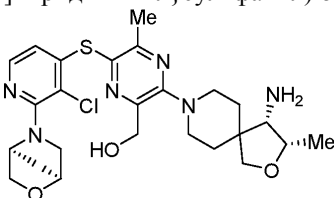
1-[4-(5-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиазин-2-ил]сульфанил]-3-хлорпиридин-2-ил]азетидин-3-ол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280, за исключением того, что 3-азетидинкарбонитрил был заменен на 3-гидроксиазетидин (соль HCl). 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,98 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,02 (ddd, J=9,1, 4,7, 1,2 Гц, 2H), 3,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,91-3,79 (m, 5H), 3,28 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,23 (ddd, J=13,8, 10,7, 3,0 Гц, 1H), 3,15 (ddd, J=13,5, 10,8, 2,8 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,74 (d, J=12,8 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{23}H_{31}ClN_6O_3S$: 507,20; найденное значение 507,1.

Пример 284. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(3-метансульфонилазетидин-1-ил)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанола.



{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(3-метансульфонилазетидин-1-ил)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280, за исключением того, что 3-азетидинкарбонитрил был заменен на 3-метилсульфонилазетидин (соль HCl). 1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,07 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,29 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,23 (ddd, J=13,6, 10,7, 3,1 Гц, 1H), 3,15 (ddd, J=13, 6, 10,9, 2,9 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,85 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{24}H_{33}ClN_6O_4S_2$: 569,18; найденное значение 569,1.

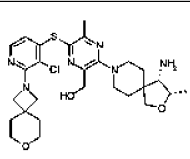
Пример 285. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(3-хлор-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил]сульфанил)-5-метилпиазин-2-ил}метанол.



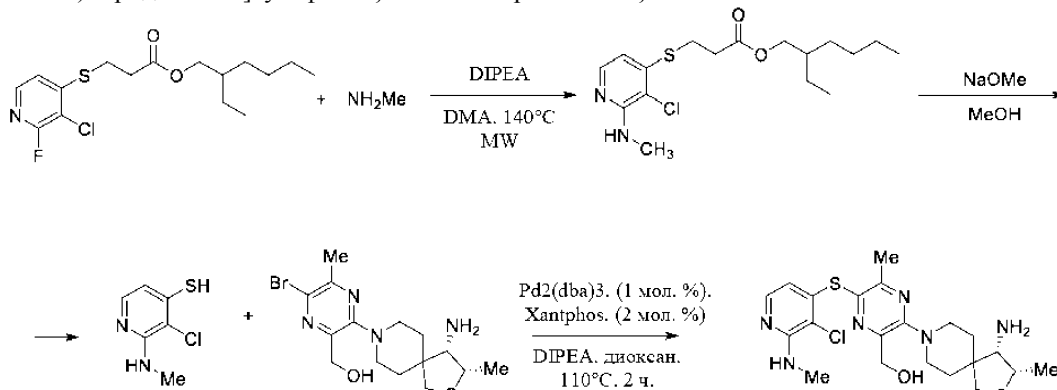
{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-({3-хлор-2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пиридин-4-ил}сульфанил)-5-метилпиразин-2-ил} метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280, за исключением того, что 3-азетидинкарбонитрил был заменен на (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан (соль HCl). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,76 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,65-4,63 (m, 2H), 4,32 (qd, J=6,5, 4,2 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 4,01-3,83 (m, 6H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,19 (ddd, J=13,8, 11,0, 3,0 Гц, 1H), 3,12 (ddd, J=13,8, 11,2, 2,7 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₂₅H₃₃ClN₆O₃S: 533,21; найденное значение 533,3.

Следующий пример синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 280.

Таблица 11. Пример 286

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 286		561, 1

Пример 287. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{{3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил}сульфанил}-5-метилпиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата.

К раствору 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата (230 мг, 661 мкмоль) в THF (6,60 мл) добавляли 2 М раствор метанамина (1 мл, 2,00 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали в условиях воздействия микроволнового излучения при 140°C в течение 8 ч. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-20% EtOAc/Hex с получением необходимого продукта, представляющего собой 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (180 мг, 501 мкмоль, 75,9%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₁₇H₂₇ClN₂O₂S: 359,15; найденное значение 359,4. Стадия 2. Синтез 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиола.

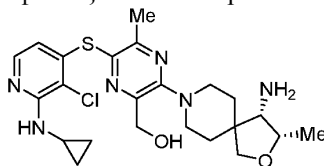
К суспензии 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (180 мг, 501 мкмоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли метоксид натрия (85,2 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в герметизированном флаконе при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиола (60,0 мг, 343 мкмоль, 68,7%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₆H₇ClN₂S: 175,00; найденное значение 174,9.

Стадия 3. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{{3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил}сульфанил}-5-метилпиразин-2-ил} метанола.

В сосуд для микроволновой обработки добавляли 3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанол (50 мг, 134 мкмоль), 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол (35,1 мг, 201 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (12,2 мг, 13,4 мкмоль), Xantphos (15,5 мг, 26,8 мкмоль) и DIPEA (69,9 мкл, 402 мкмоль). Смесь вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин, затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (1,34 мл). Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 120°C в условиях воздействия микроволнового излучения в течение 2 ч. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-

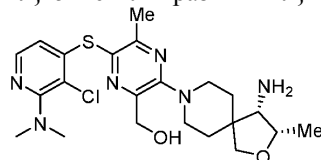
азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол (26,0 мг, 55,9 мкмоль, 41,7%), в виде его соли с муравьиной кислотой. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,42 (s, 2H, муравьиная кислота), 7,68 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,02-3,78 (m, 4H), 3,44 (d, $J=4,2$ Гц, 1E), 3,25-3,07 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: 465,18; найденное значение 465,34.

Пример 288. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол.



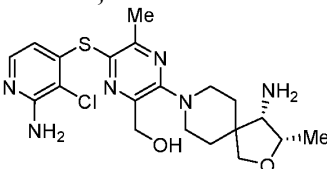
{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(циклопропиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного примеру 287, за исключением того, что метанамин был заменен на циклопропиламин. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,73 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,92 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,92 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,82 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: 491,19; найденное значение 491,46.

Пример 289. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол.

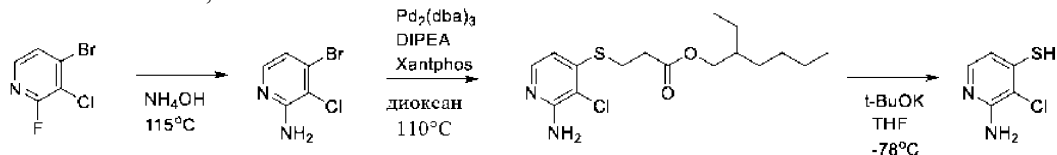


{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-{[3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил]сульфанил}-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 287, за исключением того, что метиламин был заменен на диметиламин. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,42 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,82 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: 479,19; найденное значение 479,40.

Пример 290. {6-[(2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)сульфанил]-3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метилпиазин-2-ил}метанол.



{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}пиридин-4-ил)сульфанил]-5-метилпиазин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 287, за исключением того, что 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол был заменен на 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 7,59 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,30 (qd, $J=6,5$, 4,1 Гц, 1H), 3,99-3,82 (m, 4H), 3,44 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,13 (dddd, $J=34,4$, 13,8, 11,1, 2,9 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,32 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$: 451,16; найденное значение 451,35.



Синтез 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола.

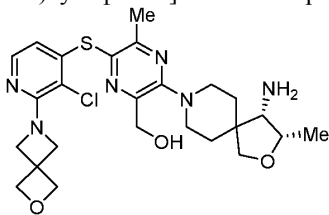
Стадия 1. 4-Бром-3-хлор-2-фторпиридин (2 г, 9,50 ммоль, 1 экв.) суспендировали в гидроксиде аммония (10,4 мл, 269 ммоль, 28 экв.) в герметизированном сосуде. Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,85 г, 8,91 ммоль, выход 95%). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расщ. для $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrClN}_2$: 206,92; найденное значение 206,6.

Стадия 2. 4-Бром-3-хлорпиридин-2-амин (1,83 г, 8,82 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,04 г, 1,14 ммоль,

0,13 экв.) и Xantphos (1,52 г, 2,64 ммоль, 0,3 экв.) помещали в герметизированный сосуд под давлением и суспендировали в дегазированном 1,4-диоксане (44,0 мл). Далее добавляли 2-этилгексил-3-меркаптопропаноат (5,00 мл, 22,0 ммоль, 2,5 экв.) и DIPEA (6,11 мл, 35,2 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь дегазировали в течение десяти минут, затем герметизировали. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в гептане (150 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали, и суспендировали в гептане (150 мл), и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого твердого вещества (2,97 г, 8,61 ммоль, выход 98%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₁₆H₂₅ClN₂O₂S: 345,13; найденное значение 345,2. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 7,84 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,50 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5,06-4,80 (m, 2H), 4,02 (dd, J=5,8, 2,4 Гц, 2H), 3,20 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H), 1,39-1,18 (m, 8H), 0,99-0,78 (m, 6H).

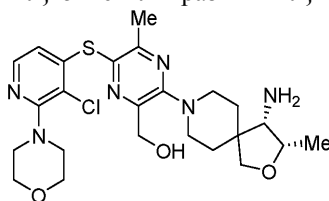
Стадия 3. 2-Этилгексил-3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноат (3 г, 8,69 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (49,9 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и помещали в атмосферу азота. Далее добавляли трет-бутоксид калия (11,2 мл, 11,2 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционная смесь изменялась от прозрачно желтой до густой взвеси. Охлажденную взвесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью THF с получением белого твердого вещества. Очистка с помощью колоночной хроматографии (0-20% градиент MeOH/дихлорметан) обеспечивала получение продукта в виде белого твердого вещества (0,92 г, 5,72 ммоль, выход 66%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] calc. for C₅H₅ClN₂S: 160,99; найденное значение 160,6. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,47 (d, J=5,4 Гц, 1H).

Пример 291. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}пиридин-4-ил)сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил}метанол.



{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}пиридин-4-ил)сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 287, за исключением того, что метанамин был заменен на 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,57 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,74 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,01 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,01 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₅H₃₃ClN₆O₃S: 533,20; найденное значение 533,42.

Пример 292. {3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[[3-хлор-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил}метанол.



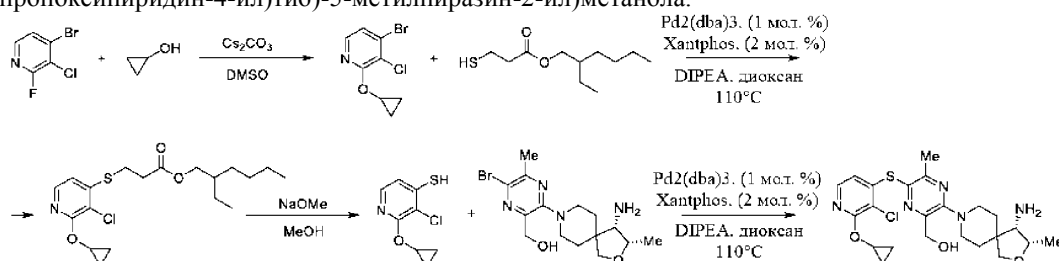
{3-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[[3-хлор-2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил}метанол синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 287, за исключением того, что метанамин был заменен на морфолин. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 7,90 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,29 (d, -MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₄H₃₃ClN₆O₃S: 521,20; найденное значение 521,1.

Следующие примеры синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 287.

Таблица 12. Примеры 293-294

Пример	Структура	Найденный M+1
ПРИМЕР 293		493, 5
ПРИМЕР 294		505, 4

Пример 295. Синтез (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-циклопропокси)пиридин-4-ил)тио)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-2-циклопропоксипиридина.

К суспензии 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (200 мг, 950 мкмоль) в DMSO (1 мл) добавляли циклопропанол (82,4 мг, 1,42 ммоль) и карбонат цезия (619 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при 100°C в течение 90 мин. Полученную в результате реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали еще два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии 0-25% EtOAc/гептан с получением необходимого продукта, представляющего собой 4-бром-3-хлор-2-циклопропоксипиридин (50,0 мг, 201 мкмоль, 21,1%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₈H₇BrClNO: 247,94; найденное значение 249,0.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамата.

В сосуд для микроволновой обработки добавляли 4-бром-3-хлор-2-циклопропоксипиридин (50 мг, 201 мкмоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропаноат (49,1 мг, 221 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (5,36 мг, 12,0 мкмоль), Xantphos (11,6 мг, 20,1 мкмоль) и DIPEA (51,9 мг, 402 мкмоль). Смесь вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин, затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (2,01 мл). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и вакуумировали три раза и затем нагревали до 120°C в течение 1,5 ч в условиях воздействия микроволнового излучения. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали in vacuo.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-100% EtOAc/гептаны. Чистые фракции объединяли и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта, представляющего собой трет-бутил-((3S,4S)-8-(5-((3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)карбамат (55,0 мг, 86,4 мкмоль, 90,7%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₁₉H₂₈ClNO₃S: 386,15; найденное значение 386,30.

Стадия 3. Синтез 3-хлор-2-циклопропоксипиридин-4-тиола.

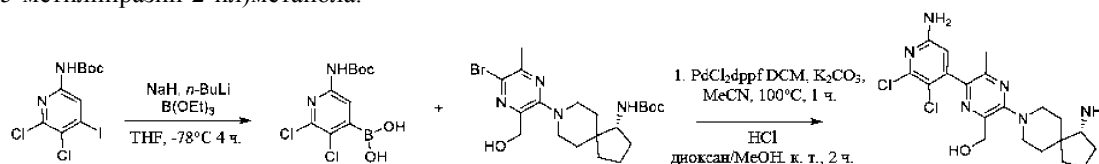
К суспензии 2-этилгексил-3-((3-хлор-2-циклопропокси)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (40 мг, 103 мкмоль) в MeOH (1,02 мл) добавляли метоксид натрия (11,1 мг, 206 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в закрытом флаконе при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную в результате реакцию смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением 0-10% MeOH/DCM с получением необходимого продукта, представляющего собой 3-хлор-2-циклопропоксипиридин-4-тиол (18,6 мг, 92,2 мкмоль, 89,8%). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расч. для C₈H₈ClNOS: 202,00; найденное значение 202,1.

Стадия 4. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[(3-хлор-2-циклопропокси)пиридин-4-ил]сульфанил]-5-метилпиразин-2-ил}метанола.

