(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

(51) Int. Cl. *C07D* 471/10 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)

WO-A1-2016203405 WO-A1-2016203406

WO-A1-2015107495

2023.05.29

(21) Номер заявки 202190196

(22) Дата подачи заявки

2018.03.23

НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SHP2

(56)

- PCT/IB2017/051690 (31)
- (32) 2017.03.23
- (33) IB
- (43) 2021.08.31
- (62) 201992253; 2018.03.23
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ДЖАКОБИО ФАРМАСЬЮТИКАЛС

КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Ма Цуньбо, Гао Паньлян, Ху Шаоцзин, Сюй Цзылун, Хань Хуэйфэн, У Синьпин, Кан Ди (СN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

- Изобретение относится к определенному новому производному пиразина или его фармацевтически (57)приемлемой соли в качестве ингибитора SHP2. Более конкретно, настоящее изобретение направлено на производное в виде конденсированных гетероциклических групп, применимое в качестве ингибитора SHP2, которое представлено формулой ниже.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к определенному новому производному пиразина и его фармацевтически приемлемой соли. Более конкретно, настоящее изобретение направлено на конденсированное гетероциклическое производное, применимое в качестве ингибитора SHP2.

Уровень техники

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

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

Гиперактивация каталитической активности SHP2, обусловленная либо зародышевыми, либо соматическими мутациями в PTPN11, была выявлена у пациентов, страдающих синдромом Нунан, синдромом LEOPARD, ювенильными миеломоноцитарными лейкозами, миелодиспластическим синдромом, В-клеточным острым лимфобластным лейкозом/лимфомой и острым миелоидным лейкозом. Кроме того, активирующие мутации PTPN11 были также обнаружены в солидных опухолях, таких как рак легкого, рак толстой кишки, меланома, нейробластома и гепатоцеллюлярная карцинома.

Следовательно, присутствие активированного белка или белка SHP2 с повышенным уровнем экспрессии при раке и других заболеваниях у человека делает SHP2 превосходной мишенью для разработки новых средств терапии. Соединения по настоящему изобретению удовлетворяют потребность в малых молекулах для ингибирования активности SHP2.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероциклическому соединению пиразина, применимому в качестве ингибитора SHP2 и для лечения состояний, опосредованных SHP2. Соединение по настоящему изобретению представляет собой

$$\begin{array}{c|c} CI & S & N & N \\ H_2N & N & H_2N \end{array}$$

или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой

$$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$$

Соединение по настоящему изобретению применимо в качестве ингибитора SHP2. При этом заболевание или нарушение, опосредованное активностью SHP2, представляет собой рак, метастазирование рака, сердечно-сосудистое заболевание, иммунологическое нарушение, фиброз или нарушение, связанное с глазами.

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

"SHP2" означает "фосфатазу, содержащую гомологичный Src домен 2" и также известна как SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTP1D, PTP2C, SAP-2 или PTPN11.

Раковые заболевания, несущие "мутации PTPN11", включают без ограничения N58Y, D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A: D61Y; E69V; F71K; A72V; T731; E76 G, K; R289 G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T731; E76K, V, G, A, Q; E139D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71L; A72V; E76A (MDS), Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (нейробластома); V46L; N58S; E76V (рак легких), R138Q (меланома); E76G (рак толстой кишки).

Соединение по настоящему изобретению также может присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Для применения в медицине соли соединения по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислотные/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемая кислотная/анионная соль обычно принимает форму, в которой азотистое основа-

ние подвергается протонированию с помощью неорганической или органической кислоты. Типичные органические или неорганические кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, хлорную, серную, азотную, фосфорную, уксусную, пропионовую, гликолевую, молочную, янтарную, малеиновую, фумаровую, яблочную, винную, лимонную, бензойную, миндальную, метансульфоновую, гидроксиэтансульфоновую, бензолсульфоновую, щавелевую, памовую, 2-нафталинсульфоновую, п-толуолсульфоновую, циклогексансульфаминовую, салициловую, сахариновую или трифторуксусную. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают без ограничения алюминиевые, кальциевые, хлорпрокаиновые, холиновые, диэтаноламиновые, этилендиаминовые, литиевые, магниевые, калиевые, натриевые и цинковые соли.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. В том случае, если соединение по настоящему изобретению является кислотным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, в том числе неорганических и органических оснований. В том случае, если соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующая соль может быть легко получена из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, в том числе неорганических и органических кислот. Поскольку соединение по настоящему изобретению предназначено для фармацевтического применения, то оно предпочтительно обеспечивается в практически чистой форме, например, с чистотой, составляющей по меньшей мере 60%, более предпочтительно по меньшей мере 75%, особенно по меньшей мере 98% (значения % относятся к весу по отношению к весу основы).

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

Примеры

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

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

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

Промежуточное соединение А1.

К раствору 6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (1,50 г, 9,25 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота порциями добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,11 г, 27,75 ммоль). Смесь нагревали до 60°С, перемешивали в течение 20 мин при данной температуре. Трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (2,46 г, 10,17 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 85 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли с помощью EA (200 мл), промывали солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:12, объем/объем) с получением трет-бутил-6-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (557 мг) в виде желтого твердого вещества. МS: масса/заряд 332 (М+H)[†].

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

		Таблица 1
Boc-N	Boc-N O O	Boc-N
Boc-N	Boc-N O	Boc-N

Промежуточное соединение А2.

Сталия а

Раствор 2,2'-азандиилбис(этан-1-ол)а (198,15 г, 1,88 моль), K_2CO_3 (520,95 г, 3,77 моль) и (бромметил)бензола (386,79 г, 2,26 моль) в ацетонитриле (2000 мл) перемешивали при 90°С в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали с последующей промывкой с помощью EA (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:10, объем/объем) с получением 2,2'-(бензилазандиил)бис(этан-1-ола) (89,44 г) в виде бесцветного масла.

MS: масса/заряд 196 (M+H)⁺.

Сталия b

К раствору 2,2'-(бензилазандиил)бис(этан-1-ол)а (30,66 г, 0,16 моль) в толуоле (300 мл) с температурой 0°С добавляли по каплям трибромфосфан (69,13 г, 0,26 моль). Полученную смесь перемешивали при 105°С в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл) и значение pH регулировали до 9 с использованием NaOH. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3×150 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-бензил-2-бром-N-(2-бромэтил)этан-1-амина (41,58 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 320 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-она (1,70 г, 12,77 ммоль) в DMF (20 мл) с температурой 0°С в атмосфере азота добавляли тремя порциями NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 982 мг, 24,55 ммоль) и смесь нагревали до 60°С, перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Затем добавляли N-бензил-2-бром- N-(2-бромэтил)этан-1-амин (4,54 г, 14,14 ммоль) и перемешивали при 60°С в течение еще 1 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили с помощью воды (80 мл), экстрагировали с помощью EA (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением 1'-бензилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7H)-она (1,14 г).

MS: масса/заряд 293 (M+H)⁺.

Стадия d.

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

MS: масса/заряд 303 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А3.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (8,14 г, 31,64 ммоль) в ТНГ (80 мл) с температурой -70°C в атмосфере азота добавляли по каплям LDA (2 M раствор в THF/Hex, 24 мл, 48,00 ммоль). После перемешивания в течение 70 мин при данной температуре добавляли порциями 1-бром-4-(бромметил)бензол (7,91 г, 31,64 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -70°C и осторожно гасили с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA (1×80 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,55 г) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 426 (M+H)⁺.

Раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(4-бромбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,55 г, 34,13 ммоль) и NaOH (8,12 г, 203,00 ммоль) в MeOH (80 мл) и воде (80 мл) перемешивали в течение 16,5 ч при 75°C. После охлаждения до к.т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4-бромбензил)-1-(третбутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (16.87 г), которую применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 398 (M+H)⁺.

Стадия с.

Смесь 4-(4-бромбензил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (16,87 г, 42,36 ммоль) и РРА (60 мл) перемешивали в течение 30 мин при 120°С. Реакционную смесь выливали в лед/воду (300 мл), значение рН регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Вос)₂О (13,86 г, 63,53 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (16,87 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 380 (M+H)⁺.

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

Таблица 2

Промежуточное соединение А4.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,06 г, 5,42 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (626 мг, 0,54 ммоль), DBU (252 мг, 1,66 ммоль), t-BuOH (15 мл), воды (15 мл) и тригидрата ферроцианида калия (1,16 г, 2,75 ммоль) перемешивали в течение 22,5 ч при 90°С в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EA (30 мл), фильтровали, а затем промывали с помощью EA (15 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-6-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,86 г).

MS: масса/заряд 327 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А5.

Раствор трет-бутил-4-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,93 г, 2,85 ммоль) и КОН (1,60 г, 28,50 ммоль) в МеОН (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью ЕА (60 мл, 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×80 мл), сущили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-карбамоил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,04 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 345 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение Аб.

К раствору трет-бутил-6-карбамоил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(1,57\,$ г, $4,56\,$ ммоль) в DMF $(15\,$ мл) добавляли NaH $(60\%\,$ дисперсия в минеральном масле, $0,91\,$ г, $22,79\,$ ммоль) с последующим добавлением CH_3I $(1\,$ мл, $16,06\,$ ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение $17\,$ ч при к.т. Реакционную смесь гасили солевым раствором $(50\,$ мл), экстрагировали с помощью EA $(2\times50\,$ мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором $(1\times100\,$ мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(диметилкарбамоил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(0,82\,$ г).

MS: масса/заряд 373 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А7.

Стадии а-с.

Стадии (а-с) промежуточного соединения А3 применяли для получения 1'-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоновой кислоты.

MS: масса/заряд 346 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А8.

В герметичную пробирку объемом 50 мл загружали трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (998 мг, 2,62 ммоль), DMSO (8 мл), воду (4 мл), CuI (217 мг, 1,14 ммоль) и гидроксид аммония (25%, 4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 дней при 100° С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и EA (30 мл). Органический слой разделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-амино-1-оксо-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (750 мг).

MS: масса/заряд 317 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А9.

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

MS: масса/заряд 395 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А10.

$$Boc-N$$
 NH_2
 $Boc-N$
 NH_2
 NH_2

К раствору трет-бутил-6-амино-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(0,66\ r,\ 2,09\ \text{ммоль})$ в AcOH $(5\ \text{мл})$ и воде $(10\ \text{мл})$ добавляли по каплям раствор цианата натрия $(0,28\ r,\ 4,31\ \text{ммоль})$ в воде $(2\ \text{мл})$. Полученную смесь перемешивали в течение $4\ \text{ч}$ при 50°C . После охлаждения до к.т. регулировали значение pH реакционной смеси до $12\ \text{с}$ помощью гидроксида аммония (25%) и экстрагировали ее с помощью DCM $(60\ \text{мл},\ 30\ \text{мл})$. Объединенные органические слои промывали солевым раствором $(1\times60\ \text{мл})$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=2:1, объем/объем) с получением трет-бутил-1-оксо-6-уреидо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(0,39\ r)$.

MS: масса/заряд 360 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А11.

К раствору трет-бутил-6-(метилтио)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (336 мг, 0,97 ммоль) в МеОН (20 мл) и воде (20 мл) с температурой 0°С добавляли пероксимоносульфат калия (296 мг, 1,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°С. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл), летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3×40 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=4:1, объем/объем) с получением трет-бутил-6-(метилсульфинил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (285 мг).