В сосуд для микроволновой обработки добавляли (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанол (25 мг, 67, 6 мкмоль), 3-хлор-2-

циклопропоксипиридин-4-тиол (21,3 мг, 101 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,02 мг, 6,76 мкмоль), Xantphos (7,83 мг, 13,5 мкмоль) и DIPEA (23,4 мкл, 135 мкмоль). Смесь вакуумировали в централизованной вакуумной системе в течение 10 мин, затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (675 мкл). Реакционную смесь продували с помощью N_2 и вакуумировали три раза и затем перемешивали при 110°C в условиях воздействия микроволнового излучения в течение 2 ч. Реакция завершилась согласно LC-MS. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали и затем фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((3-хлор-2-циклопропоксипиридин-4-ил)тио)-5-метилпирозин-2-ил)метанол (14,0 мг, 28,4 мкмоль, 42,1%), в виде его соли с муравьиной кислотой. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H) (муравьиная кислота), 7,82 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,29 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,02-1,65 (m, 4H), 1,29 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,86-0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 492,18; найденное значение 492,42.

Пример 296. Синтез (R)-(6-(6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ил)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-ил)метанола.



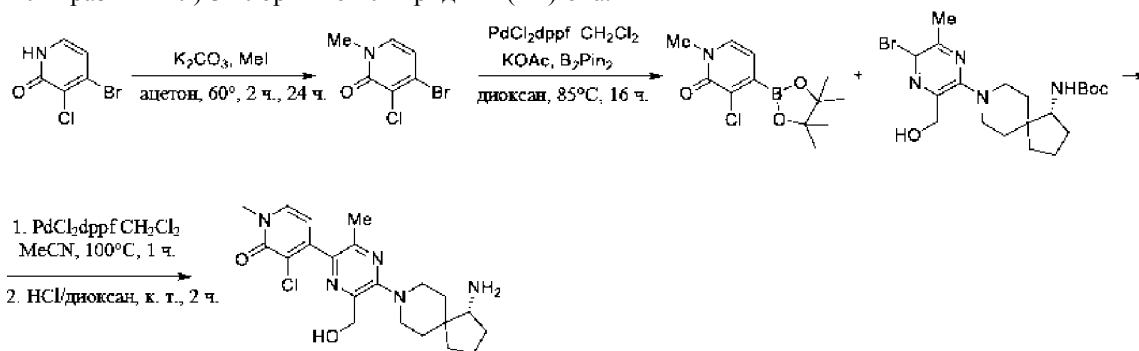
Стадия 1. Синтез (6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновой кислоты.

Смесь трет-бутил-(5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (2 г, 5,14 ммоль) в THF (25,6 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N_2 . Гидрид натрия (240 мг, 10,0 ммоль) добавляли порциями. Когда выделение водорода завершилось, реакционную смесь охлаждали при -78°C и добавляли *n*-бутиллитий (4,28 мл, 10,7 ммоль) в течение периода, составляющего 5 мин. Добавляли триэтилборат (1,91 мл, 11,3 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 4 ч. Затем добавляли воду и обеспечивали нагревание смеси до 0°C. Добавляли EtOAc и насыщенный раствор хлорида аммония и фазы разделяли. Органическую фазу промывали дополнительным количеством насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4 и растворитель выпаривали. Очистка с помощью колоночной хроматографии обеспечивала получение 890 мг (56%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]$ расч. для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 206,99, найденное значение 206,9.

Стадия 2. Синтез (R)-(6-(6-амино-2,3-дихлорпиридин-4-ил)-3-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпирозин-2-ил)метанола.

(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновую кислоту (90,5 мг, 295 мкмоль), карбонат калия (108 мг, 788 мкмоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (32,1 мг, 39,4 мкмоль) и (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (90 мг, 197 мкмоль) отвешивали во флакон, обеспеченный магнитной мешалкой и закрываемой крышкой с мембраной. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N_2 . MeCN (1,97 мл, дегазированный барботированием N_2 в течение 1 ч) добавляли в противовес N_2 и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N_2 . Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 100°C, и энергично перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-(>99)% EtOAc/гептаны). Очищенный продукт растворяли в MeOH (2 мл). Раствор обрабатывали с помощью HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении и очистка с помощью препаративной HPLC обеспечивали получение 32 мг (37%) необходимого продукта. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,76 (dd, $J=30,5$, 13,6 Гц, 2H), 3,26 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,94-1,69 (m, 6H), 1,62-1,54 (m, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]$ расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$: 437,16; найденное значение 437,1.

Пример 297. Синтез (R)-4-(5-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпиразин-2-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она.



Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она.

В 40 мл флаконе с завинчивающейся крышкой с мембраной 4-бром-3-хлорпиридин-2(1H)-он (600 мг, 2,87 ммоль) растворяли в ацетоне (2,87 мл) и добавляли карбонат калия (1,57 г, 11,4 ммоль) с последующим добавлением йодметана (706 мкл, 11,4 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры и фильтрации через целит растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-99% EtOAc/гептаны) с получением 423 мг (66%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для C₆H₅BrClNO: 221,93, найденное значение 221,9.

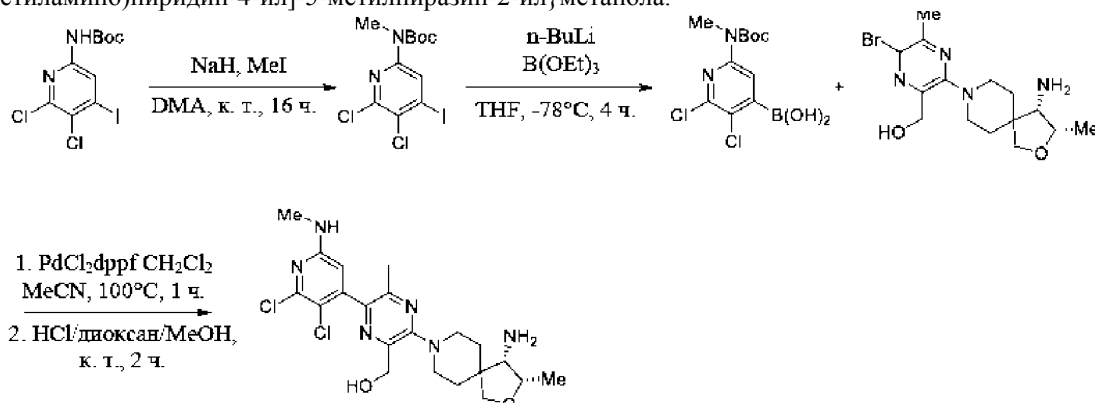
Стадия 2. Синтез 3-хлор-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она.

4-Бром-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-он (250 мг, 1,12 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (56,6 мг, 69,4 мкмоль), бис(пинаколато)дибор (426 мг, 1,68 ммоль) и ацетат калия (340 мг, 3,47 ммоль) отвешивали в 40 мл стеклянный флакон, обеспеченный завинчивающейся крышкой с мембраной и магнитной мешалкой. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂ и добавляли диоксан (дегазированный) (7,46 мл) в противовес N₂. Свободное пространство реакционного сосуда барботировали 3 раза с помощью N₂ и смесь помещали в предварительно нагретый нагревательный блок (85°C). После перемешивания в течение ночи смесь фильтровали через целит и затем выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (1-(>15%) MeOH/DCM) и затем растирали с небольшим количеством MeOH с получением 120 мг (40%) необходимого продукта в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M (бороновая кислота)-1] расщ. для C₆H₇BClNO₃: 187,02, найденное значение 187,6.

Стадия 3. Синтез (R)-4-(5-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(гидроксиметил)-3-метилпиразин-2-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2(1H)-она.

(R)-трет-Бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (100 мг, 219 мкмоль), карбонат калия (121 мг, 876 мкмоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (35,7 мг, 43,8 мкмоль) и 6-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (76,5 мг, 284 мкмоль) отвешивали в 2 драхмовый флакон, обеспеченный магнитной мешалкой и завинчивающейся крышкой с мембраной. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂. MeCN (2,57 мл, дегазированный барботированием N₂ в течение 1 ч) добавляли в противовес N₂ и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N₂. Данную смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 100°C, и энергично перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита с последующими концентрированием при пониженном давлении и очисткой с помощью колоночной хроматографии (0-(>99%) EtOAc/гептаны). Очищенный продукт растворяли в MeOH (2 мл). Раствор обрабатывали с помощью HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт с удаленной защитной группой очищали с помощью препаративной HPLC с получением 17 мг (14%) необходимого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,74 (dd, J=7,0, 1,0 Гц, 1H), 6,44 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,71 (d, J=1,0 Гц, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,17 (ddt, J=13,4, 11,5, 2,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,95-1,71 (m, 6H), 1,59 (t, J=13,8 Гц, 2H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расщ. для C₂₁H₂₈ClN₅O₂: 418,20, найденное значение 418,3.

Пример 298. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[2,3-дихлор-6-(метиламино)пиридин-4-ил]-5-метилпиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)(метил)карбамата.

Гидрид натрия (149 мг, 6,16 ммоль) суспендировали в DMA (10,2 мл) и смесь охлаждали до 0°C. При 0°C добавляли раствор трет-бутил-(5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (2 г, 5,14 ммоль) в DMA (5,14 мл) в течение периода, составляющего 5 мин. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и затем в течение 1 ч при комнатной температуре. Метилийодид (425 мкл, 6,83 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии.

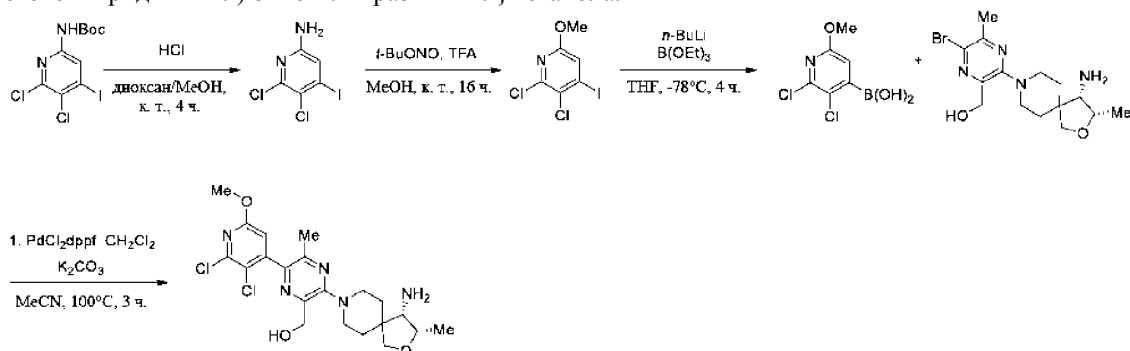
Стадия 2. Синтез (6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновой кислоты.

Смесь трет-бутил-(5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)(метил)карбамата (500 мг, 1,24 ммоль) в THF (6,19 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере N₂. н-Бутиллитий (1,04 мл, 2,60 ммоль) добавляли в течение периода, составляющего 5 мин, и обеспечивали перемешивание смеси при -78°C в течение 25 мин. Триэтилборат (462 мкл, 2,72 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 4 ч. Добавляли воду и обеспечивали нагревание смеси до 0°C. Добавляли EtOAc и насыщенный раствор хлорида аммония и фазы разделяли. Органическую фазу промывали дополнительным количеством насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH/DCM) с получением 310 мг (79%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₁₁H₁₅BCl₂N₂O₄: 321,06, найденное значение 321,2.

Стадия 3. Синтез {3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-[2,3-дихлор-6-(метиламино)пиридин-4-ил]-5-метилпиразин-2-ил} метанола.

(3-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпиразин-2-ил)метанол (100 мг, 269 мкмоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (43,9 мг, 53,8 мкмоль), карбонат калия (147 мг, 1,07 ммоль) и (6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2,3-дихлорпиридин-4-ил)бороновую кислоту (112 мг, 349 мкмоль) отвешивали в сосуд для микроволновой обработки, обеспеченный магнитной мешалкой. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂. MeCN (2,68 мл, дегазированный барботированием N₂ в течение 1 ч) добавляли в противовес N₂ и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N₂. Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 100°C, и энергично перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита с последующими концентрированием при пониженном давлении и очисткой с помощью колоночной хроматографии (0-(>99)% EtOAc/гептаны). После выпаривания растворителя очищенный продукт реакции сочетания поглощали в MeOH (2 мл) и добавляли HCl в диоксане (1,00 мл, 4,03 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 17 мг (14%) необходимого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,56 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,93 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,27 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (dt, J=13,9, 9,9 Гц, 2H), 1,85 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,75 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₁H₂₈C₁₂N₆O₂: 467,18, найденное значение 467,3.

Пример 299. Синтез 3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлор-6-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез 5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-амина.

трет-Бутил-(5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамат (2 г, 5,14 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли HCl (4 М в диоксане) (л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением необходимого продукта, чистого согласно ЯМР (выход 1,5 г, количественный). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₅H₃Cl₂IN₂: 288,88, найденное значение 288,9.

Стадия 2. Синтез 2,3-дихлор-4-йод-6-метоксипиридина.

К раствору 5,6-дихлор-4-йодпиридин-2-амина при 0°C (550 мг, 1,90 ммоль) в MeOH (8,33 мл) и TFA (435 мкл, 5,70 ммоль) добавляли трет-бутилнирит (1,18 мл, 10,0 ммоль) так, чтобы поддерживать температуру ниже 5°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления воды и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 381 мг (67%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₆H₄Cl₂INO: 303,88, найденное значение 304,0.

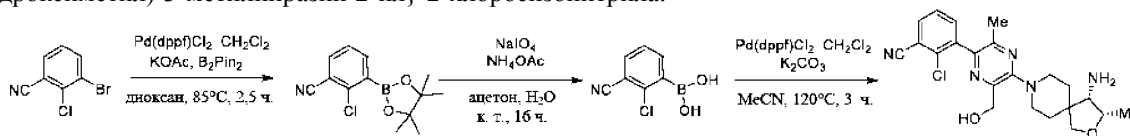
Стадия 3. Синтез (2,3-дихлор-6-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты.

Смесь 2,3-дихлор-4-йод-6-метоксипиридина (215 мг, 707 мкмоль) в THF (3,53 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере N₂. n-Бутиллитий (592 мкл, 1,48 ммоль) добавляли в течение периода, составляющего 5 мин, и обеспечивали перемешивание смеси при -78°C в течение 25 мин. Триэтилборат (263 мкл, 1,55 ммоль) затем добавляли и смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Затем добавляли воду и обеспечивали нагревание смеси до 0°C. Добавляли EtOAc и насыщенный раствор хлорида аммония и фазы разделяли. Органическую фазу промывали дополнительным количеством насыщенного раствора хлорида аммония и солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 124 мг (79%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₆H₆Cl₂NO₃: 220,98, найденное значение 221,0.

Стадия 4. Синтез 3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлор-6-метоксипиридин-4-ил)-5-метилпиразин-2-ил} метанола.

(2,3-Дихлор-6-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (63,0 мг, 284 мкмоль), карбонат калия (121 мг, 876 мкмоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (35,7 мг, 43,8 мкмоль) и (R)-трет-бутил-(8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (100 мг, 219 мкмоль) отвешивали в 2-драхмовый флакон, обеспеченный завинчивающейся крышкой с мембраной и магнитной мешалкой. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N₂. Добавляли MeCN (2,18 мл, дегазированный барботированием N₂ в течение 1 ч) в противовес N₂ и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N₂. Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 100°C, и энергично перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной HPLC с получением 15,8 мг (17%) необходимого продукта. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,79 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,69 (t, J=14,2 Гц, 2H), 3,26-3,04 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (dt, J=21,2, 10,2 Гц, 2H), 1,81 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,74 (d, J=12,8 Гц, 1H), 1,28 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] расч. для C₂₁H₂₇Cl₂N₅O₃: 468,16, найденное значение 468,4.

Пример 300. Синтез 3-{5-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиразин-2-ил}-2-хлорбензонитрила.



Стадия 1. Синтез 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила.

3-Бром-2-хлорбензонитрил (500 мг, 2,30 ммоль), бис(пинаколато)дифтор (741 мг, 2,92 ммоль), [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (93,9 мг, 115 мкмоль) и ацетат калия (689 мг, 7,03 ммоль) отвешивали в 40 мл флакон, обеспеченный тефлоновой/резиновой завинчивающейся крышкой и магнитной мешалкой. Реакционный сосуд продували 3 раза с помощью N_2 , добавляли диоксан (дегазированный) (18,4 мл) в противовес N_2 и свободное пространство реакционного сосуда продували более 3 раз с помощью N_2 . Реакционную смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый до 85°C , и энергично перемешивали при данной температуре в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит, фильтрат выпаривали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-99% EtOAc/гептаны) с получением 370 мг (61%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: $[M+H]^+$ расщ. для $C_{13}H_{15}BClNO_2$: 264,10, найденное значение 263,8.

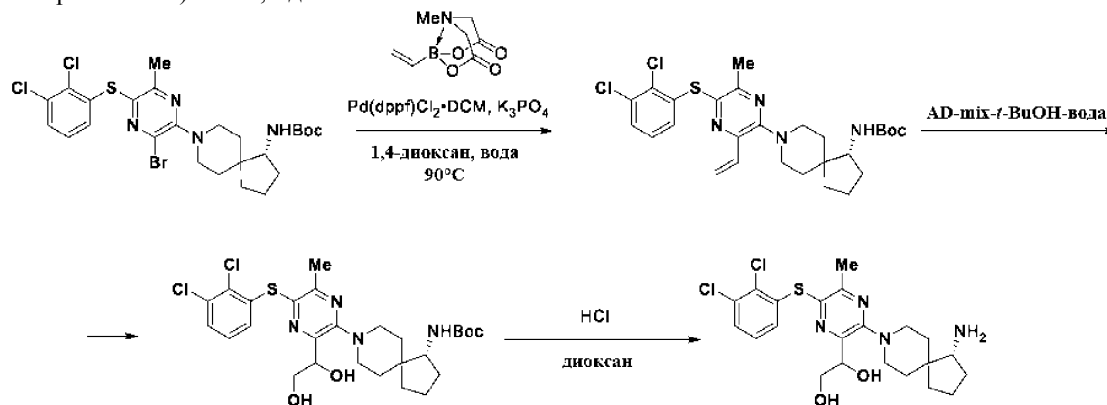
Стадия 2. Синтез (2-хлор-3-цианофенил)бороновой кислоты.

Периодат натрия (375 мг, 1,76 ммоль) и ацетат аммония (135 мг, 1,76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (155 мг, 588 мкмоль) в ацетоне (3,92 мл) и воде (1,96 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой и тщательно экстрагировали с помощью EtOAc. После удаления растворителя при пониженном давлении неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-25% MeOH/DCM) с получением 281 мг (69%) необходимого продукта. LC-MS (ESI) масса/заряд: $[M-H]^-$ расщ. для $C_7H_5BClNO_2$: 180,00, найденное значение 180,2.

Стадия 3. Синтез 3-{5-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпирозин-2-ил}-2-хлорбензонитрила.

(3-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-бром-5-метилпирозин-2-ил)метанол (100 мг, 269 мкмоль), карбонат калия (147 мг, 1,07 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (43,9 мг, 53,8 мкмоль) и (2-хлор-3-цианофенил)бороновую кислоту (63,3 мг, 349 мкмоль) отвешивали в 2-драхмовый флакон, обеспеченный завинчивающейся крышкой с мембраной и магнитной мешалкой. Реакционный сосуд барботировали 3 раза с помощью N_2 . MeCN (2,68 мл, дегазированный барботированием N_2 в течение 1 ч) добавляли в противовес N_2 и свободное пространство реакционного сосуда продували 3 раза с помощью N_2 . Смесь помещали в нагревательный блок, предварительно нагретый при 120°C , и энергично перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной HPLC с получением 33,7 мг (29%) необходимого продукта. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=1,1$, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=1,1$, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,95 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,10 (t, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,28 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,87 (d, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,76 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 1,31 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[M+H]^+$ расщ. для $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$: 428,19, найденное значение 428,1.

Пример 301. Синтез 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпирозин-2-ил)этан-1,2-диола.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-винилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

В 4 мл флакон загружали (R)-трет-бутил-(8-(3-бром-5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (100 мг, 0,1659 ммоль, примеры 43 и 44), MIDA сложный эфир винилбороновой кислоты (45,5 мг, 0,2488 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с DCM (13,5 мг, 0,01658 ммоль). Флакон затем продували азотом перед добавлением во флакон дегазированного 1,4-диоксана (1,65 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. По истечении этого времени добавляли раствор фосфата калия (211 мг, 0,9954 ммоль, 6 экв.) в воде (330 мкл) во флакон, который затем помещали в нагревательную баню при 90°C и обеспечивали перемешивание. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и

воды (5 мл). Слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Промытую органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия. Высушенный раствор затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением оранжевого масла. Данное масло очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(R)-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-винилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата в виде неоновое желтого масла (46,5 мг, выход 51%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ расч. для $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2S$: 549,2; найденное значение 549,5.

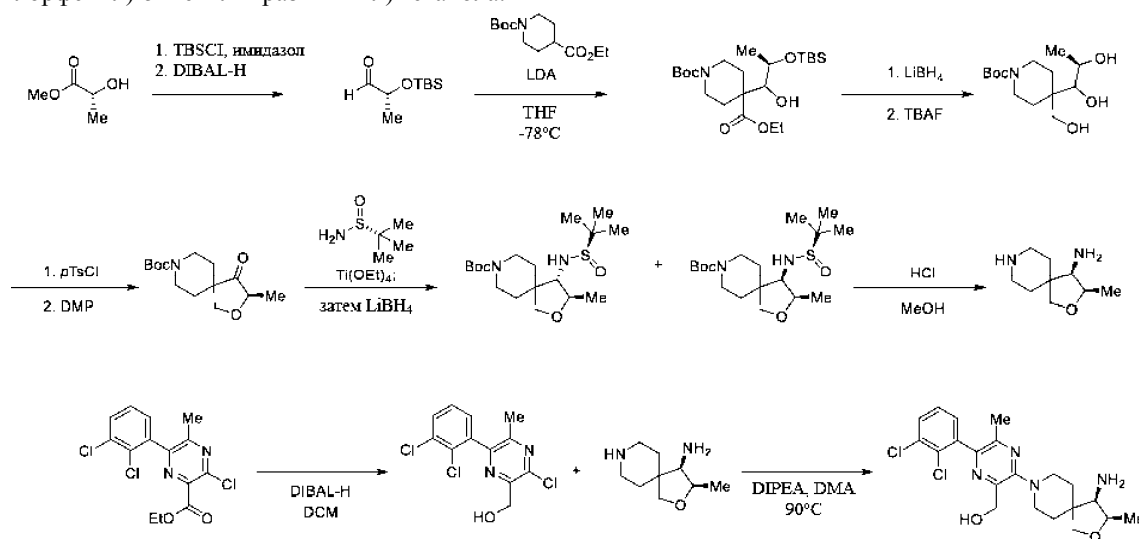
Стадия 2. Синтез трет-бутил-((1R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-(1,2-дигидроксиэтил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

В 4 мл флакон загружали AD-mix-beta (118 мг), t-BuOH (0,5 мл) и воду (0,5 мл). Полученный в результате оранжевый раствор охлаждали до 0°C и во флакон добавляли раствор (R)-трет-бутил-(8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-6-метил-3-винилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (46,5 мг, 0,08461 ммоль, 1 экв.) в t-BuOH (0,5 мл). Обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси при 4°C. После перемешивания в течение 96 ч реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали водой (5 мл) и соевым раствором (5 мл). Промытый органический раствор высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до оранжево-коричневого масла. Данный неочищенный материал переносили на следующую стадию без дополнительного определения характеристик или очистки.

Стадия 3. Синтез 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпирозин-2-ил)этан-1,2-диола.

В 2 мл флакон загружали трет-бутил-((1R)-8-(5-((2,3-дихлорфенил)тио)-3-(1,2-дигидроксиэтил)-6-метилпирозин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамат (24,5 мг, 0,042 ммоль, 1 экв.), диоксан (2 мл) и HCl в диоксане (4 М, 2 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до желто-оранжевого твердого вещества. Данный неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1-(3-((R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метилпирозин-2-ил)этан-1,2-диола (2, 1 мг, выход 11%). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ расч. для $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_2S$: 483,1; найденное значение 483,3.

Пример 302. Синтез (3-((3R,4R)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпирозин-2-ил)метанола.



Стадия 1. Синтез метил-(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата.

В сухой 500 мл флакон загружали имидазол (6,53 г, 96,0 ммоль, 2 экв.) и DCM (240 мл) перед его охлаждением до 0°C. После охлаждения к раствору последовательно добавляли (R)-метил-2-гидроксипропаноат (5 г, 48,0 ммоль, 1 экв.) и TBSCl (9,40 г, 62,4 ммоль, 1,3 экв.) и обеспечивали нагревание полученной в результате смеси до комнатной температуры. После перемешивания в течение 21 ч реакционную смесь фильтровали и твердый остаток промывали с помощью DCM. Объединенный фильтрат последовательно промывали с помощью 1 М HCl (100 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и солевого раствора (100 мл). Промытый органический раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-(R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата в виде прозрачного бесцветного масла (10,4 г, выход 100%). Данный материал переносили на следующую стадию без дополнительного определения характеристик или очистки.

Стадия 2. Синтез (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропанола.

В сухой 200 мл флакон загружали (R)-метил-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноат (1 г, 4,57 ммоль, 1 экв.) и DCM (45,6 мл) и полученный в результате раствор охлаждали до -78°C. После ох-

лаждения к прозрачному раствору добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1 М в DCM, 6,85 мл, 6,85 ммоль, 1,5 экв.), затем обеспечивали его перемешивание при -78°C . После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора сегнетовой соли (40 мл) при -78°C и затем обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Водную фазу затем промывали с помощью DCM (2×40 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором. Промытый органический раствор затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до прозрачного бесцветного масла. Данное масло переносили на следующую стадию без дополнительного определения характеристик или очистки.

Стадия 3. Синтез 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипропил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата.

В сухой 50 мл флакон загружали THF (15,2 мл) и охлаждали до 0°C . После охлаждения во флакон добавляли LDA (6,84 мл, 6,84 ммоль, 1,5 экв.) с получением непрозрачного желтого раствора. К данному раствору по каплям добавляли 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,17 мл, 4,78 ммоль, 1,05 экв.). После завершения данного добавления обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 0°C в течение 30 мин. По истечении этого времени к реакционной смеси добавляли по каплям (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь (860 мг, 4,56 ммоль, 1 экв.) в THF (2+2 мл на промывание) и обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 1 ч при 0°C . Реакционную смесь затем нагревали до 23°C и перемешивали в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 :вода (1:4, 10 мл) при 23°C . Полученную в результате двухфазную смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Водную фазу затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Данное масло очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 1-(трет-бутил)-4-этил 4-((2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипропил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,17 г, выход 58% за 3 стадии). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{Na}]$ расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Si}$: 468,3; найденное значение 468,4.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-((2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипропил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

В сухой 50 мл флакон загружали 1-трет-бутил-4-этил-4-((2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипропил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,17 г, 2,62 ммоль, 1 экв.) и THF (13,1 мл) с получением непрозрачного бесцветного раствора. К данному раствору добавляли борогидрид лития (2 М в THF, 1,96 мл, 3,93 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание полученного в результате прозрачного бесцветного раствора. Через 72 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и насыщенный водный раствор бикарбонат натрия:вода (1:2, 3,25 мл) добавляли для гашения реакционной смеси. Наблюдали выделение газа и перемешивание продолжали до прекращения выделения газа. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до бесцветного, частично непрозрачного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-((2R)-1,2-дигидроксипропил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

В пластиковый 20 мл флакон последовательно загружали трет-бутил-4-((2R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипропил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,05 г, 2,60 ммоль, 1 экв.), THF (8,66 мл) и фторид тетрабутиламмония (3,90 мл, 3,90 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбонат натрия:вода (1:2, 2,5 мл). Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного масла. Данное масло очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-((2R)-1,2-дигидроксипропил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (625 мг, 2,16 ммоль, выход 83% за 2 стадии) в виде прозрачного клейкого масла.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-(3R)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

В сухой 50 мл флакон загружали гидрид натрия (300 мг, 7,52 ммоль, 3,5 экв.) и продували азотом. Затем во флакон добавляли THF (10 мл) и полученную в результате взвесь охлаждали до 0°C . После охлаждения к взвеси добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-((2R)-1,2-дигидроксипропил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (625,5 мг, 2,15 ммоль, 1 экв.) в THF (4+2 мл на промывание). Непосредственно после данного добавления к взвеси добавляли по каплям раствор 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (409 мг, 2,15 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл+1 мл на промывание). Обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси в течение 1 ч при 0°C , после чего реакционную смесь охлаждали до 20°C и гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 мл).

Полученную в результате смесь энергично перемешивали в течение 10 мин перед добавлением во флакон дополнительного количества насыщенного водного раствора хлорида аммония (5 мл) и солевого раствора (5 мл). Полученную в результате смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водную фазу затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до масла, смешанного с белым твердым веществом. Данную смесь растворяли в DCM и фильтровали и полученное таким образом масло концентрировали и применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-(R)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

В сухой 25 мл флакон загружали трет-бутил-(3R)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (570 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) и DCM (5,32 мл) и полученный в результате раствор охлаждали до 0°C. После охлаждения добавляли одной порцией периодинан Десса-Мартина (1,17 г, 2,76 ммоль, 1,3 экв.) в виде твердого вещества и обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал разбавляли с помощью DCM. Полученную в результате смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(R)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (439 мг, 1,63 ммоль, выход 77% за 2 стадии) в виде прозрачного бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+Na] расщ. для C₁₄H₂₃NO₄: 292,2; найденное значение 292,2.