MS: масса/заряд 364 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А12.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,51 г, 3,97 ммоль), диметил(оксо)фосфония (503 мг, 6,44 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (120 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (120 мг, 0,41 ммоль), XantPhos (457 мг, 0,79 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (120 мг, 0,41 мг

MS: масса/заряд 378 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А13.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,09 г, 2,87 ммоль), 1H-имидазола (180 мг, 2,64 ммоль), CuBr (34 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (851 мг, 2,61 ммоль), 1,2,3,4-тетрагидро-8-гидроксихинолина (74 мг, 0,49 ммоль) и DMSO (10 мл) перемешивали в течение 23 ч при 110°C в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали с помощью EA (1×40 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением терт-бутил-6-(1H-имидазол-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (142 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS: масса/заряд 368 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А14.

Смесь 1'-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоновой кислоты (345 мг, 1,00 ммоль), пиперидина (129 мг, 1,51 ммоль) и НАТИ (422 мг, 1,11 ммоль) в DMF перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и EA (30 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-оксо-6-(пиперидин-1-карбонил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (380 мг).

MS: масса/заряд 413 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А15.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,02 г, 2,68 ммоль), морфолина (0,67 г, 7,69 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (0,51 г, 2,81 ммоль), DBU (1,03 г, 6,77 ммоль) в DMSO (10 мл) перемешивали в течение 23 ч при 130°C в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (70 мл), экстрагировали с помощью EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-6-морфолино-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (467 мг).

MS: масса/заряд 387 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А16.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,31 ммоль), 1-метилпиперазина (270 мг, 2,70 ммоль), Cs_2CO_3 (1306 мг, 4,01 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (66 мг, 0,07 ммоль) и XantPhos (75 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 100°С в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с

помощью EA (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0.87 г, неочищенный), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 400 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А17.

Сталия а.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (15,52 г, 60,31 ммоль) в ТНГ (100 мл) с температурой -60°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 45,00 мл, 90,00 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до -20°С и перемешивали в течение 50 мин. Смесь охлаждали до -50°С и добавляли по каплям раствор СН₃I (8,56 г, 60,31 ммоль) в ТНГ (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин при данной температуре. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью нас. водн. раствора NH₄Cl (80 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл, 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,70 г), который применяли без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 216 (М+H-56)⁺.

Стадия b.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,70 г, 65,23 ммоль) в ТНГ (150 мл) с температурой 0°С добавляли LiBH₄ (2 М раствор в ТНГ, 98,00 мл, 196,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 70°С. После охлаждения до к.т. добавляли по каплям воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (200 мл, 100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (12,90 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 174 (М+H-56)⁺.

Стадия с.

К раствору оксалилхлорида $(10,71~\mathrm{r}, 84,38~\mathrm{ммоль})$ в DCM $(150~\mathrm{мл})$ с температурой -78°C добавляли по каплям раствор DMSO $(10,99~\mathrm{r}, 140,63~\mathrm{ммоль})$ в DCM $(30~\mathrm{мл})$, перемешивали в течение 30 мин при данной температуре. Добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата $(12,90~\mathrm{r}, 56,25~\mathrm{ммоль})$ в DCM $(30~\mathrm{мл})$, перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Добавляли по каплям триэтиламин $(22,77~\mathrm{r}, 225,02~\mathrm{ммоль})$, обеспечивали нагревание полученной смеси до -20°C и перемешивали в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили водой $(80~\mathrm{мл})$.

Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (1×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элю-ировании с помощью EA:Hex=1:20, объем/объем) с получением трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (11,82 г).

MS: масса/заряд 172 (М+H-56)⁺.

Стадия d.

К раствору 3-хлорпиридина (2,25 г, 17,64 ммоль) в ТНF (50 мл) с температурой -70°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНF/Hex, 11,00 мл, 22,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до -60°С и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли по каплям раствор трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,95 г, 17,37 ммоль) в ТНF (10 мл) при -70°С. После перемешивали в течение 1 ч смесь гасили водой (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA (60 мл, 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((3-хлорпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (8,10 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 341 (M+H)⁺.

Стадия е.

К раствору трет-бутил-4-((3-хлорпиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (8,10 г, 23,76 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (20,12 г, 47,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали с помощью водн. раствора $Na_2S_2O_3$ (25%, 1×80 мл), нас. водн. Раствора Na_2SO_4 (1×80 мл) и солевого раствора (1×100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-4-(3-хлоризоникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (4,81 г).

MS: масса/заряд 339 (M+H)⁺.

Стадия f.

Смесь трет-бутил-4-(3-хлоризоникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (6,31 г, 18,62 ммоль), Cs_2CO_3 (6,72 г, 21,90 ммоль), пивалевой кислоты (571 мг, 5,60 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,22 г, 0,98 ммоль) и $Cy_3PH\cdot BF_4$ (0,70 г, 1,90 ммоль) в 1,3,5-мезитилене (40 мл) перемешивали в течение 72 ч при 140°C в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали, а затем промывали с помощью EA (3×40 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,82 г).

MS: масса/заряд 303 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А18.

Стадия а.

К раствору 3-бром-6-хлорпиколиновой кислоты (9,98 г, 42,21 ммоль) в МеОН (100 мл) добавляли по каплям H_2SO_4 (98%, 10,00 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°С. После охлаждения до к.т. значение рН реакционной смеси регулировали до 9 с помощью гидроксида аммония (25%). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (60 мл), экстрагировали с помощью EA (1×100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1×60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-бром-6-хлорпиколината (10,14 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

MS: масса/заряд 250 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору метил-3-бром-6-хлорпиколината (10,14 г, 40,48 ммоль) в МеОН (150 мл) с температурой 0°С добавляли порциями $NaBH_4$ (4,62 г, 122,13 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (110 мл) и удаляли MeOH при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл, 80 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (8,31 г).

MS: масса/заряд 222 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (8,31 г, 37,35 ммоль) и триэтиламина (7,63 г, 75,40 ммоль) в DCM (100 мл) с температурой -15°C добавляли по каплям MsCl (4,71 г, 41,12 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь

гасили водой (50 мл) и отделяли водный слой. Органический слой промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метилметансульфоната (8,54 г).

MS: масса/заряд 300 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,66 г, 37,54 ммоль) в ТНГ (30 мл) с температурой -50°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 23,00 мл, 46,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Добавляли по каплям раствор (3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метилметансульфоната (8,54 г, 28,41 ммоль) в ТНГ (15 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (1×30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,73 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 461 (M+H)⁺.

Стадия е.

Раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (17,73 г, 38,39 ммоль) и NaOH (8,03 г, 200,75 ммоль) в MeOH (100 мл) и воде (20 мл) перемешивали в течение 16 ч при 65° С. После охлаждения до к.т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученную смесь разбавляли водой (150 мл). Значение pH регулировали до 6 с помощью нас. водн. раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью EA (2×100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением смеси 4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и 4-((3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (18,24 г).

MS: масса/заряд 433 (M+H)⁺, MS: масса/заряд 429 (M+H)⁺.

Стадия f.

К раствору 4-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и 4-((3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,80 г, 8,76 ммоль) в ТНГ (20 мл) с температурой -15°С добавляли порциями NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 0,42 г, 10,50 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при данной температуре смесь охлаждали до -60°С. К смеси добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M раствор в Нех, 5 мл, 12,50 ммоль), перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EA (1×40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением смеси трет-бутил-2-хлор-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-2-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,48 г).

MS: масса/заряд 337 (M+H)⁺.

MS: масса/заряд 333 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение А19.

$$CI \longrightarrow Boc-N \longrightarrow Boc-N \longrightarrow CI$$

Стадия а.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,83 г, 11,00 ммоль) в ТНГ (50 мл) с температурой -78°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 6,00 мл, 12,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Добавляли по каплям 2-хлор-5-(хлорметил)тиазол (в 3 мл ТНГ, 1,69 г, 10,06 ммоль) при -78°С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл), экстрагировали с помощью EA (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:20, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,15 г).

MS: масса/заряд 389 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (900 мг, 2,31 ммоль) в ТНГ (50 мл) с температурой -78°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 3,00 мл, 6,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при данной температуре, гасили солевым раствором (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2×30 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-хлор-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (832 мг).

MS: масса/заряд 343 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А20.

Стадия а.

К раствору 2-метилникотиновой кислоты $(4,56\ \Gamma,\ 33,25\ \text{ммоль})$ в ТНF $(50\ \text{мл})$ с температурой 0°C добавляли LAH $(1,51\ \Gamma,\ 39,90\ \text{ммоль})$. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли нас. водн. раствором NH₄Cl $(50\ \text{мл})$. Полученную смесь фильтровали, собирали органический экстракт и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-метилпиридин-3-ил)метанола в виде желтого масла $(1,42\ \Gamma)$.

MS: масса/заряд 124 (M+H)⁺.

Стадия b.

К смеси (2-метилпиридин-3-ил)метанола (1,41 г, 11,45 ммоль) в DCM (20 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям PBr₃ (1,86 г, 6,87 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 1,5 ч рН реакционной смеси доводили до 8 с применением водн. раствора NaOH (5 M, 10 мл). Водный слой отделяли, а органический слой промывали солевым раствором (1×20 мл), сущили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бромметил)-2-метилпиридина в виде желтого масла (3,52 г), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 186 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору 1-трет-бутил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,63 г, 18,00 ммоль) в ТНГ (30 мл) с температурой -50°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 12,00 мл, 24,00 ммоль), перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Добавляли 3-(бромметил)-2-метилпиридин (3,25 г, 18,00 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли нас. водн. раствором NH_4Cl (50 мл). Водный слой отделяли, а органический слой промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата в виде красного масла (4,87 г), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 363 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-метилпиридин-3-ил)метил) пиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,23 г, 11,67 ммоль) в ТНГ (40 мл) с температурой -20°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 12,00 мл, 24,00 ммоль), обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно разбавляли солевым раствором (50 мл). Водный слой отделяли, а органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-7'-оксо-7',8'-дигидро-5'H-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-1-карбоксилата (1,23 г) в виде желтого масла.

MS: масса/заряд 317 (М+Н)⁺. Промежуточное соединение A21.

Стадия а.

К смеси t-BuOK (5,92 г, 52,76 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (50 мл) с температурой -60°С добавляли по каплям раствор 2-тозилацетонитрила (5,08 г, 26,02 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл). К полученной смеси добавляли по каплям раствор 2-бромникотинальдегида (4,81 г, 25,86 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл) при -60°С. После перемешивания в течение 1 ч при данной температуре добавляли МеОН (50 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т., перемешивали в течение 1 ч и нагревали до 85°С, перемешивали в течение еще 1 ч. После охлаждения до к.т. летучие вещества удаляли при пониженном давлении, разбавляли солевым раствором (200 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью ЕА:Нех=1:10, объем/объем) с получением 2-(2-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (2,21 г).

MS: масса/заряд 197 (M+H)⁺.

Сталия b.

К раствору 2-(2-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (2,21 г, 11,21 ммоль) в DMF (20 мл) с температурой 0°С добавляли порциями NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,12 г, 28,03 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°С и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (3,26 г, 13,46 ммоль) к смеси и перемешивали в течение 2 ч при 60°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл), экстрагировали с помощью EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:3, объем/объем) с получением трет-бутил-4-(2-бромпиридин-3-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,56 г).

MS: масса/заряд 366 (M+H)⁺.

Стадия с.

Смесь трет-бутил-4-(2-бромпиридин-3-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,56 г, 4,26 ммоль), K_2CO_3 (2,35 г, 17,04 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (1,07 г, 8,52 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (47 мг, 0,041 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали в течение 2 ч при $110^{\circ}C$ в атмосфере азота. Добавляли дополнительную порцию 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (2,15 г, 17,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (45 мг, 0,039 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 ч при $110^{\circ}C$. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (3×100 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=2:1, объем/объем) с получением трет-бутил-4-циано-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г).

MS: масса/заряд 302 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору трет-бутил-4-циано-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г, 3,58 ммоль) в МеОН (50 мл) с температурой 0°С добавляли по каплям H_2SO_4 (98%, 45 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при температуре образования флегмы. После охлаждения до к.т. реакционную смесь выливали в лед/воду (200 мл), значение рН регулировали до 9 с помощью нас. водн. раствора NаOH. К смеси добавляли ($Boc)_2O$ (11,00 г, 50,40 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (3×100 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (467 мг).

MS: масса/заряд 335 (M+H)⁺.

Стадия е.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-метил-4-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (467 мг, 1,40 ммоль) в ТНГ (10,50 мл) с температурой 0°С добавляли по каплям калия бис(триметилсилил)амид (1 М раствор в ТНГ, 7,00 мл, 7,00 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 3,5 ч, затем гасили с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl (10 мл) и экс-

трагировали с помощью EA (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением трет-бутил-6-оксо-6,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (170 мг).

MS: масса/заряд 303 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А22.

Стадия а.

К смеси трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (15,00 г, 70,33 ммоль) в DMF (60 мл) с температурой 0°С добавляли порциями литий-2-метилпропан-2-олат (6,75 г, 84,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°С. К смеси добавляли по каплям 3-бромпроп-1-ен (9,73 г, 80,44 ммоль) при 0°С и перемешивали в течение 1 ч при данной температуре. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:20, объем/объем) с получением трет-бутил-4-аллил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (7,01 г).

MS: масса/заряд 254 (M+H)⁺.

Стадия b

К раствору трет-бутил-4-аллил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата $(7,01\ \Gamma,\,27,63\ \text{ммоль})$ в ТНF $(30\ \text{мл})$ с температурой -78°C добавляли по каплям аллилмагния бромид $(1\ \text{M})$ раствор в ТНF, $63,55\ \text{мл}$, $63,55\ \text{ммоль})$. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение $1,5\ \text{ч}$. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью EA $(3\times200\ \text{мл})$. Объединенные органические слои промывали солевым раствором $(1\times200\ \text{мл})$, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-аллил-4-(1-1) гидроксиаллил)пиперидин-1-карбоксилата $(7,01\ \Gamma)$.

MS: масса/заряд 282 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору трет-бутил-4-аллил-4-(1-гидроксиаллил)пиперидин-1-карбоксилата (7,00 г, 24,88 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (12,66 г, 29,85 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч при к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (EA:Hex=1:30, объем/объем) с получением трет-бутил-4-акрилоил-4-аллилпиперидин-1-карбоксилата (5,63 г).

MS: масса/заряд 280 (M+H)⁺.

Стадия d.

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

MS: масса/заряд 252 (M+H)⁺.

Стадия е.

К раствору триметилсульфоксония йодида $(3,79~\mathrm{r}, 17,22~\mathrm{ммоль})$ в DMSO $(50~\mathrm{mл})$ добавляли порциями NaH (60% дисперсия в минеральном масле, $730~\mathrm{mr}, 18,25~\mathrm{mmoль})$. После перемешивания в течение $30~\mathrm{mu}$ добавляли по каплям трет-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат (раствор в DMSO, $3,61~\mathrm{r}, 14,36~\mathrm{mmoль})$. Полученную смесь перемешивали в течение $1,5~\mathrm{ч}$ при к.т. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором $(200~\mathrm{mn})$, экстрагировали с помощью EA $(3\times200~\mathrm{mn})$. Объединенные органические слои промывали солевым раствором $(3\times200~\mathrm{mn})$, сушили над безводным $\mathrm{Na}_2\mathrm{SO}_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-оксоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(3,60~\mathrm{r})$.

MS: масса/заряд 266 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А23.

Стадия а.

К раствору тетрагидро-2H-пиран-4-ола (3,54~г,34,66~mmoль), триэтиламина (4,65~r,45,95~mmoль) в DCM (100~mn) с температурой -10°C добавляли по каплям MsCl (4,61~r,40,24~mmoль). После перемешивание в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (100~mn), экстрагировали с помощью DCM (100~mn,50~mn). Объединенные органические слои промывали солевым раствором $(1\times50~mn)$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (6,74~r).

MS: масса/заряд 181 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору 1'-бензил-6-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она $(4,35\ \Gamma,\ 13,53\ \text{ммоль})$ в DCM $(200\ \text{мл})$ добавляли BBr₃ $(1\ \text{M})$ раствор в DCM, $15,00\ \text{мл}$, $15,00\ \text{ммоль})$, перемешивали в течение $13\ \text{ч}$ при 45° С. Добавляли дополнительную порцию BBr₃ $(1\ \text{M})$ раствор в DCM, $5,00\ \text{мл}$, $5,00\ \text{ммоль})$ и перемешивали в течение $24\ \text{ч}$ при 45° С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой $(150\ \text{мл})$, добавляли порциями NaHCO₃ $(20,00\ \Gamma)$. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM $(2\times100\ \text{мл})$, органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1'-бензил-6-гидроксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она $(2,80\ \Gamma)$, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 308 (M+H)⁺.

Стадия с.

Смесь 1'-бензил-6-гидроксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (2,80 г, 9,11 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (3,40 г, 18,87 ммоль) и K_2CO_3 (8,23 г, 59,55 ммоль) в DMF (60 мл) перемешивали в течение 5,5 ч при 110°С. Добавляли дополнительную порцию тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната (1,10 г, 6,10 ммоль) и K_2CO_3 (4,55 г, 32,92 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при 110°С. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (300 мл) и EA (600 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EA (1×200 мл), органические слои объединяли, промывали с помощью воды (2×300 мл) и солевого раствора (1×300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:40, объем/объем) с получением 1'-бензил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,70 г).

MS: масса/заряд 392 (M+H)⁺.

Стадия d.

Смесь 1'-бензил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,70 г, 4,34 ммоль) и Pd(OH)₂ (10% на угле, 1,21 г) в МеОН перемешивали в течение 3 ч при к.т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли (Вос)₂О (1,10 г, 5,04 ммоль) и перемешивали в течение 40 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:5, объем/объем) с получением трет-бутил-1-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,45 г).

MS: масса/заряд 402 (M+H)⁺. Промежуточное соединение A24.

Смесь трет-бутил-6-бром-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1017 мг, 2,67 ммоль), диэтилфосфоната (564 мг, 4,08 ммоль), калия фосфата (1156 мг, 5,45 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (63 мг, 0,28 ммоль) и XantPhos (307 мг, 0,53 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 21 ч при 130°C в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. реакционную смесь гасили водой (60 мл), фильтровали, а затем промывали с помощью EA (2×30 мл). Слои фильтрата разделяли, водный слой экстрагировали с по-

мощью EA (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением трет-бутил-6-(диэтоксифосфорил)-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (134 мг), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 438 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А25.

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

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

Промежуточное соединение А26.

Стадия а.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата $(5,23\ r,20,32\ ммоль)$ в ТНГ $(30\ мл)$ с температурой -65°С добавляли по каплям LDA $(2\ M$ раствор в ТНГ/Нех, $12,00\ мл,24,00\ ммоль)$. Полученную смесь перемешивали в течение $1,0\ ч$ при данной температуре. Добавляли по каплям 2-бромбензальдегид $(3,44\ r,18,59\ ммоль)$ при -70°С. После перемешивали в течение $1\ ч$ смесь гасили солевым раствором $(40\ мл)$. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-бромфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата $(9,15\ r)$, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 442 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-бромфенил)(гидрокси)метил) пиперидин-1,4-дикарбоксилата (9,15 г, 20,68 ммоль) в DCM (70 мл) с температурой -5°C добавляли периодинан Десса-Мартина (18,02 г, 42,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при к.т. Реакционную смесь промывали с помощью водн. раствора $Na_2S_2O_3$ (25%, 1×80 мл), нас. водн. раствора Na_2SO_3 (1×80 мл) и солевого раствора (1×100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:5, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(2-бромбензоил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (7,16 г).

MS: масса/заряд 440 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(2-бромбензоил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,00 г, 4,54 ммоль) в ТНГ (20 мл) с температурой -80°С добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M раствор в ТНГ/Hex, 1,80 мл, 4,50 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-1,3-диоксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг).

MS: масса/заряд 316 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А27.

Следуя процедурам из J. Org. Chem., 1999, 64, 5504-5510 получали промежуточное соединение A27. Промежуточное соединение A28.

Сталия а

К раствору этил-2-хлортиазол-4-карбоксилата (24,95 г, 130,19 ммоль) в МеОН (250 мл) с температурой 0°С добавляли порциями $NaBH_4$ (17,29 г, 456,97 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2×200 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлортиазол-4-ил)метанола (18,88 г).

MS: масса/заряд 150 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору (2-хлортиазол-4-ил)-метанола (18,88 г, 130,19 ммоль) и триэтиламина (25,56 г, 252,57 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли по каплям MsCl (15,96 г, 139,30 ммоль) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 25 мин при к.т. Реакционную смесь гасили солевым раствором (200 мл) и отделяли водный слой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлортиазол-4-ил)метилметансульфоната, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 228 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (35,67 г, 138,62 ммоль) в ТНГ (200 мл) с температурой - 60° С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНГ/Нех, 75,00 мл, 150,00 ммоль) в течение 30 мин в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор (2-хлортиазол-4-ил)метилметансульфоната в ТНГ (50 мл), обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (300 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (38,12 г).

MS: масса/заряд 389 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (8,51 г, 21,88 ммоль) в ТНF (80 мл) с температурой -60°С добавляли по каплям LDA (2 М раствор в ТНF/Нех, 11,00 мл, 22,00 ммоль) в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,93 г).

MS: масса/заряд 343 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А29.

Стадии а-с.

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

Стадия d.

Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,92 г, 15,12 ммоль) и PPA (30,12 г) перемешивали в течение 5 ч при 110° С. Реакционную смесь выливали в лед/воду (100 мл), значение pH регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Boc)₂O (5,05 г, 23,14 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(трет-бутил)-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,70 г).

MS: масса/заряд 364 (M+H)⁺.

Стадия е.

Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(тиофен-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,88 г, 15,12 ммоль) и HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 8 мл) в DCM (50 мл) перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли PPA (21,15 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 110°С. Реакционную смесь выливали в лед/воду (100 мл), значение рН регулировали до 10 с помощью NaOH. Затем добавляли (Вос)₂О (5,12 г, 23,46 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,71 г).

MS: масса/заряд 308 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение А30.

Стадия а.

К раствору фенилметанола $(5,15\ r,47,62\ ммоль)$ в DMF $(50\ мл)$ добавляли порциями NaH $(60\%\ дисперсия\ в$ минеральном масле, $3,01\ r,75,25\ ммоль)$, перемешивали в течение $20\ мин.$ Добавляли 4-хлорпиколиновую кислоту $(2,68\ r,17,01\ ммоль)$ и перемешивали в течение $3,5\ ч$ при 85° С. После охлаждения до к.т. добавляли HCl $(4\ M$ раствор в 1,4-диоксане, $10\ мл)$. Полученную смесь применяли на следующей стадии.

MS: масса/заряд 230 (M+H)⁺.

Стадия b.

Смесь смешивали с $NaHCO_3$ (7,51 г, 89,39 ммоль), CH_3I (1,5 мл) и DMF (10 мл). После перемешива-

ния в течение 0.5 ч добавляли дополнительную порцию CH_3I (1.5 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA (250 мл), фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (2×150 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элю-ировании с помощью EA:Hex=1:1, объем/объем) с получением метил-4-(бензилокси)пиколината (1.50 г).

MS: масса/заряд 244 (M+H)⁺.

Стадия с.