Стадия 8. Синтез трет-бутил-(3R,4S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата и трет-бутил-(3R,4R)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

В сухой 15 мл сосуд под давлением загружали этанолат титана(IV) (1,35 мл, 6,48 ммоль, 4 экв.) с последующим последовательным добавлением раствора трет-бутил-(R)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (439 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в THF (5,40 мл) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (392 мг, 3,24 ммоль, 2 экв.). Сосуд под давлением затем герметизировали с помощью закручивающейся крышки и бледно-желтый раствор нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 23 ч реакционную смесь охлаждали до -10°C и к желтому раствору по каплям добавляли MeOH (540 мкл). Затем по каплям добавляли борогидрид лития (810 мкл, 1,62 ммоль, 1 экв.) и обеспечивали перемешивание полученного в результате непрозрачного желтого раствора при -10°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь затем гасили при -5°C посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (~2 мл) с последующим разбавлением с помощью EtOAc (10 мл). Разбавленную молочно-белую смесь затем нагревали до комнатной температуры при интенсивном перемешивании в течение 30 мин. По истечении этого времени смесь фильтровали через подушку из целита, и прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали до бледно-желтого масла с присутствием некоторого количества твердых веществ. Данный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(3R,4S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (235,8 мг, выход 39%) и трет-бутил-(3R,4R)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (190,1 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества и прозрачного масла соответственно. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+Na] расщ. для C₁₈H₃₄N₂O₄S: 397,2; найденное значение 397,2.

Стадия 9. Синтез (3R,4R)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

В 20 мл флакон загружали (3R,4R)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (190,1 мг, 0,5072 ммоль, 1 экв.) и MeOH (1,01 мл). К данному раствору добавляли HCl в диоксане (4 M, 1,26 мл, 5,07 ммоль, 10 экв.) и затем флакон герметизировали и нагревали до 50°C. После перемешивания в течение 2 ч раствор концентрировали и непосредственно применяли в следующей реакции без дополнительной очистки.

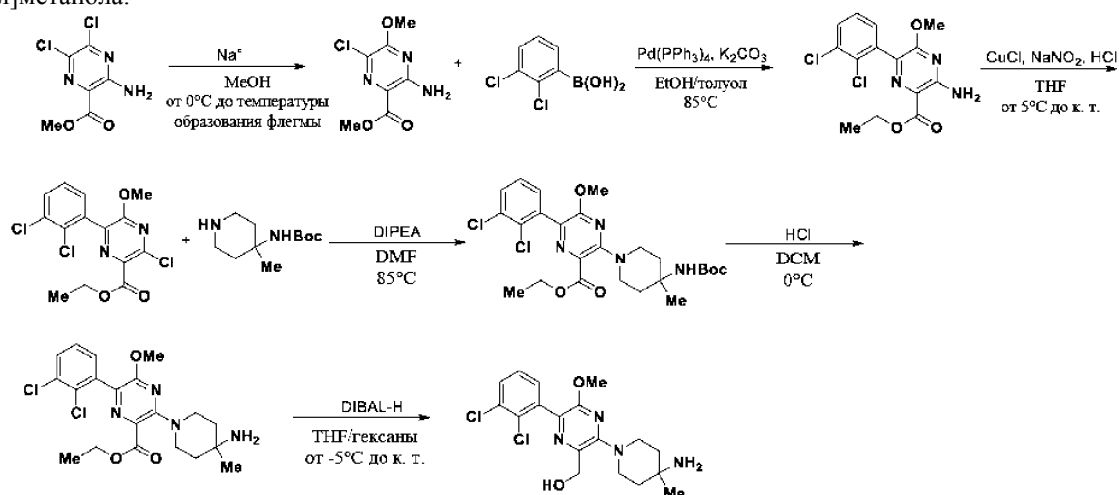
Стадия 10. Синтез (3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.

Раствор этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (1,59 г, 4,61 ммоль, 1 экв.) в THF (14 мл) охлаждали до 0°C. После охлаждения добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в гексане, 13,8 мл, 13,8 ммоль, 3 экв.) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь затем гасили посредством последовательного добавления воды (0,55 мл), 15% водного раствора NaOH (0,55 мл) и воды (1,4 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин перед тем, как смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный таким образом неочищенный остаток растворяли в DCM (30 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и соевым раствором (50 мл). Водные промывки повторно экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанола (0,99 г, выход 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 5,50 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H).

Стадия 11. Синтез (3-((3R, 4R)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.

В 20 мл флакон последовательно загружали (3R,4R)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (86,3 мг, 0,5068 ммоль, 1,5 экв.), (3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанол (102 мг, 0,3378 ммоль, 1 экв.), DMA (3,37 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (557 мкл, 3,37 ммоль, 10 экв.). Затем флакон герметизировали и реакционную смесь нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 36 ч реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (3-((3R,4R)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил) метанола (24 мг, выход 16% за 2 стадии). (3-((3R,4R)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанол выделяли в виде его формиатной соли. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,64 (dd, J=8,1, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,9, 0,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,6, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,29 (qd, J=6,5, 4,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,83 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,83 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,12 (ddd, J=13,7, 10,9, 2,9 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J=13,6, 10,8, 2,7 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,5 Гц, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂: 437,1; найденное значение 437,3.

Пример 303. Синтез [3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-ил]метанола.



Стадия 1. Синтез метил-3-амино-6-хлор-5-метоксипиразин-2-карбоксилата.

Металлический натрий (0,31 г, 13,5 ммоль, 1 экв.) осторожно добавляли к безводному MeOH (300 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдали полного растворения. Добавляли метил-3-амино-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилат (3,00 г, 13,5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и продукт фильтровали с получением метил-3-амино-6-хлор-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (2,45 г, 83%), применяемого без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (s 2H), 3,97 (s 3H), 3,80 (s 3H).

Стадия 2. Синтез этил-3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата.

В реакционную пробирку загружали 3-амино-6-хлор-5-метоксипиразин-2-карбоксилат (1,06 г, 4,87 ммоль, 1 экв.), 2,3-дихлорфенилбороновую кислоту (1,39 г, 7,26 ммоль, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (3,34 г, 24,2 ммоль, 4,96 экв.). Добавляли толуол (26,5 мл) и этанол (35 мл), смесь продували аргоном и добавляли Pd(PPh₃)₄ (281 мг, 0,24 ммоль, 0,05 экв.). Пробирку герметизировали и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал экстрагировали этилацетатом. Органические слои концентрировали и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5-20% этилацетата в гексане) с получением этил-3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (703 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (m, 1H), 7,67 (s 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,88 (s 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата.

Этил-3-амино-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилат (379 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) растворяли в THF (4,7 мл) и охлаждали до 5°C. Добавляли по каплям 12 М HCl (1,40 мл) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин при 5°C с последующим добавлением NaNO₂ (305 мг, 4,43 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C и затем порциями добавляли CuCl (219 мг, 2,22 ммоль, 2 экв.). Добавляли THF (1 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Продукт экстрагировали этилацетатом и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 5% этилацетата в гексане) с получением этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (158 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88-7,62 (m, 1H), 7,54 (s 1H), 7,53 (m, 1H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (s 3H), 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез этил-3-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метилпиперидин-1-ил}-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата.

Этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилат (158 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-(4-метилпиперидин-4-ил)карбамат (141 мг, 0,7 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,15 мл, 0,9 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (3,16 мл) в стеклянном герметизированном реакторе. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 0-20% этилацетата в гексане) с получением этил-3-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метилпиперидин-1-ил}-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (210 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (dd, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,27 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32-1,25 (m, 6H).

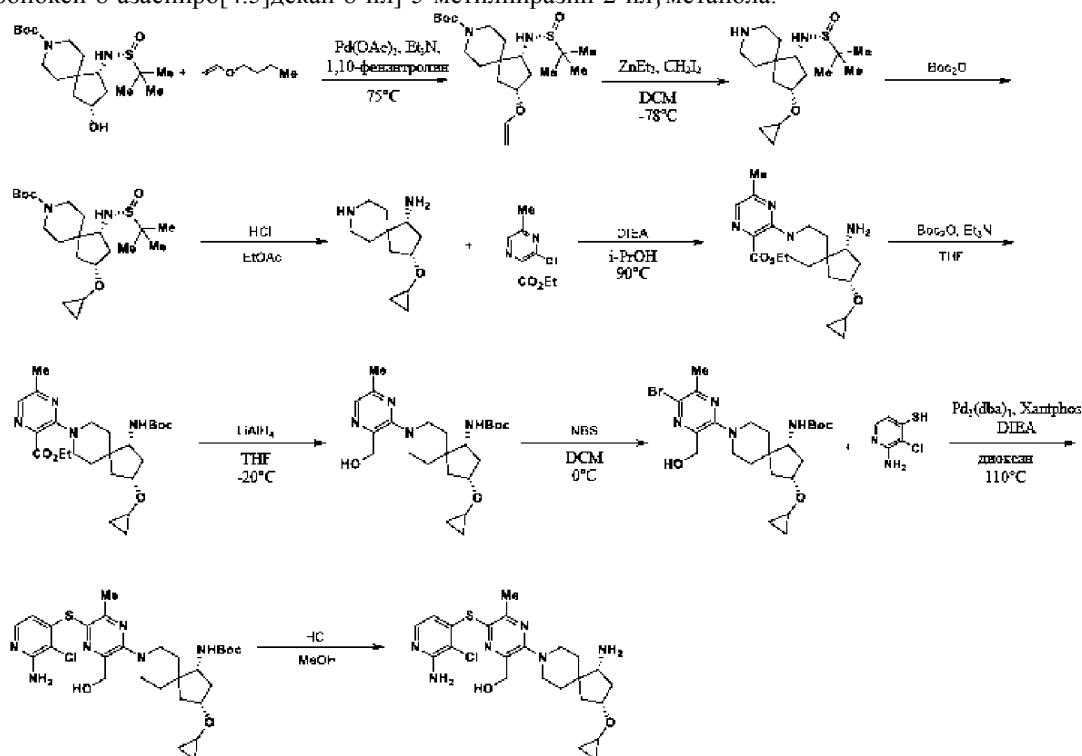
Стадия 5. Синтез этил-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата.

Раствор этил-3-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метилпиперидин-1-ил}-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (214 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) охлаждали до 0°C и затем газообразную HCl барботировали через раствор. Через 40 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. К остатку добавляли воду (10 мл) и полученный в результате раствор охлаждали. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ для регулирования pH до приблизительно 9. Продукт экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (178 мг, 100%) в виде светло-оранжевого масла, применяемого без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 2H), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (m, 4H), 1,63-1,42 (m, 4H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез [3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-ил]метанола.

Раствор этил-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-карбоксилата (172 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) охлаждали до -5°C и по каплям добавляли 1 М раствор DIBAL-H (1 М в гексанах, 1,17 мл, 1,17 ммоль, 3 экв.). После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли с помощью Et₂O (5 мл) и охлаждали. Реакционную смесь гасили посредством последовательного добавления H₂O (0,05 мл), 15% раствора NaOH (0,05 мл) и H₂O (0,12 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью Et₂O. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением [3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метоксипиразин-2-ил]метанола (76 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (dd, J=6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 5,23 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,47 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, 4H), 1,63-1,45 (m, 4H), 1,12 (s, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H]⁺ расщ. для C₁₈H₂₂Cl₂N₄O₂: 397,1; найденное значение 397,6.

Пример 304. Синтез {6-[(2-амино-3-хлорпирдин-4-ил)сульфанил]-3-[(1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метилпиразин-2-ил} метанола.



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(винилокси)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

В среде N_2 1,10-фенантролин (289 мг, 1,60 ммоль, 0,12 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (299 мг, 1,33 ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в 1-винилоксибутане (53 г, 534 ммоль, 68,6 мл, 40 экв.) в течение 10 мин. Затем добавляли трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-гидроксидека-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (5 г, 13,3 ммоль, 1 экв.) и триэтиламин (1,35 г, 13,3 ммоль, 1,86 мл, 1 экв.). Полученную в результате реакцию смесь нагревали до 75°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки для флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 0:1) с получением трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(винилокси)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (4 г, 9,99 ммоль, выход 75%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{20}H_{37}N_2O_4S$: 401,2; найденное значение 401,1.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Две эквивалентные партии подготавливали параллельно. К раствору диэтилцинк (1 М, 14,98 мл, 3 экв.) в сухом DCM (20 мл) добавляли диодметан (8,02 г, 29,96 ммоль, 2,42 мл, 6 экв.) в сухом DCM (5 мл) при 0°C в течение 10 мин с последующим добавлением трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(винилокси)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (2 г, 4,99 ммоль, 1 экв.) в сухом DCM (5 мл) в атмосфере N_2 при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) и продукт экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). К водной фазе добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (1,09 г, 4,99 ммоль, 1,15 мл, 1 экв.) и $NaHCO_3$ (629 мг, 7,49 ммоль, 291 мкл, 1,5 экв.), затем обеспечивали перемешивание полученной в результате смеси при 20°C в течение 15 ч. Две параллельные партии объединяли. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3), объединяли все органические фазы, промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , затем фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,6 г, 3,27 ммоль, выход 33%, чистота 84%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ рассч. для $C_{16}H_{30}N_2O_2S$: 315,2; найденное значение 315,1.

Стадия 3. Синтез гидрохлорида (1R,3R)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина.

К раствору трет-бутил-(1R,3R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,5 г, 3,62 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли HCl/EtOAc (20 мл) и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (1R,3R)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (0,892 г, 2,49 ммоль, выход 100%, HCl) в виде белого твер-

дого вещества и его непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{12}H_{22}N_2O$: 211,2; найденное значение: 211,2.

Стадия 4. Синтез этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору гидрохлорида (1R,3R)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин (0,89 г, 3,61 ммоль, 1 экв.) в изопропиловом спирте (10 мл) добавляли этил-3-хлор-5-метилпиразин-2-карбоксилат (725 мг, 3,61 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (3,27 г, 25,3 ммоль, 4,41 мл, 7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (1,36 г, неочищенный) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{20}H_{30}N_4O_3$: 375,2; найденное значение: 375,1.