Смесь метил-4-(бензилокси)пиколината (1,50 г, 6,17 ммоль), LiBH₄ (2 М раствор в THF, 9,00 мл, 18,00 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали в течение 1 ч при 50°С. Реакционную смесь разбавляли МеОН (15 мл) и водой (150 мл), экстрагировали с помощью EA (200 мл, 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA) с получением (4-(бензилокси)пиридин-2-ил)метанола (0,50 г).

MS: масса/заряд 216 (M+H)⁺.

Сталия d.

Смесь (4-(бензилокси)пиридин-2-ил)метанола (0,50 г, 2,32 ммоль), периодинана Десса-Мартина (1,25 г, 2,95 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли нас. вод. раствором NaHSO₃, нас. вод. раствором NaHCO₃ и DCM (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния с получением 4-(бензилокси)пиколинальдегида (0,40 г).

MS: масса/заряд 214 (M+H)⁺.

Сталия е.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата $(0,52\ \Gamma,\,2,02\ \text{ммоль})$ в ТНF $(15\ \text{мл})$ с температурой 0°С по каплям добавляли LDA $(2\ \text{M}$ раствор в ТНF/Hex, 1,30 мл, 2,60 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -70°С, добавляли раствор 4-(бензилокси)пиколинальдегида $(0,40\ \Gamma,\,1,88\ \text{ммоль})$ в ТНF $(5\ \text{мл})$. Обеспечивали нагревание полученной смеси до -15°С и перемешивали в течение 30 мин, затем гасили с помощью нас. вод. раствора NH₄Cl $(10\ \text{мл})$, разбавляли водой $(50\ \text{мл})$ и экстрагировали с помощью EA $(1\times100\ \text{мл})$. Органический слой промывали солевым раствором $(2\times50\ \text{мл})$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:1) с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата $(0,25\ \Gamma)$.

MS: масса/заряд 471 (M+H)⁺.

Стадия f.

Смесь 1-(трет-бутил)-4-этил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,25 г, 0,53 ммоль), LiBH₄ (2 M раствор в THF, 1,00 мл, 2,00 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали в течение 40 мин при 55°С. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (10 мл), летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл), экстрагировали с помощью EA (1 \times 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 \times 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,22 г).

MS: масса/заряд 429 (M+H)⁺.

Стадия д.

Смесь трет-бутил-4-((4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,22 г, 0,51 ммоль), Pd (10% на угле, 0,12 г) в МеОН (20 мл) перемешивали в течение 1,5 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем промывали с помощью МеОН и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(гидрокси(4-гидроксипиридин-2-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (154 мг).

MS: масса/заряд 339 (M+H)⁺.

Сталия h

К смеси трет-бутил-4-(гидрокси(4-гидроксипиридин-2-ил)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,36 ммоль) и трифенилфосфата (175 мг, 0,67 ммоль) в ТНГ (10 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамид (158 мг, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:7, объем/объем) с получением трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3Н-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг).

MS: масса/заряд 321 (M+H)⁺.

Сталия і

Смесь трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,35 г, 1,09 ммоль), периодинана Десса-Мартина (0,72 г, 1,70 ммоль) и DCM (35 мл) перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученную смесь промывали нас. водн. раствором Na_2SO_3 (1×20 мл) и нас. водн.

раствором $NaHCO_3$ (1× 20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1,7-диоксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,33 г).

MS: масса/заряд 319 (M+H)⁺.

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

Промежуточное соединение В1.

Следуя процедурам из WO 2017211303 A1 получали промежуточное соединение B1 из 4-йодиндолин-2,3-диона в 3 стадии.

Промежуточное соединение В2.

Следуя процедурам из WO 2017211303 A1 получали промежуточное соединение B2 из 3-бром-6-хлорпиразин-2-амина в 2 стадии.

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

Промежуточное соединение ВЗ

В герметичную пробирку добавляли 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (10,10~г, 39,23~ммоль) и DMSO (50~мл), добавляли по каплям гидроксид аммония (25%, 50~мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16~ч при 80°C. После охлаждения до к.т. реакционную смесь выливали в воду (250~мл), полученный осадок собирали, растворяли в DCM (280~мл), промывали солевым раствором ($1\times100~$ мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (7,01~г). МS: масса/заряд 255~(M+H) $^+$.

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

Промежуточное соединение В4.

Смесь 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (25,53 г, 100,33 ммоль), натрий-3-амино-5-хлорпиразин-2-тиолата (20,18 г, 109,92 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (4,47 г, 4,88 ммоль), XantPhos (5,81 г, 10,04 ммоль) и DIEA (26,12 г, 202,10 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 70°С в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали

1,4-диоксаном (30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли DCM (100 мл) и EA (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин. Осадок собирали, сушили в вакуумной печи с получением 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амина (13,86 г).

MS: масса/заряд 288 (M+H)⁺.

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

Таблица 15

$$F_{3}C = S = N - CI$$

$$F_{4}C = S = N - CI$$

$$F_{5}C = S = N - CI$$

Пример 1.

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

Стадия а.

Смесь соединения 1H-инден (11,62 г, 0,10 моль) и LiHMDS (220 мл, 1 моль/л в THF) в THF (120 мл) перемешивали при -50°С в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли трет-бутил-бис(2-хлорэтил)карбамат (24,21 г, 0,10 моль) и перемешивали при -50°С в течение 1 ч. Реакцию гасили солевым раствором (300 мл). Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (10,36 г, 36%).

 $MS: 286 (M+H)^{+}$

Стадия b.

Смесь соединения трет-бутил-спиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (117,02 г, 0,41 моль) и комплекса боран-метилсульфид (10 моль/л, 220 мл) в ТНF (800 мл) перемешивали при 0°С в течение 3 ч. Добавляли NaOH (2 моль/л, 1,2 л) и $\rm H_2O_2$ (300 мл) и перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Органические экстракты собирали, сушили над безводным $\rm Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo с получением смеси трет-бутил-2-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в виде желтого масла (130,33 г, неочищенная).

 $MS: 304 (M+H)^{+}$.

Стадия с.

Смесь трет-бутил-2-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и трет-бутил-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (130,02 г, 0,43 моль) и перодинана Десса-Мартина (364,76 г, 0,86 моль) в DCM (2 л) перемешивали при 25°С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 л) и солевым раствором (1 л). Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде белого твердого вещества (41,75 г, 34%, 2 стадии).

 $MS: 302 (M+H)^{+}$.

Стадия d.

К раствору соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (41,01 г, 0,14 моль) в этоксиде титана(IV) (80 мл) добавляли R-(+)-трет-бутилсульфинамид (49,46 г, 0,41 моль). Полученную смесь перемешивали при 85° С в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли EA (0,5 л) и воду (0,5 л). Реакционную смесь фильтровали и органические экстракты собирали. Водный раствор экстрагировали с помощью EA (200 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo с получением соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (132,05 г, неочищенное).

MS: $405 (M+H)^{+}$.

Без очистки приступали к следующей стадии.

Стадия е.

Смесь соединения трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (132,02 г, 0,33 моль) в ТНГ (200 мл) перемешивали при -50°С. В реакционную смесь добавляли $NaBH_4$

(7,71 г, 0,51 моль) и обеспечивали возврат до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Органические экстракты собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R)-2-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат в виде белого твердого вещества (27,25 г, 49%, 2 стадии).

 $MS: 407 (M+H)^{+}$.

Стадия f.

Смесь соединения трет-бутил-(R)-2-(((R)-трет-бутилсульфинил) амино)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,16 г, 3,98 ммоль), С F_3 СООН (3,6 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при 25°С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (15 мл), затем к смеси добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (1,03 г, 3,59 ммоль) и K_2 СО₃ (6,60 г, 47,76 ммоль) и перемешивали при 90°С в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли H_2 О (30 мл) и фильтровали осадок. Осадок на фильтре растворяли в DCM (40 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органические экстракты сушили над безводным Na_2 SO₄ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo с получением соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,55 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия д

К раствору соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,52 г, 2,72 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и осадок фильтровали. Осадок на фильтре диспергировали в DCM (30 мл) и для регулирования до pH>10 добавляли гидроксид аммония (5 мл). Смесь промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным $\rm Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-2-амин в виде желтого твердого вещества (530 мг, 42%).

MS: 454 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64-7,66 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 3H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 1,91-2,09 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H).

Пример 2.

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

Стадия а.

NaH (60%) (3,63 г, 90,80 ммоль) добавляли в раствор соединения 2,3-дигидро-1H-инден-1-он (4,00 г, 30,27 ммоль) в DMF (80 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 16°С. Добавляли по каплям трет-бутил-бис(2-хлорэтил)-карбамат (8,06 г, 33,29 ммоль). А затем смесь перемешивали в течение 16 ч при 60°С. Смесь гасили солевым раствором (200 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (100 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрирования остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,21 г, 13%) в виде темно-красного масла.

 $MS: 302 (M+H)^{+}$.

Стадия b.

После нагревания этоксида титана(IV) (12,00~г) до 90°C добавляли соединение трет-бутил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,21~г,~4,01~ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,22~г,~12,04~ммоль). Затем перемешивали в течение 19 ч при 90°C . Смесь выливали в EA (200~мл) и добавляли солевой раствор (200~мл). Затем перемешивали в течение 15 мин, твердые вещества

отфильтровывали. Жидкость отделяли. Органический слой промывали солевым раствором (200 мл×2) и сушили над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,01 г, 62%) в виде черного твердого вещества.

 $MS: 405 (M+H)^{+}$.

Стадия с.

Раствор соединения трет-бутил-(R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,01 г, 2,50 ммоль) в ТНГ (10 мл) охлаждали до -50°С. Добавляли порциями NaBH₄ (142 мг, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15,5 ч с естественным нагреванием до комнатной температуры и затем выливали в EA (100 мл). Смесь промывали солевым раствором (100 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил) амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (580 мг, 57%) в виде желтого масла.

 $MS: 407 (M+H)^{+}$.

Стадия d.

Смесь соединения трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил) амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (580 мг, 1,43 ммоль) и ТFA (1 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 40 мин при 20°С. Раствор концентрировали с получением соединения (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (520 мг, 90%) в виде желтого масла.

 $MS: 307 (M+H)^{+}$.

Стадия е.

Смесь (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (260 мг, 0,62 ммоль), 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил) тио)-6-хлорпиразин-2-амина (196 мг, 0,68 ммоль) и K_2CO_3 (427 мг, 3,09 ммоль) в NMP (8 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100°С. Смесь выливали в EA (200 мл) и промывали солевым раствором (200 мл×3). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (260 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества.

MS: $558 (M+H)^{+}$.

Стадия f.

Соединение (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил) тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (260 мг, 0.47 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и по каплям добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°С. Смесь концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл). А также добавляли EA (5 мл). Твердые вещества собирали фильтрацией с получением соединения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (123 мг, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества.

 $MS: 454 (M+H)^{+}$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 4,21-4,35 (m, 3H), 2,97-3,24 (m, 4H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H).

Пример 3.

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

Стадия а.

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

Стадия b.

В раствор соединения N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин (8,52 г, 36,70 ммоль) и 3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (4,88 г, 33,36 ммоль) в ТНГ (80 мл) и DMSO (50 мл) добавляли трет-бутилат калия (9,36 г, 83,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 ч при 20°С. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью EA (200 мл). А затем смесь промывали солевым раствором (200 мл \times 3). Органический слой сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением 1'-бензил-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-она (2,32 г, 21%) в виде черного масла.

 $MS: 306 (M+H)^{+}$.

Стадия с.

В этоксид титана(IV) добавляли соединение 1'-бензил-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-он (2,32 г, 7,60 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,76 г, 22,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение 19 ч при 100° С. Добавляли EA (200 мл) и воду (200 мл). Твердые вещества отфильтровывали. Жидкую смесь отделяли. Органический слой промывали солевым раствором ($100 \text{ мл} \times 5$), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R,E)-N-(1'-бензил-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (660 мг, 21%) в виде желтого масла.