Стадия 5. Синтез этил-3-((1R,3R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (1,35 г, 3,61 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,57 г, 7,21 ммоль, 1,66 мл, 2 экв.) и триэтиламин (368 мг, 3,61 ммоль, 501 мкл, 1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением этил-3-((1R,3R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,6 г, 1,26 ммоль, выход 35%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{25}H_{38}N_4O_5$: 475,3; найденное значение: 475,2.

Стадия 6. Синтез трет-бутил-((1R,3R)-3-циклопропокси-8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору этил-3-((1R,3R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,6 г, 1,26 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (2,5 М, 5,06 мл, 10 экв.) при -20°C. Реакционный раствор перемешивали при -20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и pH реакционной смеси регулировали до 3 с помощью 1 М HCl. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1×20 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование при пониженном давлении с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии обеспечивали получение ((1R,3R)-3-циклопропокси-8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (0,435 г, 1,01 ммоль, выход 79%) в виде желтого масла.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-((1R,3R)-3-циклопропокси-8-(3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (435 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли NBS (197 мг, 1,11 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и гасили посредством добавления Na_2SO_3 (10 мл) при 25°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, от 1:0 до 0:1) с получением трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (0,4 г, 0,782 ммоль, 77%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,91 (d, J=9,48 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,24 (d, J=3,09 Гц, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 6H), 1,60 (d, J=14,33 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,56 (s, 2H), 0,47 (d, J=5,73 Гц, 2H).

Стадия 8. Синтез трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата.

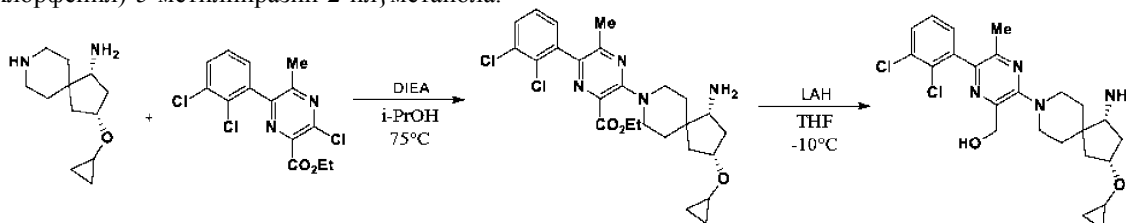
К раствору трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-бром-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (0,3 г, 0,586 ммоль, 1 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (188 мг, 1,17 ммоль, 2 экв.), Xantphos (67,9 мг, 0,117 ммоль, 0,2 экв.), DIPEA (152 мг, 1,17 ммоль, 204 мл, 2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (53,7 мг, 0,0586 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч в инертной атмосфере, разбавляли водой (6 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1×10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, от 1:0 до 0:1) обеспечивала получение трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (0,3 г, 0,507 ммоль, 86%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для $C_{28}H_{39}ClN_6O_4S$: 591,2; найденное значение 591,1.

Стадия 9. Синтез (6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-метилпиразин-2-ил)метанола.

Раствор трет-бутил-((1R,3R)-8-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-3-(гидроксиметил)-6-

метилпиразин-2-ил)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)карбамата (0,34 г, 0,575 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC с получением {6-[(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)сульфанил]-3-[(1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-метилпиразин-2-ил}метанола (0,127 г, 0,247 ммоль, 43%) в виде формиатной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,61 (d, J=5,62 Гц, 1H), 5,90 (d, J=5,50 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,56 (d, J=11,98 Гц, 1H), 0,57-0,49 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₃H₃₁ClN₆O₂S: 491,2; найденное значение 491,1.

Пример 305. Синтез {3-[(1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола.



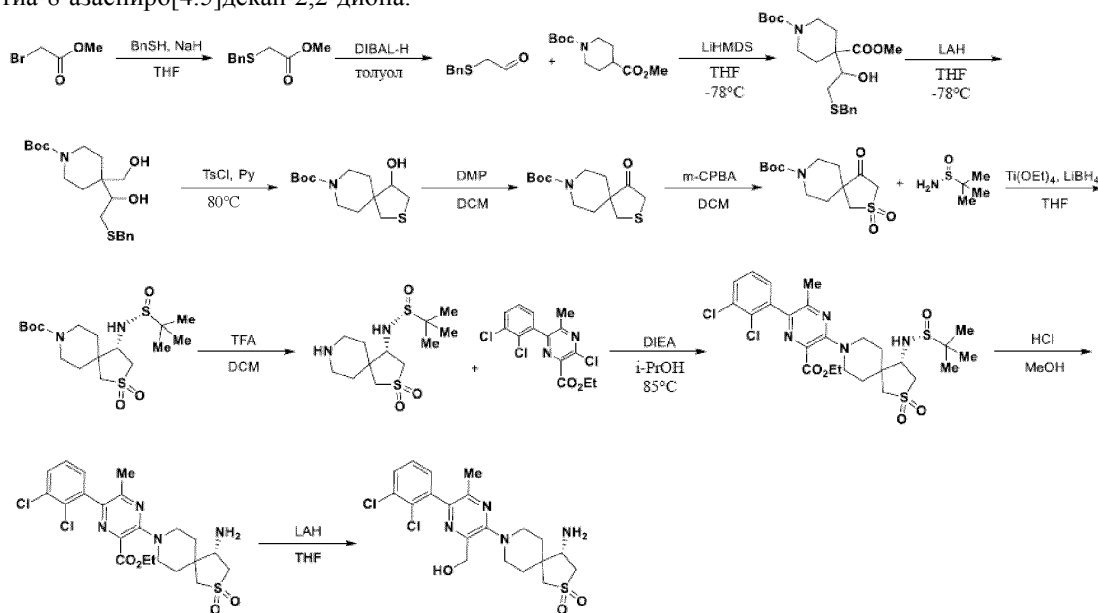
Стадия 1. Синтез этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

Смесь этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (83,4 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) и (1R,3R)-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина (59,5 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (93,51 мг, 0,723 ммоль, 126,03 мкл, 3,0 экв.) в изопропиловом спирте (3 мл) нагревали до 75°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (3×10 мл). Объединенную водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc, от 1:0 до 0:1) с получением этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (60 мг, 41%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI) масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₆H₃₂Cl₂N₄O₃: 519,2; найденное значение 519,1.

Стадия 2. Синтез {3-[(1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола.

Две эквивалентные партии подготавливали параллельно. К раствору этил-3-((1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (30 мг, 0,058 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) при -10°C добавляли LiAlH₄ (2,5 М в THF, 231 мкл, 10 экв.). Через 5 мин реакционную смесь гасили посредством медленного добавления воды (2 мл). Две параллельные партии объединяли, фильтровали и твердый осадок промывали с помощью MeOH (2 мл) с получением раствора. Раствор очищали с помощью препаративной HPLC и затем с помощью SFC с получением {3-[(1R,3R)-1-амино-3-циклопропокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил}метанола (9,9 мг, 17%) в виде исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,62 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,62-3,79 (m, 2H), 2,99-3,15 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 3H), 1,70 (d, J=13,2 Гц, 1H), 1,46 (d, J=12,1 Гц, 1H), 0,40-0,61 (m, 4H). LC-MS (ESI): масса/заряд: [M+H] рассч. для C₂₄H₃₀Cl₂N₄O₂: 477,2; найденное значение 477,1.

Пример 306. Синтез (4S)-4-амино-8-[5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиазин-2-ил]-2λ⁶-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-2,2-диона.



Стадия 1. Синтез метил-2-(бензилтио)ацетата.

К раствору фенилметантиола (33,85 г, 272,4 ммоль, 31,9 мл, 1 экв.) и NaH (32,7 г, 817,15 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) в THF (1000 мл) одной порцией добавляли метил-2-бромацетат (50 г, 326,85 ммоль, 30,85 мл, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления по каплям воды (400 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×800 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (1×50 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 1:1) с получением метил-2-(бензилтио)ацетата (38 г, 193,62 ммоль, 71%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,33-7,26 (m, 4 H) 7,25-7,20 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,06 (s, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-(бензилтио)ацетальдегида.

К раствору метил-2-(бензилтио)ацетата (38 г, 193,62 ммоль, 1 экв.) в толуоле (1000 мл) одной порцией добавляли DIBAL-H (1 M, 232,32 мл, 1,2 экв.) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли (20 мл), разбавляли этилацетатом (50 мл) и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Погашенную реакцию смесь фильтровали через целит, высушивали над MgSO₄, фильтровали второй раз через целит и концентрировали с получением 2-(бензилтио)ацетальдегида (32 г, неочищенный) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. Синтез 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (29,14 г, 113,23 ммоль, 1,00 экв.) добавляли LiHMDS (1M, 169,85 мл, 1,5 экв.) в THF (500 мл) при -78°C и полученный в результате раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли одной порцией 2-(бензилтио)ацетальдегид (32 г, 192,49 ммоль, 10,87 мл, 1,7 экв.) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (40 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 3:1) с получением 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (27 г, 64 ммоль, 56%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (27 г, 64 ммоль, 1,00 экв.) в THF (750 мл) одной порцией добавляли LiAlH₄ (3,75 г, 98,9 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 300 мл 1 M HCl (300 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (3×10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и фильтровали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 5:1 до 0:1) с получением трет-бутил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4,33 г, 11,35 ммоль, 17%) в виде бесцветного масла.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-гидрокси-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-4-(2-(бензилтио)-1-гидроксиэтил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, 7,34 ммоль, 1 экв.) в пиридине (80 мл) одной порцией добавляли тозилхлорид (3,50 г, 18,35 ммоль, 2,5 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 6:1 до 1:1) с получением трет-бутил-4-гидрокси-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,91 г, 3,33 ммоль, выход 45%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,98 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 3H), 1,81-1,60 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-4-гидрокси-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,9 г, 3,29 ммоль, 1,00 экв.) и периодина Десса-Мартина (1,95 г, 4,61 ммоль, 1,43 мл, 1,4 экв.) в DCM (40 мл) одной порцией добавляли NaHCO₃ (940,26 мг, 11,19 ммоль, 435,31 мкл, 3,4 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Остаток выливали в насыщенный раствор Na₂S₂O₃ (50 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, 5/1) с получением трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,39 г, 1,44 ммоль, 44%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,91 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 7. Синтез трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида.

К раствору трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,39 г, 1,44 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) одной порцией добавляли mCPBA (1,42 г, 5,75 ммоль, чистота 70%, 4 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Остаток выливали в насыщенный раствор Na₂S₂O₃ (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 5:1 до 1:1) с получением трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида (0,27 г, 0,889 ммоль, 61%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 8. Синтез трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида.

Раствор трет-бутил-4-оксо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида (0,27 г, 0,890 ммоль, 1,00 экв.), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (215,73 мг, 1,78 ммоль, 2,00 экв.) и этоксида титана (812 мг, 3,56 ммоль, 4 экв.) в THF (65 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. После охлаждения до -4°C добавляли MeOH (4,5 мл), с последующим добавлением по каплям LiBH₄ (2 M, 445 мкл, 1 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при -4°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×10 мл), высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 5/1 до 0:1) с получением трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида (0,18 г, 0,440 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,06 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,27-3,02 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 9H).

Стадия 9. Синтез (R)-N-((S)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

К раствору трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-диоксида (0,18 г, 0,440 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) одной порцией добавляли трифторуксусную кислоту (2,51 г, 22,03 ммоль, 1,63 мл, 50 экв.) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Реакционный раствор концентрировали с получением (R)-N-((S)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,2 г, 0,372 ммоль, 84%, 2 TFA) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 4,15-4,07 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 3H), 3,28-3,12 (m, 3H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,18-1,74 (m, 4H), 1,32-1,24 (m, 9H).

Стадия 10. Синтез этил-3-((S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

К раствору (R)-N-((S)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,2 г, 0,648 ммоль, 1 экв.) и этил-3-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (224 мг, 0,648 ммоль, 1 экв.) в изопропиловом спирте (3 мл) одной порцией добавляли DIPEA (419 мг, 3,24 ммоль, 564 мкл, 5 экв.) при 85°C в атмосфере N₂. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 5/1 до 0:1) с получением этил-3-((S)-4-

((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,14 г, 0,226 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,55-7,49 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 4,43 (q, $J=7,06$ Гц, 2H), 4,09-3,90 (m, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,40 (t, $J=7,06$ Гц, 3H), 1,27 (s, 9H).

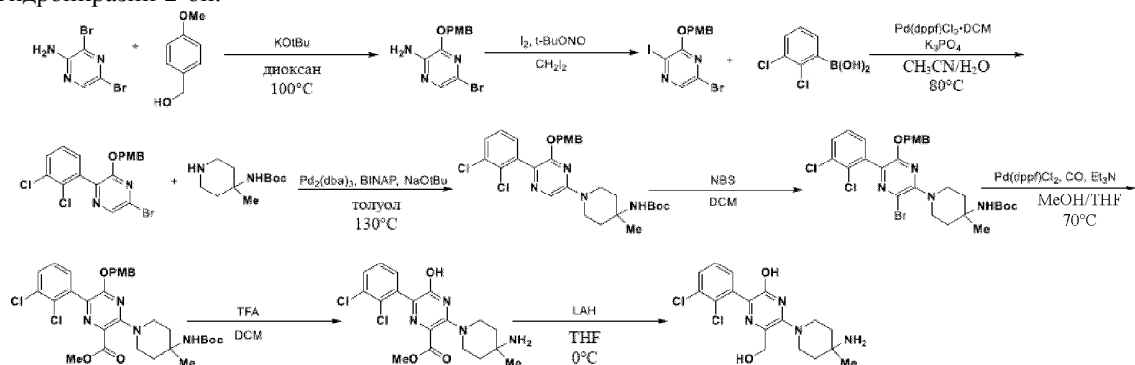
Стадия 11. Синтез этил-(S)-3-(4-амино-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата.

Смесь этил-3-((S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,14 г, 0,226 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного этил-(S)-3-(4-амино-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,12 г) в виде белого твердого вещества, применяемого непосредственно в следующей реакции. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,65 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,40 (q, $J=7,06$ Гц, 2H), 4,13-3,98 (m, 3H), 3,85-3,77 (m, 2), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06-1,85 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ расч. для $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4S$: 513,1; найденное значение 513,0.

Стадия 12. Синтез (S)-4-амино-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида.

К раствору этил-(S)-3-(4-амино-2,2-диоксидо-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-карбоксилата (0,08 г, 0,155 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) одной порцией добавляли $LiAlH_4$ (2 M, 779,06 мкл, 10 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,1 ч. К реакционной смеси добавляли по каплям MeOH (0,5 мл) и полученный в результате раствор фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением (S)-4-амино-8-(5-(2,3-дихлорфенил)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиразин-2-ил)-2-тиа-8-азаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (4,7 мг, 0,01 ммоль, 6,4%) в виде исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,63 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,83-3,71 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 3H), 3,22-3,03 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). LC-MS (ESI): масса/заряд: $[M+H]^+$ расч. для $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3S$: 471,1; найденное значение 471,1.

Пример 307. 6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиразин-2-он.



Стадия 1. Синтез 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-амина.

К раствору 3,5-дибромпиразин-2-амина (10 г, 39,54 ммоль, 1 экв.) и (4-метоксифенил)метанола (8,19 г, 59,31 ммоль, 7,38 мл, 1,50 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли KOt-Bu (6,66 г, 59,31 ммоль, 1,50 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, после чего ее охлаждали и гасили посредством добавления воды (30 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-амина (10 г, 32,24 ммоль, 81%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина.

К раствору 5-бром-3-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-амина (10 г, 32,24 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2I_2 (20,00 мл) добавляли t-BuONO (13,30 г, 128,97 ммоль, 15,29 мл, 4,00 экв.) и I_2 (9,82 г, 38,69 ммоль, 7,79 мл, 1,20 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (8 г, 19,00 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд $[M+H]^+$ расч. для $C_{12}H_{11}BrIN_2O_2$: 420,9; найденное значение 420,7.

Стадия 3. Синтез 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина.

К раствору 5-бром-2-йод-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (8 г, 19,00 ммоль, 1,00 экв.) и (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (3,63 г, 19,00 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (30,00 мл) и H_2O (3,00 мл) добавляли K_3PO_4 (8,07 г, 38,00 ммоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (155,17 мг, 0,190 ммоль, 0,01 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Охлажденную реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (3 г, 6,82 ммоль, выход 35%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

Две эквивалентные партии подготавливали параллельно. К раствору 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)-3-((4-метоксибензил)окси)пиразина (1 г, 2,27 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(4-метил-4-пиперидил)карбамата (633,00 мг, 2,95 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (15,00 мл) добавляли NaOt-Bu (436,70 мг, 4,54 ммоль, 2,00 экв.), BINAP (141,48 мг, 0,227 ммоль, 0,10 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104,03 мг, 0,113 ммоль, 0,05 экв.) при 20°C.

Смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч с нагреванием с помощью микроволнового излучения в атмосфере N_2 . Две реакционные смеси охлаждали, объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (1,2 г, 2,09 ммоль, 46%) в виде желтого масла.

Стадия 5. Синтез трет-бутил-(1-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил-(1-(5-(2,3-дихлорфенил)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (1 г, 1,74 ммоль, 1 экв.) в DCM (10,00 мл) добавляли NBS (465,50 мг, 2,62 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора NaHSO_3 (3 мл), разбавляли с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-(1-(3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-((4-метоксибензил)окси)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамата (0,5 г, 0,766 ммоль, 44%) в виде желтого масла.

Стадия 6. Синтез метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-N-[1-[3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата (0,5 г, 0,766 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5,00 мл) и MeOH (10,00 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (56,08 мг, 0,076 ммоль, 0,10 экв.) и триэтиламин (232,65 мг, 2,30 ммоль, 3,19 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм), после чего реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата (0,32 г, 0,506 ммоль, 66%) в виде желтого масла.

Стадия 7. Синтез метил-3-(4-амино-4-метил-1-пиперидил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата.

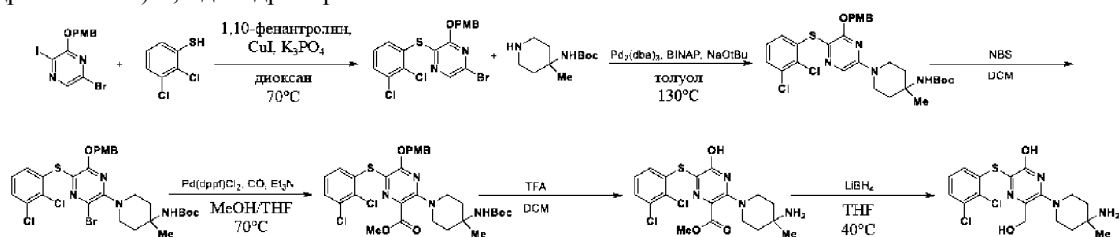
К раствору метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата (0,32 г, 0,506 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли TFA (123,19 г, 1,08 моль, 80,00 мл, 2132,37 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, после чего реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора Na_2CO_3 (1 мл) при 0°C. Остаток концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали с помощью DCM/MeOH (10 мл, 10:1) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил-3-(4-амино-4-метил-1-пиперидил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (0,3 г, неочищенный) в виде желтого масла. Остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд $[M+H]^+$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 411,1; найденное значение 411,0.

Стадия 8. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиразин-2-она.

К раствору метил-3-(4-амино-4-метил-1-пиперидил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (0,1 г, 0,243 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли LАH (18,46 мг, 0,486 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (1 мл) при 0°C. Полученный в результате раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)-1,2-

дигидропиразин-2-она (5 мг, 0,0131 ммоль, 5,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,40-7,42 (d, $J=7,45$ Гц, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,13-3,21 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 4 H), 1,33 (s, 3H), LC-MS (ESI): масса/заряд $[M+H]^+$ расч. для $C_{17}H_{21}Cl_2N_4O_2$: 383,1; найденное значение 383,1.

Пример 308. 6-(4-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-[(2,3-дихлорфенил)сульфанил]-5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиразин-2-он.



Стадия 1. Синтез 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразина.

К раствору 5-бром-2-йод-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразина (2,68 г, 6,37 ммоль, 1,00 экв., пример 307) и 2,3-дихлорбензолтиола (1,14 г, 6,37 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20,00 мл) добавляли CuI (121,23 мг, 0,636 ммоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (1,62 г, 7,64 ммоль, 1,20 экв.) и 1,10-фенантролин (114,7 мг, 0,636 ммоль, 0,10 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь затем разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразина (2,20 г, 4,66 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[1-[5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата.

К раствору 5-бром-2-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразина (1,40 г, 2,96 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(4-метил-4-пиперидил)карбамата (824,66 мг, 3,85 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (10,00 мл) добавляли NaOt-Bu (568,91 мг, 5,92 ммоль, 2,00 экв.), BINAP (184,3 мг, 0,296,00 ммоль, 0,10 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (135,53 мг, 0,148 ммоль, 0,05 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 130°C с нагреванием с помощью микроволнового излучения в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-N-[1-[5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата (500 мг, 0,825 ммоль, 27%) в виде желтого масла.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[1-[3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата.

К раствору трет-бутил-N-[1-[5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата (500,00 мг, 0,825 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10,00 мл) добавляли NBS (220,4 мг, 1,24 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем гасили посредством добавления водного раствора $NaHSO_3$ (5 мл) при 0°C. Раствор разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и продукт экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-N-[1-[3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамата (500 мг, 0,730 ммоль, 88%) в виде желтого масла.

Стадия 4. Синтез метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-N-[1-[3-бром-5-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-6-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]-4-метил-4-пиперидил]карбамату (500 мг, 0,730 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) и THF (10,00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (53,45 мг, 0,073 ммоль, 0,10 экв.) и триэтиламин (221,76 мг, 2,19 ммоль, 3,04 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм) и охлажденную реакционную смесь затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата (350 мг, 0,527 ммоль, 72%) в виде желтого масла.

Стадия 5. Синтез метил-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата.

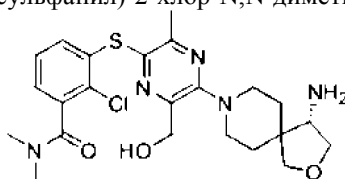
К раствору метил-3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метил-1-пиперидил]-6-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-5-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-карбоксилата (0,1 г, 0,151 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли TFA (23,10 г, 202,58 ммоль, 15,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в

течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и регулировали до pH 7 насыщенным раствором Na_2CO_3 , затем смесь концентрировали с получением метил-3-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (0,1 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 443,1; найденное значение 442,9.

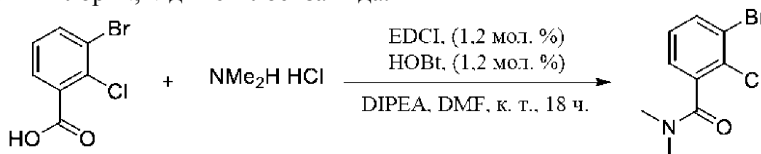
Стадия 6. Синтез 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-[(2,3-дихлорфенил)сульфанил]-5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиразин-2-она.

К раствору метил-3-(4-амино-4-метил-1-пиперидил)-6-(2,3-дихлорфенил)сульфанил-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (0,1 г, 0,225 ммоль, 1,00 экв.) в THF (5,00 мл) добавляли LiBH_4 (9,83 мг, 0,451 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, затем гасили посредством добавления H_2O (1 мл) при 0°C. Раствор фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-[(2,3-дихлорфенил)сульфанил]-5-(гидроксиметил)-1,2-дигидропиразин-2-она (2,5 мг, 0,006 ммоль, выход 2,7%) в виде исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,27 (d, $J=7,09$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,95$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,19$ Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 4H), 1,39 (s, 3H). LC-MS (ESI): масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 415,1; найденное значение 415,0.

Пример 309. Синтез 3-({5-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиразин-2-ил}сульфанил)-2-хлор-N,N-диметилбензамида.



3-({5-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-6-(гидроксиметил)-3-метилпиразин-2-ил}сульфанил)-2-хлор-N,N-диметилбензамид синтезировали посредством способа, подобного способу в примере 277, за исключением того, что 4-бром-3-хлор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси) пиридин был заменен на 3-бром-2-хлор-N,N-диметилбензамид. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (s, 2H), 7,33 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 4,57 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 4,30 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=32,2$, 13,1 Гц, 3H), 3,41 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,72 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,32 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS (ESI) масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 506,19; найденное значение 506,4. Синтез 3-бром-2-хлор-N,N-диметилбензамида.



К раствору 3-бром-2-хлорбензойной кислоты (200 мг, 849 мкмоль) в DMF (8,48 мл) добавляли гидроксид диметиламина (76,0 мг, 933 мкмоль), EDCI (193 мг, 1,01 ммоль), HOBT (136 мг, 1,01 ммоль) и DIPEA (367 мкл, 2,12 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси в герметизированном флаконе при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате смесь разбавляли с помощью EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли и затем промывали три раза с помощью H_2O . Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением 3-бром-2-хлор-N,N-диметилбензамида (280 мг, 1,06 ммоль, 63,2%). LCMS (ESI): масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ расщ. для $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClNO}$: 261,96; найденное значение 261,8.

Биологические примеры - анализ аллостерического ингибирования SHP2.

Не ограничиваясь теорией, SHP аллостерически активируется посредством связывания бис-тирозил-фосфорилированных пептидов с его Src-гомологичными 2 (SH2) доменами. Последняя стадия активации приводит к высвобождению аутоингибирующей поверхности SHP2, что в свою очередь делает активной белковую тирозинфосфатазу (PTP) SHP2 и доступной для распознавания субстрата и катализа реакции. Мониторинг каталитической активности SHP2 осуществляли с применением суррогатного субстрата DiFMUP в формате быстрого флуоресцентного анализа.

Реакции с фосфатазой проводили при комнатной температуре в 96-луночном плоскодонном черном полистирольном планшете с несвязывающей поверхностью (Corning, кат. № 3650) с применением конечного объема реакционной смеси 100 мкл и следующих условий анализа в отношении буфера: 50 mM HEPES, pH 7,2, 100 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 0,05% P-20, 1 mM DTT.

Мониторинг ингибирования SHP2 соединениями по настоящему изобретению (с концентрациями, изменяющимися в диапазоне 0,00005-10 мкМ) осуществляли с применением анализа, в котором 0,2 нМ SHP2 инкубировали с 0,5 мкМ активирующего пептида 1 (последовательность: H_2N -LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-амид) или активирующего пептида 2 (последовательность:

H₂N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-амид). После инкубирования в течение 30-60 мин при 25°C к реакционной смеси добавляли суррогатный субстрат DiFMUP (Invitrogen, кат. № D6567) и определяли активность посредством кинетического считывания с применением микропланшетного ридера (Envision, Perkin-Elmer или Spectramax M5, Molecular Devices). Длины волн возбуждения и излучения составляли 340 и 450 нМ соответственно. Исходные значения определяли из линейной аппроксимации данных, а кривые зависимости эффекта от дозы ингибитора анализировали с применением аппроксимации нормализованной кривой регрессии IC₅₀ с нормализацией на основе контроля.

Ингибирование SHP2 некоторыми соединениями с применением вышеописанного протокола приведено в табл. 13.

Таблица 13. Ингибирование SHP2 тестируемыми соединениями

Соединение	IC ₅₀ SHP2, нМ
Соединение 10 (пример 1)	83
Соединение 31 (пример 23)	43
Соединение 32 (пример 24)	104
Соединение А-228 (пример 228)	1,6

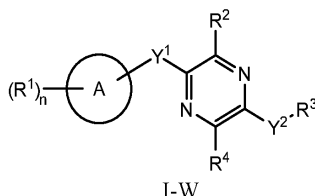
В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, тестируемые в вышеописанном анализе, демонстрировали активность, составляющую менее 1000 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, тестируемые в вышеописанном анализе, демонстрировали активность, составляющую от приблизительно 10 до приблизительно 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, тестируемые в вышеописанном анализе, демонстрировали активность, составляющую от 10 до 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, тестируемые в вышеописанном анализе, демонстрировали активность, составляющую менее 10 нМ.

Эквиваленты.