 $MS: 409 (M+H)^{+}$

Стадия d.

Раствор соединения (R,E)-N-(1'-бензил-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (660 мг, 1,62 ммоль) в ТНГ (10 мл) охлаждали до -50°С. А затем порциями добавляли $NaBH_4$ (122 мг, 3,23 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч с естественным нагреванием до комнатной температуры. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×2). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения (R)-N-((R)-1'-бензил-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (195 мг, 29%) в виде желтого масла.

 $MS: 411 (M+H)^{+}$.

Стадия е.

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

MS: $321 (M+H)^{+}$.

Стадия f.

Соединение (R)-N-((R)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (92 мг, 0,29 ммоль) растворяли в NMP (3 мл). Добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (91 мг, 0,32 ммоль) и K_2CO_3 (198 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°С и разбавляли с помощью EA (30 мл), промывали солевым раствором (30 мл×3). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 . Остаток очищали с помощью Pre-TLC с получением соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (18 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия д.

В раствор соединения (R)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (18 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали и дважды промывали с помощью EA. Твердые вещества сушили в вы-

соком вакууме с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-пиперидин]-2-амин (14 мг, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества.

 $MS: 468 (M+H)^{+}$.

Пример 4.

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

Стадия а.

NaHMDS (38 мл, 2 моль/л в THF) по каплям добавляли к смеси соединения 2-фтор-3-метилпиридин (5,56 г, 50,00 ммоль), 1-трет-бутил-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (14,15 г, 55,00 ммоль) в толуоле (50 мл) при 0°С, затем обеспечивали естественное нагревание до 20°С и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (100 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения 1-(трет-бутил)-4-этил-4-(3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (6,32 г, 36%) в виде желтого масла.

 $MS: 349 (M+H)^{+}$.

Стадия b.

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

 $MS: 303 (M+H)^{+}$

Стадия с.

К раствору соединения трет-бутил-6-оксо-5,6-дигидроспиро [циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,94 г, 3,11 моль) в этоксиде титана(IV) (5 мл) добавляли R-(+)-трет-бутилсульфинамид (1,13 г, 9,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80° С в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли EA (30 мл) и воду (20 мл). Реакционную смесь фильтровали и органические экстракты собирали. Водный раствор экстрагировали с помощью EA (10 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo с получением соединения трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,51 г, неочищенное) в виде красного масла. Без очистки приступали к следующей стадии.

 $MS: 406 (M+H)^{+}$.

Стадия d.

Раствор соединения трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил) имино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,12 г, неочищенное) в ТНГ (20 мл) перемешивали при -50°С. К реакционной смеси добавляли NaBH₄ (176 мг, 4,66 ммоль) и обеспечивали естественное охлаждение до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл). Органические экстракты собирали и сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением соединения трет-бутил-(R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,21 г, 17%, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества.

 $MS: 408 (M+H)^{+}$.

Стадия е.

Смесь соединения трет-бутил-(R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (204 мг, 0,50 ммоль), CF_3COOH (1 мл) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), затем в смесь добавляли 3-((2-амино-3-

хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (144 мг, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (0,82 г, 6,00 ммоль) и перемешивали при 95°С в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли H_2O (50 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью EA (30 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении in vacuo с получением соединения (S)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-6-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (302 мг, неочищенное). Без очистки приступали к следующей стадии.

 $MS: 559 (M+H)^{+}$.

Стадия f.

К раствору соединения (S)-N-((R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b] пиридин-7,4'-пиперидин]-6-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (302 мг, 0,54 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 моль/л, 1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 ч и осадок фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в MeOH (2 мл), затем в него добавляли DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и фильтровали с получением соединения (R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-7,4'-пиперидин]-6-амин (163 мг, 71%, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества.

 $MS: 455 (M+H)^{+}$.

¹Н ЯМР (600 МГц, MeOH-d₄) δ 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,54-4,67 (m, 3H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,37-3,61 (m, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 1,93-2,20 (m, 3H). Пример 5.

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

Стадия а.

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

MS: масса/заряд 435 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата $(0,98\ r,\ 2,25\ ммоль)$ в ТНF $(10\ мл)$ с температурой -50°С добавляли NаВН $_4$ $(0,17\ r,\ 4,51\ ммоль)$. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EA $(50\ мл)$ и водой $(50\ мл)$, органический слой отделяли, промывали солевым раствором $(1\times50\ мл)$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния $(1\times50\ мл)$ с помощью EA:Hex=1:5, объем/объем) с получением трет-бутил- (1×5) -1- $((1\times5)$ -1- (1×5) -

MS: масса/заряд 437 (M+H)⁺.

Стадия с

К раствору трет-бутил-(S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (380 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (301 мг, 1,04 ммоль) и K_2CO_3 (601 мг, 4,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100° С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и EA (50 мл). Водный слой отделяли, органический слой промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:20, объем/объем) с получением (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (254 мг).

MS: масса/заряд 588 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору (R)-N-((S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил) тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (254 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли по каплям HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 3 мл) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь фильтровали и собранный осадок сушили в вакуумной печи с получением (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (221 мг) в виде соли HCl.

MS: масса/заряд 484 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, MeOH-d₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,28 (d, 1H),7,12 (d, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,50-4,35 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,01-1,66 (m, 4H).

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

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

Таблица 16

			гаолица го
No	Химическое название	Структура	¹H ЯМР и MS:
пр.		***	(M+H) ⁺
6	(R)-1-(4-((3-амино-5- (2-амино-2,3- дигидроспиро[инден- 1,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-ил)тио)- 3,3-дифториндолин-1- ил)этан-1-он	$0 \neq N \qquad \qquad M_2N \qquad M_2N \qquad M_2N \qquad \qquad M_2N$	¹ H
7	1-(4-((3-амино-5- ((2R)-2- аминоспиро[бицикло[3.1.0]гексан-3,4'- пиперидин]-1'-	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	¹ H ЯМР (600 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,05 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,51 (d, 1H),

	ил)пиразин-2-ил)тио)- 3,3-дифториндолин-1- ил)этан-1-он		4,51 (t, 2H), 4,25- 4,10 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 1,71- 1,39 (m, 8H). MS: 487 (M+H) ⁺ .
8	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-спиро[нафталин-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c}$	¹ H MMP (600 MΓu, MeOH-d4) δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,81-1,52 (m, 3H). MS: 468 (M+H) ⁺ .
9	(R)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7',8'-дигидро-5'Н-спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]-7'-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N $	"H ЯМР (400 MΓμ, MeOH-d4) δ 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,83 (d, 1H), 1,71(d, 1H). MS: 469 (M+H) [±] .
10	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} $	"H ЯΜР (400 MΓμ, DMSO-d6) δ 8,31 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,75 (d, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,53 (d, 1H), 1,13 (d, 1H). MS: 455 (M+H)+.

11	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$CI \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $H_2N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$	H MP (400 MΓu, DMSO-d6) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92-6,79 (m, 2H), 6,11 (d, 1H), 4,37-4,15 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H). MS: 484 (M+H)+.
12	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[b]тиофен-5,4'-пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} S \\ \\ \\ H_2N \end{array}$	¹ H
13	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c$	¹ H βMP (400 MΓι, DMSO-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,40- 3,07 (m, 4H), 1,79- 1,72 (m, 2H), 1,58- 1,49 (m, 2H). MS: 479 (M+H) ⁺ .
14	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 4-метокси-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,79 (d, 1H), 1,66 (d, 1H).

		 -	MS: 484 (M+H)+.
15	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} CI \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \end{array} \begin{array}{c}$	¹ H βMP (400 MΓ ₁₁ , DMSO-d6) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,23-2,94 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H). MS: 488 (M+H) ⁺ .
16	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-карбонитрил	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} = \begin{array}{c} CN \\ N \\ \end{array}$	¹ H βMP (400 MΓι, MeOH-d4) δ 7,89-7,76 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,52-3,36 (m, 4H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), MS: 479 (M+H) ⁺ .
17	(S)-1-амино-1'-(6- амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-4- карбоксамид	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ CI \\ \\ H_2N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} O \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} NH_2 \\ \\ \\ H_2N \end{array}$	¹ H
18	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	MS: 454 (M+H) ⁺ .
19	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 2-хлор-5,7- дигидроспиро[циклоп ента[b]пиридин-6,4'-	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,86-7,80 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,08 (s,

	HUHONUHUUI 5 OMUU		1Ш) 2 22 2 19 (т
	пиперидин]-5-амин		1H), 3,32-3,18 (m, 3H), 2,97 (d,1H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 489
20	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 3-метокси-5,7- дигидроспиро[циклоп ента[с]пиридин-6,4'- пиперидин]-7-амин	H_2N H_2N H_2N H_2N H_2N	(M+H) ⁺ . ¹ H
21	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ N \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , DMSO-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43-4,13 (m, 2H), 3,73-3,12 (m, 4H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
22	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} H_2N \\ N \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} N \\ H_2N \\ \end{array}$	¹ H MMP (400 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 8,92 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,46-3,29 (m, 3H), 2,19-1,65 (m, 4H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
23	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- илтио)пиразин-2-ил)- 6-метил-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array}$	¹ H <i>SIMP</i> (400 MΓ _{II} , <i>DMSO-d6</i>) δ 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,40-4,13 (m, 3H), 3,28-3,04 (m, 3H),

			200205 (4 111)
			2,98-2,85 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87-
			1,68 (m, 2H), 1,62-
			1,40 (m, 2H). MS:
			468 (M+H) ⁺ .
			¹H ЯМР (400
			ΜΓμ, <i>MeOH-d4</i>) δ
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-		8,08 (s, 1H), 7,92
	амино-3-		(d, 1H), 7,73-7,54
	хлорпиридин-4-		(m, 3H), 5,98 (d,
	ил)тио)пиразин-2-ил)-	N	1H), 4,47-4,31 (m,
24	6-(метилсульфонил)-		2H), 4,27 (s, 1H),
24	1.3-	H ₀ N-Y	3,34-3,20 (m, 3H),
	дигидроспиро[инден-	1121 N	3,17 (s, 3H), 3,02
	2,4'-пиперидин]-1-		(d, 1H), 1,97-1,80
	амин		(m, 2H), 1,72-1,48
			(m, 2H). MS: 532
1			(M+H) ⁺ .
			¹ H <i>ЯМР</i> (400
	(10) 11 (6 5 (72		МГц, МеОН-d4) δ
	(1S)-1'-(6-амино-5-((2-		7,86-7,79 (m, 1H),
	амино-3-		7,72-7,59 (m, 3H),
	хлорпиридин-4-	H ₂ N	7,55 (d, 1H), 5,96
	ил)тио)пиразин-2-ил)-	CI. S—N	(d, 1H), 4,40-4,26
25	6-(метилсульфинил)- 1,3-		(m, 3H), 3,32-3,11
		$H_2N \longrightarrow H_2N$	(m, 4H), 2,84 (s,
Ī	дигидроспиро[инден-		3H), 1,95-1,77 (m,
	2,4'-пиперидин]-1-		2H), 1,76-1,58 (m,
	амин		2H). MS: 516
			(M+H) ⁺ .
			¹ H ЯМР (400
			МΓц, МеОН-d4) δ
	(S)-1-амино-1'-(6-		8,02 (s, 1H), 7,89
	амино-5-((2-амино-3-		(d, 1H), 7,62-
	хлорпиридин-4-	H ₂ N	7,61(m, 2H), 7,47
	ил)тио)пиразин-2-ил)-		(d, 1H), 5,92 (d,
26	1.3-	NH_2	1H), 4,44 (s, 1H),
	дигидроспиро[инден-	$H_2N \longrightarrow H_2N$	4,39-4,26 (m, 2H),
	2,4'-пиперидин]-6-	14	3,35-3,17 (m, 4H),
	карбоксамид		1,81-1,77 (m, 2H),
	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		1,70 (d, 1H), 1,61
			(d, 1H). MS: 497
-			(M+H) ⁺ .
	(S)-1-амино-1'-(6-		100 MR H
27	амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- N,N-диметил-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-6-		ΜΓц, <i>MeOH-d4</i>) δ
		. H ₂ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	7,61 (s, 2H), 7,53
			(s, 1H), 7,43 (s, 1H)
			2H), 5,93 (d, 1H),
		H ₂ N Ö	4,36-4,28 (m, 3H),
			3,34-3,26 (m, 2H),
	карбоксамид		3,22-3,15 (d, 2H),
	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		3,11 (s, 3H), 3,03