Хотя настоящее изобретение было описано в сочетании с конкретными вариантами осуществления, изложенными выше, средним специалистам в данной области будут очевидны многие их альтернативы, модификации и другие вариации. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и вариации находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I-W



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или полициклическими, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, S(O)₂-NH- или -C(=CH₂)-;

Y² представляет собой -NR^a-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиазиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ представляет собой независимо в каждом случае -H, -C₁-C₆-алкил, -OR⁶, галоген, -CN, -NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, 5-12-членные моноциклический или полициклический гетероцикл, спирогетероцикл, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, гетероцикл, спирогетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -CN или -S(O)₂R⁵, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R² представляет собой независимо -OH, -CN, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил или -C₃-C₈-циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или гетероцикл, причем гетероцикл является 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-NR^5R^6$, $-(CH_2)_nOH$ или $-CF_3$;

R^3 представляет собой независимо $-C_1-C_6$ -алкил, 3-12-членный полициклический гетероцикл, 5-12-членный спирогетероцикл, C_3-C_8 -циклоалкил или $-(CH_2)_nR^b$, при этом каждый алкил, спирогетероцикл, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, $-NH_2$, 5-12-членных гетероцикла или спирогетероцикла, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, галогена, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, гетероарила, гетероцикла, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-CONHR^b$ или $=O$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R^4 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_1-C_6$ -гидроксиалкил, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$ или $-C(O)NR^5R^6$, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или $-OR^b$; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

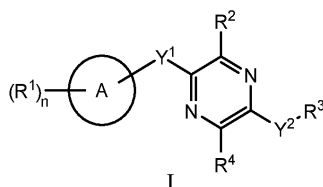
R^5 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^6 представляет собой независимо -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл, $-OR^7$ или $-CF_3$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H; и

n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

2. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой 5-12-членные моноциклический или полициклический гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где гетероциклоалкил содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, а гетероарил содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

Y^1 представляет собой -S- или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-NR^a$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-OH$, галоген, $-CN$, $-NR^5R^6$ или $-S(O)R^5$;

R^2 представляет собой независимо $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_2-C_6$ -алкенил или $-C_3-C_8$ -циклоалкил; при этом каждый алкил, алкенил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или галогена;

R^a представляет собой независимо в каждом случае -H;

R^b представляет собой независимо в каждом случае -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или 5-12-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$ или $-NR^5R^6$;

R^3 представляет собой независимо $-C_1-C_6$ -алкил или 3-12-членный полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетеро-

цикл необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$ или $-NH_2$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, и спирогетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S, P и O;

R^4 представляет собой независимо $-H$, или $-C_1-C_6$ -алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут быть объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом гетероцикл необязательно замещен оксо, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

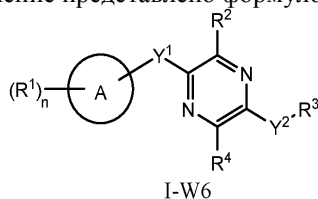
R^5 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^6 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, моноциклический 3-12-членный гетероцикл или $-OR^7$, где гетероцикл содержит 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$; и

n независимо в каждом случае равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

3. Соединение по п.1, где соединение представлено формулой I-W6:



или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический гетероарил;

Y^1 представляет собой $-S-$;

Y^2 представляет собой $-NR^a-$; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ -алкила, $-OH$, $-NH_2$, гетероарила, гетероциклила, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$;

R^1 представляет собой независимо в каждом случае $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-OH$, галоген, $-CN$ или $-NR^5R^6$;

R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^b представляет собой независимо в каждом случае $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил;

R^4 представляет собой $-H$, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_1-C_6$ -гидроксиалкил, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OH$ или $-CN$, при этом алкил необязательно замещен одним или несколькими $-OH$; или каждый R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил; и n независимо в каждом случае равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

4. Соединение по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где Y^1 представляет собой $-S-$.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где Y^1 представляет собой прямую связь, $-NH-$ или Y^1 представляет собой $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$ или $-C(=CH)_2-$.

6. Соединение по любому из пп.1-2 или 4-5 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где Y^2 представляет собой $-(NR^a)-$.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, который необязательно замещен одним или несколькими из $-NH_2$, гетероциклила или спирогетероциклила.

8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 5-12-членного спирогетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$ или $-NH_2$.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где 5-12-членный спирогетероцикл содержит пиперидинил.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где 5-12-членный спирогетероцикл содержит кислород.

11. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3-12-членного моноциклического гетероцикла, который необязательно замещен $-C_1-C_6$ -алкилом, $-OH$, $-NH_2$, гетероариллом, гетероциклилом, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CONHR^b$.

12. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где R^a и R^4

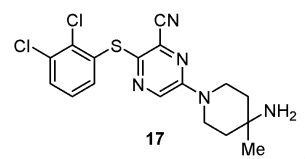
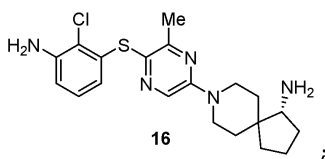
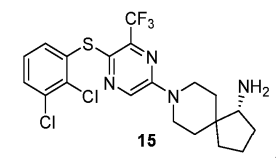
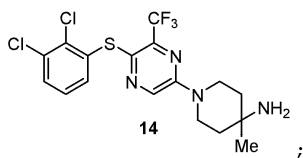
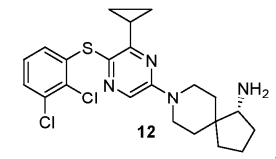
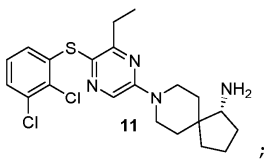
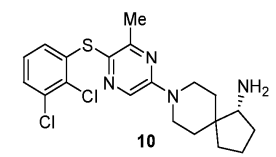
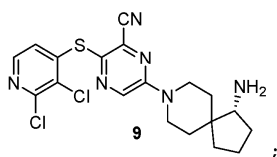
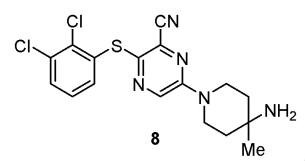
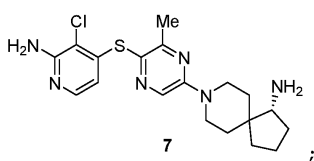
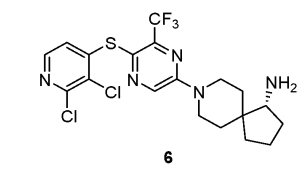
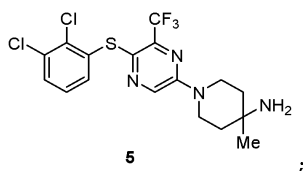
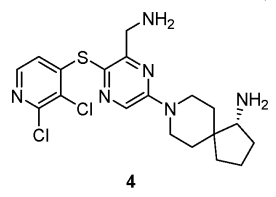
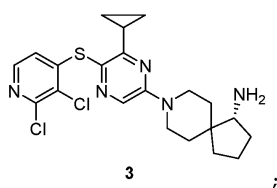
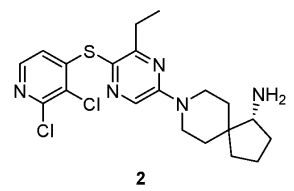
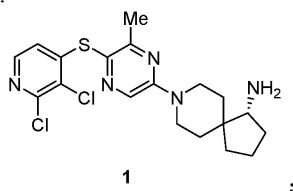
вместе с атомом, к которому они присоединены, объединены с образованием полициклического 3-12-членного гетероцикла.

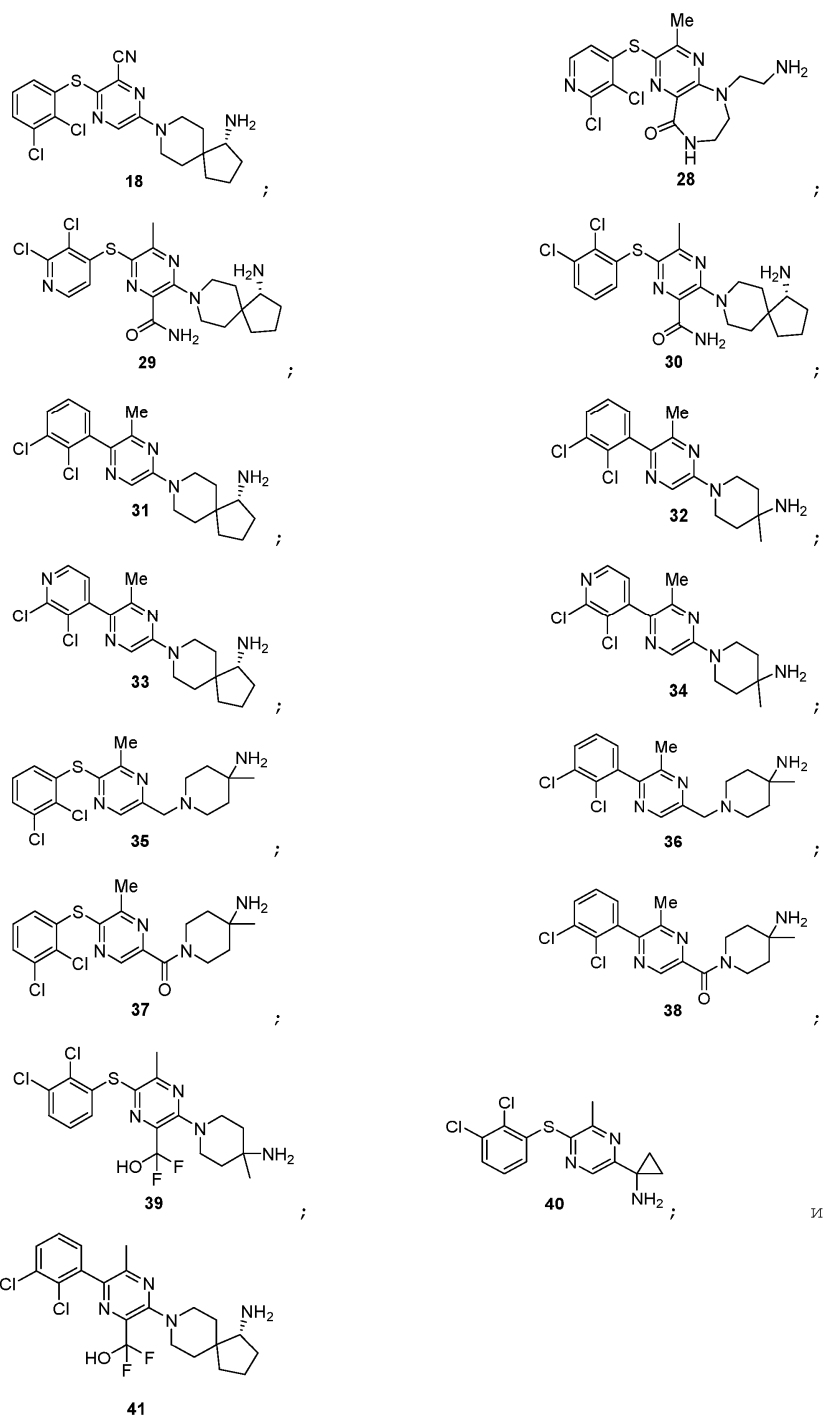
13. Соединение по любому из пп.1-2 или 4-5 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где R^3 и R^a вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла, который необязательно замещен $-NH_2$.

14. Соединение по любому из пп.1-2 или 4-13 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где А представляет собой гетероциклоалкил или арил.

15. Соединение по любому из пп.1-2 или 4-13 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где А представляет собой гетероарил.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль, или стереоизомер, выбранные из группы, состоящей из:

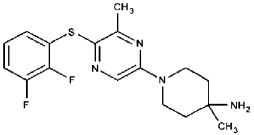
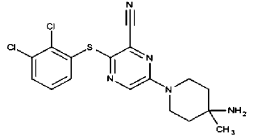
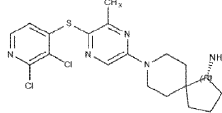
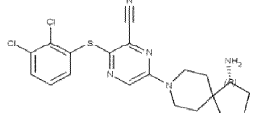
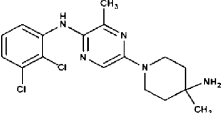
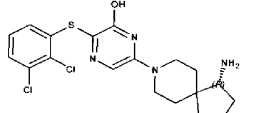
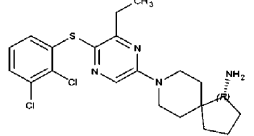
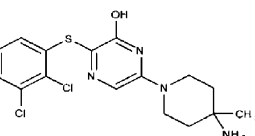
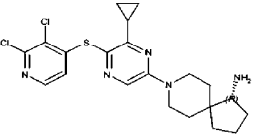
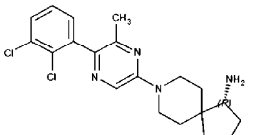
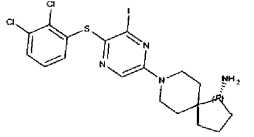
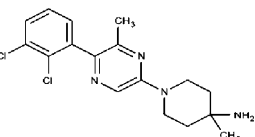
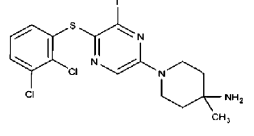
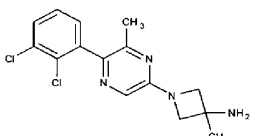




17. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, выбранное из группы, состоящей из:

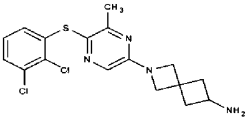
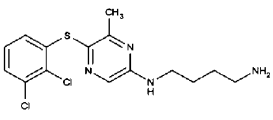
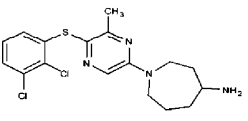
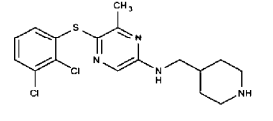
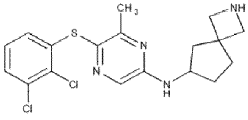
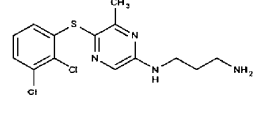
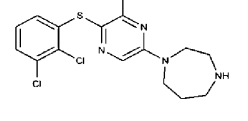
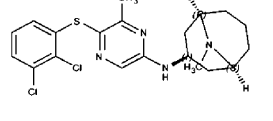
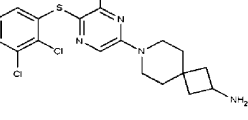
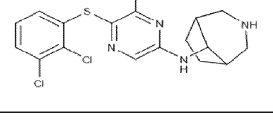
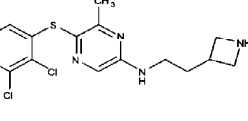
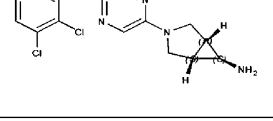
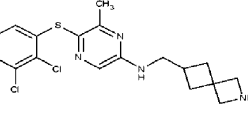
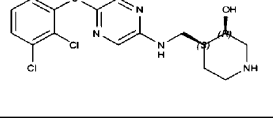
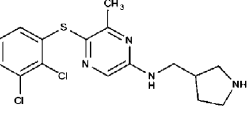
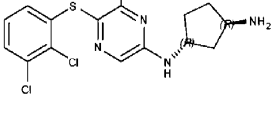
Соед. №	Структура
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	
A-5	

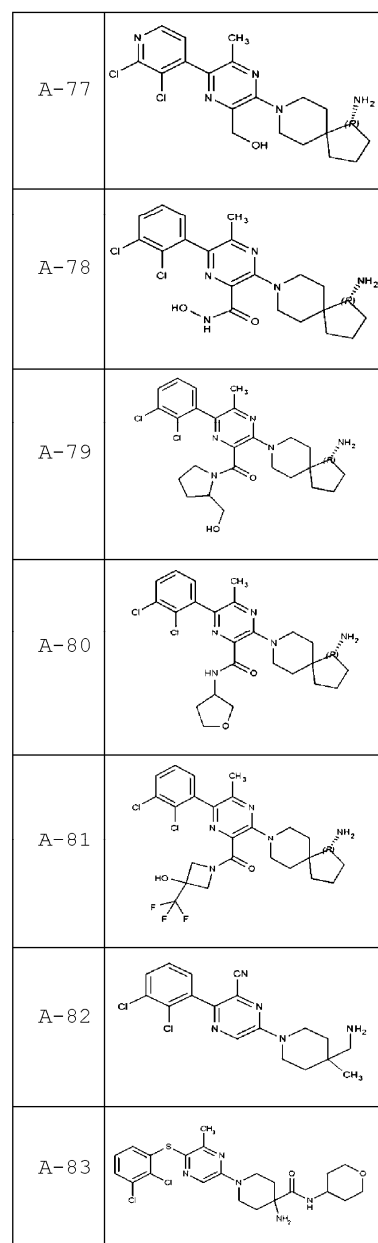
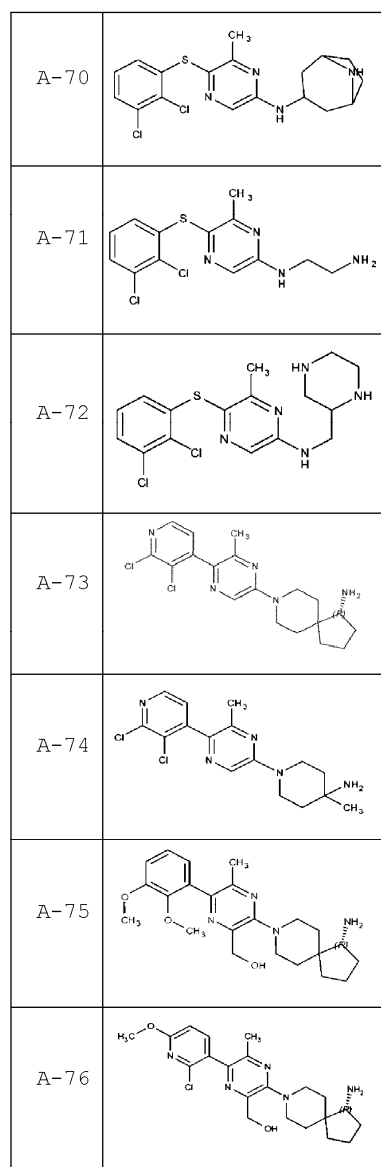
A-6	
A-7	
A-8	
A-9	
A-10	

A-11		A-19	
A-12		A-20	
A-13		A-21	
A-14		A-22	
A-16		A-23	
A-17		A-24	
A-18		A-25	

A-26		A-33	
A-27		A-34	
A-28		A-35	
A-29		A-36	
A-30		A-37	
A-31		A-38	
A-32		A-39	

A-40		A-47	
A-41		A-48	
A-42		A-49	
A-43		A-50	
A-44		A-51	
A-45		A-52	
A-46		A-53	

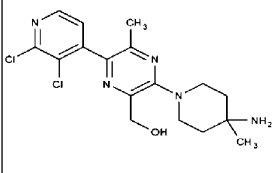
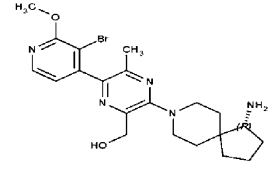
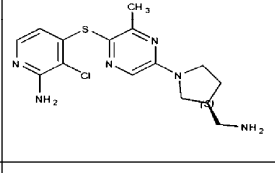
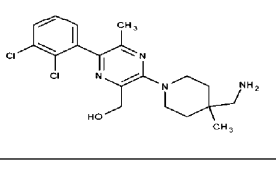
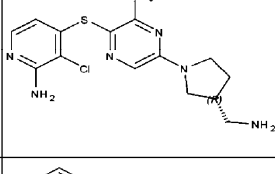
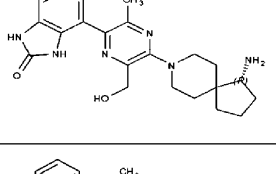
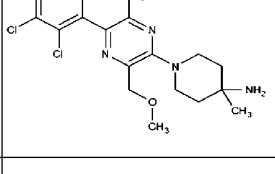
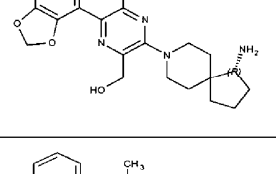
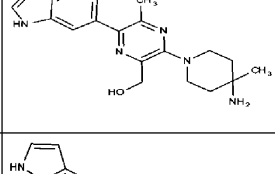
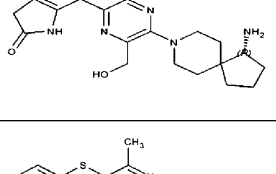
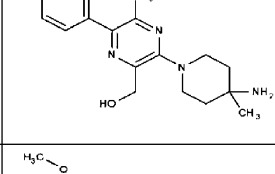
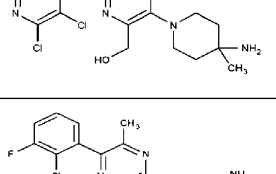
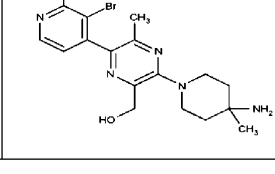
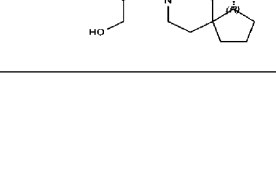
A-54		A-62	
A-55		A-63	
A-56		A-64	
A-57		A-65	
A-58		A-66	
A-59		A-67	
A-60		A-68	
A-61		A-69	



A-84	
A-85	
A-86	
A-87	
A-88	
A-89	
A-90	

A-91	
A-92	
A-93	
A-94	
A-95	
A-96	
A-97	

A-98		A-105	
A-99		A-106	
A-100		A-107	
A-101		A-108	
A-102		A-109	
A-103		A-110	
A-104		A-111	

A-112		A-120	
A-114		A-121	
A-115		A-122	
A-116		A-123	
A-117		A-124	
A-118		A-125	
A-119		A-126	

A-127	
A-128	
A-129	
A-130	
A-131	
A-133	
A-134	

A-135	
A-136	
A-137	
A-138	
A-140	
A-141	

18. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, выбранное из группы, состоящей из:

Соед. №	Структура
A-142	
A-143	
A-144	
A-145	
A-146	
A-147	
A-148	

A-149	
A-150	
A-151	
A-156	
A-157	
A-158	
A-159	

A-160	
A-161	
A-162	
A-163	
A-164	
A-165	
A-166	
A-167	
A-168	
A-169	
A-170	
A-171	
A-172	
A-173	

A-174		A-181	
A-175		A-182	
A-176		A-183	
A-177		A-184	
A-178		A-185	
A-179		A-186	
A-180		A-187	

A-188	
A-189	
A-190	
A-191	
A-192	
A-193	
A-194	
A-195	
A-196	
A-197	
A-198	
A-199	
A-200	
A-201	

A-202		A-209	
A-203		A-210	
A-204		A-211	
A-205		A-212	
A-206		A-213	
A-207		A-214	
A-208		A-215	

A-216	
A-217	
A-218	
A-219	
A-220	
A-221	
A-222	

A-223	
A-224	
A-225	
A-226	
A-227	
A-228	
A-229	

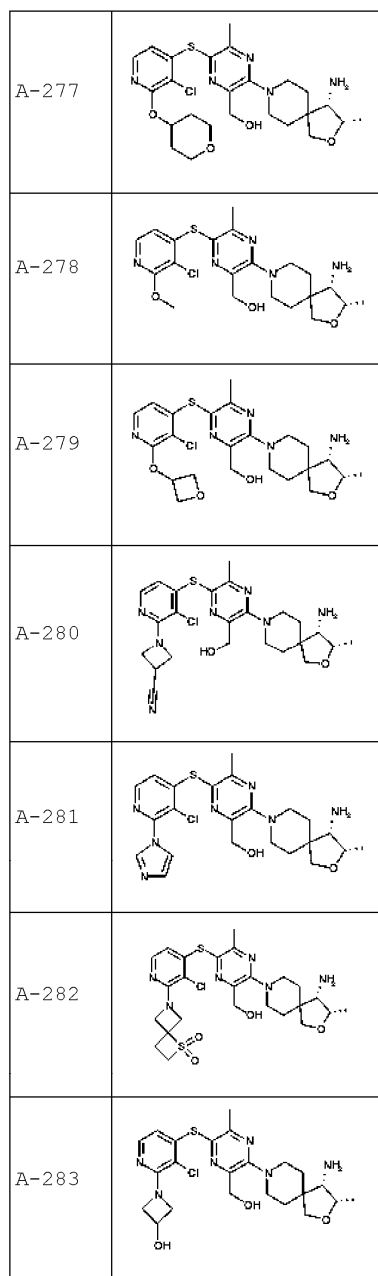
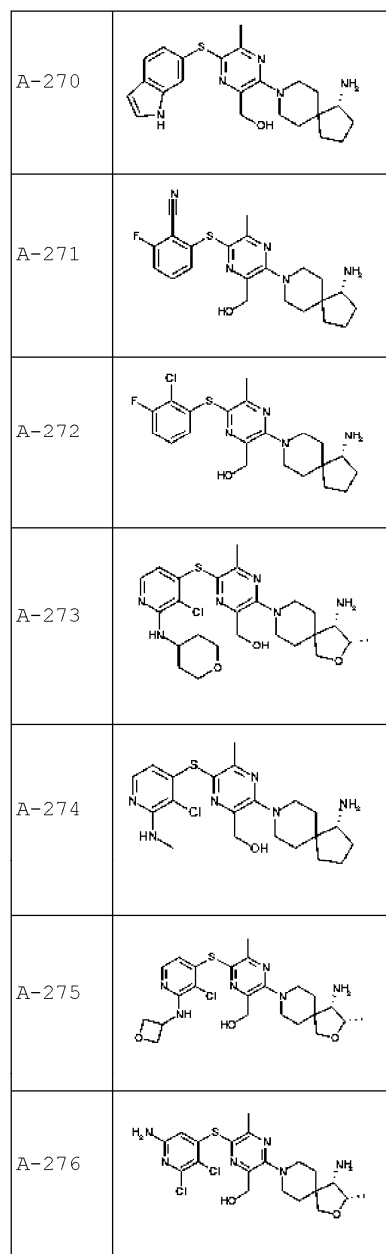
A-230	
A-231	
A-232	
A-233	
A-234	
A-235	

A-236	
A-237	
A-238	
A-239	
A-240	
A-241	

A-242	
A-243	
A-244	
A-245	
A-246	
A-247	
A-248	

A-249	
A-250	
A-251	
A-252	
A-253	
A-254	

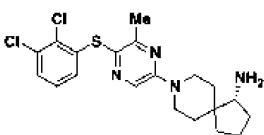
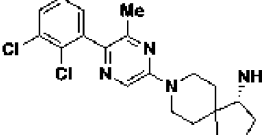
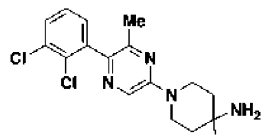
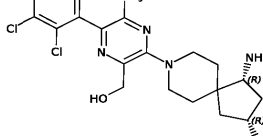
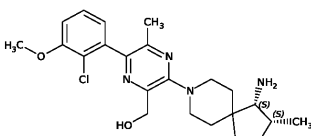
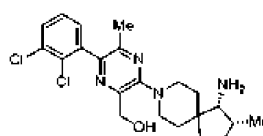
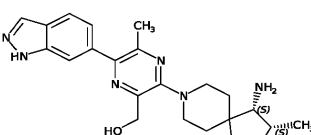
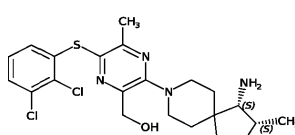
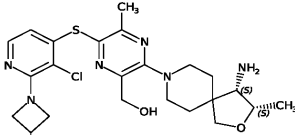
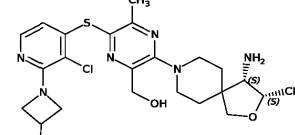
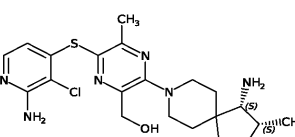
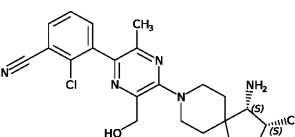
A-256	
A-257	
A-258	
A-259	
A-260	
A-261	
A-262	
A-263	
A-264	
A-265	
A-266	
A-267	
A-268	
A-269	



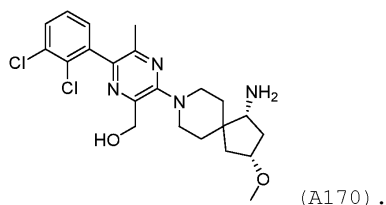
A-284		A-291	
A-285		A-292	
A-286		A-293	
A-287		A-294	
A-288		A-295	
A-289		A-296	
A-290		A-297	

A-298		A-305	
A-299		A-306	
A-300		A-307	
A-301		A-308	
A-302		A-309	
A-304			

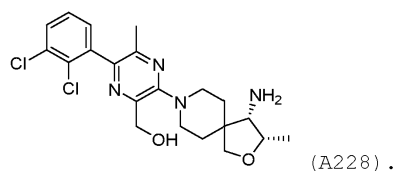
19. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, выбранное из группы, состоящей из:

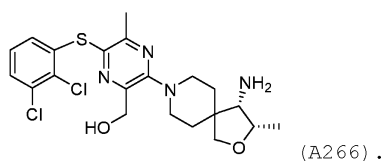
20. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где соединение представляет собой



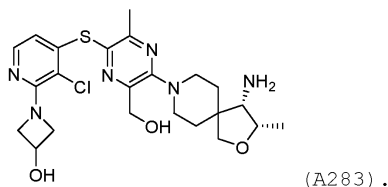
21. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где соединение представляет собой



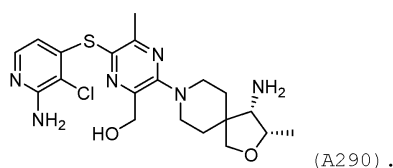
22. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где соединение представляет собой



23. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где соединение представляет собой



24. Соединение или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер, где соединение представляет собой



25. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность SHP2, содержащая соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемые соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Способ лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

27. Способ по п.26, где заболевание выбрано из синдрома Нунан, синдрома Leopard, видов ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластомы, меланомы, острого миелоидного лейкоза и видов рака груди, легкого и прямой кишки.

28. Способ лечения заболевания, связанного с модуляцией SHP2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п.25.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2