	T		(* 2H) 1 00 1 76
			(s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,68-1,59
			(m, 2H). MS: 525
			(M+H) ⁺ .
			¹H ЯМР (600
			ΜΓμ, <i>MeOH-d4</i>) δ
			7,75 (s, 1H), 7,74
			(s, 1H), 7,70 (d,
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-		(s, 111), 7,70 (u, 1H), 7,62-7,57 (m,
İ	амино-3-	LI N	1H), 7,36 (d, 1H),
	хлорпиридин-4-	N	6,37 (d, 1H), 4,49
28	ил)тио)пиразин-2-ил)-		(s, 1H), 4,46 (d,
20	6-бром-1,3-	N-7 \	1H), 4,35 (d, 1H),
	дигидроспиро[инден-	H ₂ N	3,42-3,35 (m, 2H),
	2,4'-пиперидин]-1-		3,24-3,15 (m, 2H),
	амин		1,98-1,81 (m, 2H),
			1,77 (d, 1H), 1,67
			(d, 1H).
			MS: 532 (M+H)+.
			¹H ЯМР (400
			МГц, $MeOH-d4$) δ
			7,77 (s, 1H), 7,68
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-		(d, 1H), 7,61 (d,
	амино-3-	H₂N ₽r	1H), 7,52 (d, 1H),
	хлорпиридин-4-	' >=N.	7,30 (t, 1H), 6,39
29	ил)тио)пиразин-2-ил)-	ci, s-()-n X 1]	(d, 1H), 4,57 (s,
27	4-бром-1,3-	N-7 V	1H), 4,44 (d, 1H),
	дигидроспиро[инден-	H ₂ N	4,33 (d, 1H), 3,46-
	2,4'-пиперидин]-1-		3,34 (m, 2H), 3,21
	амин		(s, 2H), 2,03-1,62
			(m, 4H). MS: 532
			(M+H) ⁺ .
			¹ H ЯМР (400
			МΓц, МеОН-d4) δ
			8,39 (d, 1H), 8,37
			(d, 1H), 8,28 (d,
	(S)-1'-(5-((2-амино-3-		1H), 7,86 (d, 1H),
	хлорпиридин-4-	=N - N	7,60 (d, 1H), 7,31-
	ил)тио)пиразин-2-ил)-	CI, S-()-N X 1	7,28 (m, 1H), 5,95
30	5,7-		(d, 1H), 4,42-4,36
	дигидроспиро[циклоп	$H_2N \longrightarrow H_2N$	(m, 2H), 4,12 (s,
	ента[b]пиридин-6,4'-	N-3	1H), 3,37-3,33 (m,
	пиперидин]-5-амин		2H), 3,26 (d, 1H),
			3,00 (d, 1H), 1,94-
			1,81 (m, 2H), 1,69-
			1,45 (m, 2H). MS:
			440 (M+H) ⁺ .
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-	H ₂ N	lH ЯМР
	амино-3-		(600 МГц, МеОН-
31	хлорпиридин-4-		d4) δ 8,01-7,58 (m,
	ил)тио)пиразин-2-ил)-	H ₂ N—	8H), 6,51 (d, 1H),
	1,3-	$H_2N \longrightarrow H_2N$	4,64 (s, 1H), 4,54

	T		
	дигидроспиро[циклоп ента[а]нафталин-2,4'-пиперидин]-3-амин		(d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,65-3,48 (m, 4H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,73 (d, 1H). MS: 504 (M+H)+.
32	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$ \begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \end{array} $ $ \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array} $ $ \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array} $	¹ H MMP (400 MΓ _{II} , DMSO-d6) δ 7,64-7,63 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,01 (d, 1H), 2,63 (d, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,17 (d, 1H). MS: 518 (M+H) ⁺ .
33	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1,6-диамин	$CI \longrightarrow N \longrightarrow $	¹ H
34	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)диметилфосфина оксид	$\begin{array}{c} H_2N \\ O=P \\ N \\ H_2N \\ \end{array}$	¹ H MMP (400 MΓμ, MeOH-d4) δ 7,80-7,68 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41-4,24 (m, 3H), 3,48-3,31(m, 4H), 1,96-1,79 (m, 8H), 1,71-1,55 (m, 2H). MS: 530 (M+H) [±] .
35	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(трифторметил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow H_2N \longrightarrow CF_3$	¹ H

			3,31 (d, 1H), 3,21- 3,14 (m, 2H), 3,09- 3,05 (d, 1H), 1,82- 1,76 (m, 2H), 1,56- 1,53 (m, 2H). MS: 522 (M+H) ⁺ .
36	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 6-(1H-имидазол-1-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$CI S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $H_2N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $H_2N \longrightarrow N \longrightarrow N$	MΓι, MeOH-d4) δ 9,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71-7,52 (m, 5H), 6,15 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,63-3,23 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 520 (M+H) ⁺ .
37	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-(1Н-пиррол-1-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \\ \end{array}$ $H_2N - N \\ N \\ \end{array}$	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 7,81 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 6,34-6,29 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,72 (d, 1H). MS: 519 (M+H) ⁺ .
38	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-бром-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$ \begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \end{array} $ $ \begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \end{array} $ $ \begin{array}{c} F \\ Br $	"H ЯМР (600 MΓι, MeOH-d4) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,51- 4,42 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), MS: 550 (M+H)+.

		•	
39	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$	¹ H βMP (400 MΓι, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,76- 7,73 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,36-4,20 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,99-2,95 (d, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H). MS: 490 (M+H) ⁺ .
40	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7-дифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ S \\ \\ N \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ N \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ N \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} = \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , DMSO-d6) δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,62 (d, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,11 (d, 1H). MS: 490 (M+H) ⁺ .
41	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} $	¹ H βMP (400 MΓι, MeOH-d4) δ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,44- 4,38 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,34-3,21 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 8H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,66-1,62 (m,1H). MS: 548 (M+H) ⁺ .
42	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбонитрил	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} F \\ CN \\ N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГ μ, MeOH-d4) δ 7,90 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,47-3,20 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H). MS: 497 (M+H) [±] .

			¹ Н ЯМР (400
43	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-карбоксамид	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	MΓu, MeOH-d4) δ 7,87 (d, 1H), 7,68- 7,59 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,31-4,26 (d, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,39-3,18 (m, 3H), 2,90-2,86 (d, 1H), 1,96-1,74 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H). MS: 515 (M+H)+.
44	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$	¹ H βMP (400 MΓ _H , DMSO-d6) δ 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 3H). MS: 495 (M+H) ⁺ .
45	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 3H- спиро[бензофуран- 2,4'-пиперидин]-3- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \downarrow \\ H_2N \\ \downarrow \\ N \end{array} \begin{array}{c} H_2N \\ \downarrow \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ \downarrow \\ H_2N \end{array}$	¹ H
46	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)мочевина	$\begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array} \qquad \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array} \qquad \begin{array}{c} $	¹ H MMP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 7,68 (s, 1H), 7,64- 7,59 (m, 2H), 7,31- 7,25 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,43-4,25 (m, 3H), 3,31-3,11 (m, 4H), 1,88-1,60 (m, 4H). MS: 512 (M+H)+.
47	(S)-1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 5-бром-1,3-	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ & S \\ & N \\ & & H_2N \end{array} \qquad \begin{array}{c} Br \\ & H_2N \\ & & \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,41 (m,

	дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин		2H), 6,51 (d, 1H), 4,50-4,28 (m, 3H), 3,51-3,35 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H). MS: 532 (M+H)+.
48	(S)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	H_2N H_2N H_2N	¹ H βMP (400 MΓμ, DMSO-d6) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,23 (d, 1H), 4,43-4,31 (m, 3H), 3,38-3,23 (m, 3H), 3,03-2,99 (d, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H). MS: 439 (M+H) [±] .
49	(S)-1'-(5-((3-хлор-2- (диметиламино)пирид ин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	N-N $N-N$	¹ H MMP (600 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,68 (d, 1H). MS: 467 (M+H) ⁺ .
50	(S)-1'-(5-((3-амино-2- хлорфенил)тио)пираз ин-2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	H_2N H_2N H_2N	"H βIMP (400 MΓι, DMSO-d6) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,02-2,98 (d, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,60-1,46 (m, 2H).

			MS: 438 (M+H)+.
51	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	¹ H βMP (400 MΓι, DMSO-d6) δ 8,52 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 6,33 (d, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 3,23 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H). MS: 454 (M+H) [±] .
52	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2- (диметиламино)пирид ин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , DMSO-d6) δ 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 6,24 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,27-3,11 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,02-2,93 (d, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 2H). MS: 482 (M+H) ⁺ .
53	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пираз ин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	H_2N H_2N H_2N H_2N	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , DMSO-d6) δ 7,61 (d, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,00-6,93 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,19-3,28 (m, 3H), 3,21 (d, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H). MS: 453 (M+H)+.
54	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	¹ H βMP (400 MΓι, DMSO-d6) δ 7,87 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,19- 3,06 (m, 3H), 2,71-

	T	Г	I /4
			2,67 (d, 1H), 1,82- 1,58 (m, 2H), 1,48- 1,39 (m, 1H), 1,19- 1,16 (m, 1H). MS: 469 (M+H) ⁺ .
55	(S)-1'-(6-амино-5- ((2,3- дихлорфенил)тио)пир азин-2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ CI \\ \end{array}$	MΓι, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,22-3,13 (m, 3H), 3,02-2,98 (d, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H). MS: 472 (M+H)+.
56	(R)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 3Н- спиро[бензофуран- 2,4'-пиперидин]-3- амин	H_2N N N N N N N N N N	¹ H βMP (600 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 4H). MS: 441 (M+H) ⁺ .
57	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)диметилфосфина оксид	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ O \end{array}$	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 7,77 (d, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 1,94-1,73 (m, 8H), 1,51 (d, 1H), 1,37 (d, 1H). MS: 530 (M+H) ⁺ .
58	(S)-1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¹ H MMP (400 MΓμ, MeOH-d4) δ 7,62-7,60 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,13

	6-((тетрагидро-2H- пиран-4-ил)окси)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин		(d, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,59-4,54 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 5H). MS: 554 (M+H) ⁺ .
59	(S)-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	$\begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,61 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,39-4,27 (m, 3H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 1,88-1,50 (m, 10H). MS: 565 (M+H) ⁺ .
60	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-морфолино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array} $	¹ H βIMP (400 MΓμ, MeOH-d4) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,12 (t, 4H), 3,07 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H). MS: 539 (M+H) ⁺ .
61	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,6,7-трифтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} F \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,63 (d, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,30-3,12 (m, 4H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, 1H). MS: 508

			(M+H)+.
62	(S)-4-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)морфолин-3-он	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \\ N \\ \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,68-7,55 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 5,92 (d, 1H), 4,45-4,25 (m, 5H), 4,05 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,90-1,60 (m, 4H). MS: 553 (M+H) ⁺ .
63	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)метансульфонамид	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ H_2N \\ H_2N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\ H \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\ H \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,59 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,34 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H). MS: 547 (M+H) [±] .
64	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[циклопента[b]хинолин-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array} $	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 9,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,45 (t, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H). MS: 505 (M+H)+.
65	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \end{array}$	¹ H

66	(S)-1'-(6-амино-5- ((2,3-дихлорпиридин- 4-ил)тио)пиразин-2- ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \end{array}$	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 8,05 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,45-4,43 (m, 3H), 3,42-3,20 (m, 4H), 2,02-1,62 (m, 4H).
67	(1R,3R)-1'-(6-амино-5- ((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1,3- диамин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} $	MS: 473 (M+H) ⁺ . ¹ H
68	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин	H_2N N N N N N N N N N	1H
69	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ S \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CI \\ S \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ S$	MS: 495 (M+H) ⁺
70	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-5(1H)-он	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$	¹ H

	I	<u> </u>	111) 1 01 (1 111)
			1H), 1,81 (d, 1H). MS: 471 (M+H) ⁺ .
71	(R)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)спиро[индолин- 2,4'-пиперидин]-3- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow H_2N$	¹ H βMP (600 MΓιι, MeOH-d4) δ 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,75- 6,69 (m, 2H), 5,95 (d, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
72	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 6,7- дигидроспиро[циклоп ента[b]пиридин-5,4'- пиперидин]-6-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ & & & \\ H_2N & & & \\ & & & \\ N & & & \\ \end{array}$	MS: 455 (M+H) ⁺ .
73	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 3-хлор-5,7- дигидроспиро[циклоп ента[b]пиридин-6,4'- пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	MS: 489 (M+H) ⁺ .
74	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 6-(метилтио)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} \\ CI \\ \\ H_2N \\ \\ N \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ N \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ N \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	MS: 500 (M+H) ⁺ .
75	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 6-(4-метилпиперазин- 1-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ H_2N & & & \\ & & & \\ \end{array}$	MS: 552 (M+H) ⁺ .
76	(S)-1'-(5-((2,3- дихлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3-	CI S N	MS: 458 (M+H) ⁺ .

	дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин		
77	(S)-1'-(6-амино-5-((2- (трифторметил)пирид ин-3-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1- амин	F_3C N H_2N H_2N H_2N	MS: 473 (M+H) ⁺ .
78	(S)-1-(4-((3-амино-5- (1-амино-1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-ил)тио)- 3,3-дифториндолин-1- ил)этан-1-он	N H ₂ N N H ₂ N	MS: 523 (M+H) ⁺ .
79	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 2-(трет-бутил)-4,6- дигидроспиро[циклоп ента[b]тиофен-5,4'- пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	MS: 516 (M+H) ⁺ .
80	(S)-1-амино-1'-(6- амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)- 1,3- дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-6- карбоновая кислота	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	MS: 498 (M+H) ⁺ .
81	(2R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)спиро[бицикло[3.1. 0]гексан-3,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline CI & S - N \\ \hline H_2N - N \\ \hline \end{array}$	MS: 418 (M+H) ⁺ .

Пример 82.

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

Стадия а.

Смесь трет-бутил-7-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (936 мг, 3,10 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (1045 мг, 8,62 ммоль) в $Ti(OEt)_4$ (8 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100° С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли EA (50 мл) и водой (50 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита, затем промывали с помощью EA. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R,Z)-7-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,41 г).

MS: масса/заряд 406 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору трет-бутил-(R,Z)-7-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,41 г, 3,48 ммоль) в ТНГ (50 мл) с температурой -40°С добавляли ВН₃ (1 М раствор в ТНГ, 10,00 мл, 10,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (100 мл). Водный слой отделяли, экстрагировали с помощью ЕА (1×60 мл), органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в МеОН (100 мл) и перемешивали в течение 15 ч при 80°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:60, объем/объем) с получением трет-бутил-(S)-7-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (309 мг).

MS: масса/заряд 408 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору трет-бутил-(S)-7-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (309 мг, 0,76 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 М раствор в EA, 2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (227 мг).

MS: масса/заряд 204 (M+H)⁺.

Стадия d.

Смесь (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (соль HCl, 227 мг, 1,12 ммоль), 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амина (249 мг, 0,86 ммоль) и K_2CO_3 (1149 мг, 8,31 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали в течение 44 ч при температуре образования флегмы. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли солевым раствором (100 мл), экстрагировали с помощью EA (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:6, объем/объем) с получением (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-7-амина (77 мг).

MS: масса/заряд 455 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,49-4,30 (m, 3H), 3,37-3,09 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

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

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

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

Таблица 17

No	Химическое	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ H
прим.	название	Структура	ЯМР
83	(S)-1'-(6-амино-5- (хинолин-4- илтио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,57 (d, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,34-3,23 (m, 3H), 2,98-2,94 (d, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d,

			1H). MS: 456 (M+H)+.
84	(S)-1'-(6-амино-5- ((2,3- дихлорфенил)тио)пи разин-2-ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,16-7,10 (t, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,19 (m, 3H), 2,94-2,90 (d, 1H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 473 (M+H) ⁺ .
85	(S)-1'-(5-((3-хлор-2- (диметиламино)пири дин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	CI S-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,50-8,46 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,43-3,29 (m, 3H), 3,17-3,10 (d, 1H), 2,97 (s, 6H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H). MS: 468 (M+H) ⁺ .
86	(S)-1'-(5-(пиридин-4-илтио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$S \longrightarrow N$ H_2N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,46 (d, 1H), 8,33-8,28 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,43-4,31 (m, 3H), 3,36-3,28 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H). MS: 391 (M+H) ⁺ .
87	(S)-1'-(6-амино-5-((3- фторпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,58 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,33-3,20 (m, 4H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 2H). MS: 424 (M+H) ⁺ .

88	(S)-1'-(6-амино-5-((3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин	F S N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,43-4,28 (m, 3H), 3,32-3,05 (m, 4H), 2,09-1,72 (m, 4H). MS: 430 (M+H) ⁺
89	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2- (метиламин)пиридин -4-ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ N \end{array} = N \\ H_2N \end{array}$	¹ H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,39 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,33-3,23 (m, 3H), 2,97-2,94 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 469 (M+H) ⁺ .
90	диэтил(S)-(1-амино- 1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-1,3- дигидроспиро[инден -2,4'-пиперидин]-6- ил)фосфонат		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,93 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 5,92 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,18-4,09 (m, 4H), 3,38-3,13 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,36 (t, 6H). MS: 590 (M+H) ⁺ .
91	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ F \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} N \\ \\ N \end{array}$	"H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,98-1,77 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .
92	(S)-1'-(5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	F = S - N - N - N - N - N - N - N - N - N -	H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,42-8,37 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35- 7,29 (m, 1H), 6,14-6,10 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,38-

		_	2 27 (211) 2 22 (1
			3,27 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H). MS: 424 (M+H) ⁺ .
93	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ S \\ \\ N \end{array} \qquad \begin{array}{c} N \\ \\ \\ H_2N \end{array}$	H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,43 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,38-4,25 (m, 3H), 3,40-3,00 (m, 4H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
94	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2- (диметиламино)пири дин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ N \\ N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,41 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,34-3,23 (m, 3H), 3,02-2,99 (d, 1H) 2,98 (s, 6H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,50 (d, 1H). MS: 483 (M+H) ⁺ .
95	(S)-1'-(5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амин	$CI \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,02-2,71 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 3H), 1,34-1,09 (m, 1H). MS: 480 (M+H) ⁺ .
96	(R)-1'-(6-амино-5- ((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-3H- спиро[фуро[2,3- b]пиридин-2,4'- пиперидин]-3-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & N \\ \hline CI & S & N \\ \hline H_2N & N \\ \hline \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,58-3,41 (m, 2H), 2,16-1,81 (m, 4H). MS: 457 (M+H) ⁺ .
97	(S)-1'-(5-((3-амино-2- хлорфенил)тио)пира зин-2-ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин-	H_2N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,38-7,20 (m, 1H),

	6,4'-пиперидин]-5- амин		6,98-6,85 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,44-3,19 (m, 3H), 3,04-2,89 (m, 1H), 1,98-1,72 (m, 2H),
98	(S)-1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пира зин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ H_2N \end{array}$	1,73-1,58 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,43 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,41-4,26 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,39-3,15 (m, 3H), 3,10-2,96 (m,
99	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} CI \\ S \\ N \end{array} $ $\begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H). MS: 454 (M+H) [±] . ¹ H ЯМР (400 МГи, MeOH-d4) & 8,46-8,37 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 -7,26 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47-3,24 (m, 3H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 1H). MS:
100	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \\ \end{array}$	1,00-1,44 (III, 111). MS. 455 (M+H) ⁺ . 1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,41 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,43-3,17 (m, 3H), 3,09-2,95 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H). MS: 470 (M+H) ⁺ .
101	(S)-1'-(5-((5-хлор-2- фторпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7-	S-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,14 (s, 1H),

	дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин		7,87 (d, 1H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,48-3,23 (m, 3H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H). MS: 443 (M+H)+.
102	(S)-1'-(6-амино-5-((5-хлор-2- фторпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \longrightarrow N \\ N \longrightarrow CI \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,40 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,47-3,16 (m, 3H), 3,08-2,89 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H). MS: 458 (M+H) ⁺ .
103	(S)-1-(4-((3-амино-5- (5-амино-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2- ил)тио)-3,3- дифториндолин-1- ил)этан-1-он		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,41 (d, 1H). MS: 524 (M+H) ⁺
104	(S)-1'-(5-((2,3- дихлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow H_2N$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,40-3,24 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,48 (d, 1H) MS: 459 (M+H) ⁺
105	(S)-1'-(6-амино-5- ((2,3- дихлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ CI & S & N \\ \hline \\ CI & N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,34 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,32 (d, 2H),

	пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин		4,03 (s, 1H), 3,31-3,21 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,62 (d, 1H),1,41 (d, 1H). MS: 474 (M+H) ⁺ .
106	(S)-1'-(5-((4- хлорпиридин-3- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$S \xrightarrow{N} N \xrightarrow{N} N$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,36-8,32 (m, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50-7,27 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 425 (M+H) ⁺ .
107	(S)-1'-(6-амино-5-((4-хлорпиридин-3-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S - N \\ N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,36 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
108	(S)-1'-(5-((3- аминопиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	H_2N S N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,48 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 3,34-3,26 (m, 3H), 3,11 (d, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H). MS: 406 (M+H) ⁺ .
109	(S)-1'-(6-амино-5-((3-аминопиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	H_2N S N H_2N N N N N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,46 (d, 1H), 1,46 (d, 1H), 1,46 (d, 1H). MS: 421 (M+H) ⁺ .

110	(S)-1'-(5-((3,5- дихлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	CI S—N N H ₂ N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,53 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36-3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,44 (d, 1H). MS: 459 (M+H) ⁺ .
111	(S)-1'-(6-амино-5- ((3,5- дихлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ & & & \\ N & & \\ & & & \\ \end{array}$	MS: 474 (M+H) ⁺ .
112	(S)-1'-(5-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} s \longrightarrow N \\ N \longrightarrow CI \end{array} \qquad \begin{array}{c} N \\ H_2N \longrightarrow N \end{array}$	¹ H 9MP (400 MΓι, MeOH-d4) δ 8,37 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,37-3,24 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,58 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
113	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-5- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ S \\ N \\ \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГ u, MeOH-d4) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,35-3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
114	(S)-1'-(6-амино-5-((2- (трифторметил)пири дин-3- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	F_3C N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,40 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,62 (d,

			1H), 1,44 (d, 1H). MS: 474 (M+H) ⁺ .
115	(S)-1'-(5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$F \xrightarrow{C_1} S \xrightarrow{N} N \xrightarrow{H_2 N} N$	MS: 443 (M+H) ⁺ .
116	(S)-1'-(6-амино-5-((3-хлор-2- фторпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,44 (d, 1H). MS: 458 (M+H) ⁺ .
117	(S)-3-((5-(5-амино- 5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2- ил)тио)пиколинонит рил	NC S—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H). MS: 416 (M+H)+
118	(S)-3-((3-амино-5-(5-амино-5,7-дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)пиколинонит рил	$\begin{array}{c} H_2N \\ NC \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} N \\ $	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,43-8,42 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,32-3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 431 (M+H) ⁺ .
119	(S)-1'-(5-((2-хлор-5- (трифторметил)пири дин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло	CI—N—CF ₃ H ₂ N	MS: 493 (M+H)+.

	пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин		
120	(S)-1'-(6-амино-5-((2-хлор-5- (трифторметил)пири дин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$CI \longrightarrow CF_3 \qquad H_2N$	1 H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,35-3,24 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 508 (M+H) $^{+}$.
121	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,46-3,18 (m, 3H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H). MS: 455 (M+H) ⁺ .
122	1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $H_2N \longrightarrow N \longrightarrow N$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 8,45-8,35 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,52-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,48-3,18 (m, 3H), 3,11-2,94 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .
123	1'-(6-амино-5-((3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¹ H ЯМР (400 МГ II, MeOH-d4) δ 8,36 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 (M+H) ⁺ .

124	1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-1,3- дигидроспиро[инден -2,4'-пиперидин]-1- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 7,68-7,57 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 3,41-3,16 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H). MS: 454 (M+H) ⁺ .
125	1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-1,3- дигидроспиро[инден -2,4'-пиперидин]-1- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow H_2N$	¹ H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,33 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,81 (d, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .
126	1'-(6-амино-5-((3-амино-2-хлорфенил)тио)пира зин-2-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \\ \end{array} $	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,38 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 454 (M+H) ⁺ .
127	1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[с]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ8,43 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,35-3,21 (m, 3H), 2,90 (d, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,34 (d, 1H). MS: 455 (M+H) [±] .
128	1'-(5-((3-амино-2- хлорфенил)тио)пира зин-2-ил)-5,7- дигидроспиро[цикло пента[b]пиридин- 6,4'-пиперидин]-5- амин		¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,39 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 1H),

			3,35-3,26 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 439 (M+H) ⁺ .
129	1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-5-бром-1,3- дигидроспиро[инден -2,4'-пиперидин]-1- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow H_2N \longrightarrow Br$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 7,59 (t, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, 1H), 1,53 (d, 1H). MS: 532 (M+H) ⁺ .
130	1'-(6-амино-5-((2- амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-2-хлор-4,6- дигидроспиро[цикло пента[d]тиазол-5,4'- пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ N	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92-1,71 (m, 4H). MS: 495 (M+H) ⁺ .
131	1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-2-хлор-4,6- дигидроспиро[цикло пента[d]тиазол-5,4'- пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c} \text{CI} \\ \text{H}_2\text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \\ \end{array} \begin{array}{c} \text$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,44-4,28 (m, 2H), 4,12 (s,1H), 3,35-3,31 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,98-1,78 (m, 4H). MS: 480 (M+H) ⁺ .
132	1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-2,3- дигидроспиро[инден -1,4'-пиперидин]-2- амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow H_2N$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42-7,28 (m, 4H), 5,97 (d, 1H), 4,36-4,14 (m, 3H), 3,67-3,52 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 3H). MS: 439 (M+H) ⁺ .

Пример 133.

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

Стадии а-с.

Стадии (a-c) из примера 5 применяли для получения (R)-N-((S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

MS: масса/заряд 558 (M+H)⁺.

Стадия d.

Смесь (R)-N-((S)-1'-(5-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (112 мг, 0,20 ммоль), DCM (5 мл) и HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 10 мл) перемешивали в течение 17 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в МеОН (10 мл) и перемешивали в течение дополнительных 23 ч при 60°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МеОН (2 мл) и EA (20 мл), полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением (S)-4-((5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ола (73 мг).

MS: масса/заряд 440 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,40-4,28 (m, 3H), 3,38-3,21 (m, 3H), 3,02-2,99 (d, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

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

Следующий примеры представляют собой соединения или фармацевтически приемлемую соль.

Таблица 18

			таолица то
№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ H ЯМР
134	(S)-4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ол	$\begin{array}{c} H_2N \\ N \\ N \end{array}$	TH MMP (400 MΓu, DMSO-d6) δ 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 5,45 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,19-3,00 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H). MS: 455 (M+H)+.
135	(S)-4-((5-(5-амино-5,7- дигидроспиро[циклопен та[b]пиридин-6,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-ил)тио)-3- хлорпиридин-2-ол	CI S—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N—N	¹ H
136	(S)-4-((3-амино-5-(5-амино-5,7- дигидроспиро[циклопен та[b]пиридин-6,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-ил)тио)-3- хлорпиридин-2-ол	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ HO \\ \\ N \end{array}$	H SMP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,43-3,19 (m, 3H), 3,08-2,92 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), MS: 456 (M+H) ⁺ . MS: 456 (M+H)+.

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

K смеси (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (74 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли BBr₃ (1 M раствор в DCM, 0,71 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при к.т. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, полученное твердое вещество отфильтровывали и значение pH фильтрата регулировали до 7 с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили в вакуумной печи с получением (S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ола (7 мг).

MS: масса/заряд 470 (M+H)⁺.

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

Таблина 19

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ Н ЯМР
138	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ол	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГц, <i>DMSO-d6</i>) δ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,36-3,18 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 470 (M+H) ⁺ .

Пример 139.

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

Стадия а.

Стадию (a) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

MS: масса/заряд 406 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору трет-бутил-(R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,49 г, 3,67 ммоль) в ТНГ (15 мл) с температурой -60°С по каплям добавляли метиллитий (1,3 М раствор в диэтиловом эфире, 14 мл, 18,20 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и ЕА (20 мл). Водный слой собирали, добавляли NаОН (1,00 г, 25,00 ммоль) и (Вос)₂О (0,50 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЕА (2×50 мл), органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:1, объем/объем) с получением трет-бутил-5-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (823 мг).

MS: масса/заряд 422 (M+H)⁺.

Стадии с-d.

Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (71 мг). MS: масса/заряд 469 (M+H) $^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,50-8,44 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,23-3,08 (m, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

Пример 140.

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

Стадия а.

К раствору трет-бутил-1-гидрокси-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль), триэтиламина (157 мг, 1,55 ммоль) в ТНГ (10 мл) с температурой - 10°С и DCM (2 мл) добавляли MsCl (66 мг, 0,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-((метилсульфонил)окси)-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (155 мг).

MS: масса/заряд 399 (M+H)+.

Стадия b.

Смесь трет-бутил-1-((метилсульфонил)окси)-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (155 мг, 0,39 ммоль), азида натрия (136 мг, 2,09 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 75°С и 4 ч при 85°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли EA (30 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:10, объем/объем) с получением трет-бутил-1-азидо-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (32 мг).

MS: масса/заряд 346 (M+H)⁺.

Стадия с.

Смесь трет-бутил-1-азидо-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (32 мг, 0,093 ммоль), Pd (10% на угле, 15 мг) в EtOH (6 мл) перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали с последующей промывкой EtOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-амино-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (26 мг).

MS: масса/заряд 320 (M+H)⁺.

Стадия d.

К раствору трет-бутил-1-амино-7-оксо-1,7-дигидро-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (26 мг, 0,081 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (2,5 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (46 мг, 0,16 ммоль) и K_2CO_3 (395 мг, 2,86 ммоль), перемешивали в течение 16 ч при 95°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:3, объем/объем) с получением 1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-3H-спиро[индолизин-2,4'-пиперидин]-7(1H)-она (2 мг).

MS: масса/заряд 471 (M+H)⁺.

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

Таблица 20

			<u> </u>
№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ Н ЯМР
141	1-амино-1'-(6-амино- 5-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)-3Н- спиро[индолизин- 2,4'-пиперидин]- 5(1H)-он	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ N \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МГ u, MeOH-d4) δ 7,61-7,57 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70 (d, 1H), 1,30 (d, 1H). MS: 471 (M+H) ⁺ .

Пример 142.

3-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-имино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амин.

Стадия а.

Стадию (a) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутил-сульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

MS: масса/заряд 405 (M+H)⁺.

Стадия b.

К раствору трет-бутил-(R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (405 мг, 1,00 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (10 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (288 мг, 1,00 ммоль) и K_2CO_3 (1,38 г, 10,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при 100°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:5, объем/объем) с получением 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-(1-имино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-амина (50 мг).

MS: масса/заряд 452 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7,83 (d, 1H), 7,74-7,37 (m, 5H), 5,96 (d, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H).

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

Таблица 21

			'
№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ H ЯМР
143	3-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(1-имино- 5-метокси-1,3- дигидроспиро[инден -2,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-амин	CI S N HN	¹ H ЯМР (400 МГ II, MeOH-d4) δ 7,81 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,61 (d, 2H). MS: 482 (M+H)+

144	3-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(4-имино- 4,6- дигидроспиро[цикло пента[b]тиофен-5,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ K_2N $	¹ H ЯМР (400 МГ II, DMSO-d6) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,91 (d, 2H). MS: 458 (M+H) ⁺ .
145	3-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(1-бром-4- имино-4Н,6Н- спиро[циклопента[с] тиофен-5,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} Br \\ S \\ \end{array}$	¹ H ЯМР (400 МΓα, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 4,49-4,32 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 2H). MS: 536 (M+H) ⁺ .
146	3-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(4-имино- 4H,6H- спиро[циклопента[с] тиофен-5,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-амин	CI S N N N N S	¹ H ЯМР (400 МГ u, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,20-6,12 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 2H), 3,13-2,96 (m, 4H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H). MS: 458 (M+H) ⁺ .
147	3-((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(2-бром-4- имино-4,6- дигидроспиро[цикло пента[b]тиофен-5,4'- пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-амин	CI S Br	MS: 536 (M+H) ⁺ .

Пример 148.

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

Стадия а.

К раствору трет-бутил-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (552 мг, 1,07 ммоль) в МеОН (10 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (348 мг, 5,01 ммоль) и АсОNа (822 мг, 10,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЕА (15 мл) и воде (15 мл), органический слой отделяли, промывали солевым раствором (1×15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(Z)-1-(гидроксиимино)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (520 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS: масса/заряд 347 (M+H)⁺.

Стадия b.

Суспензию трет-бутил-(Z)-1-(гидроксиимино)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (510 мг, 1,47 ммоль) и PtO_2 (30 мг) в AcOH (10 мл) перемешивали в течение 17 ч при

 60° С в атмосфере водорода. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли EA (45 мл) и водой (45 мл), водный слой отделяли и значение рН доводили до 10 с помощью твердого вещества K_2CO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-1-амино-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (202 мг) в виде бесцветного масла.

MS: масса/заряд 333 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору трет-бутил-1-амино-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (199 мг, 0,60 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали в течение 1,5 ч при к.т. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в NMP (5 мл), добавляли 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-6-хлорпиразин-2-амин (144 мг, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (691 мг, 5,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 95°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (1 \times 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1 \times 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью Pre-TLC (при элюировании с помощью MeOH:DCM=1:5, объем/объем) с получением 1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-7-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (20 мг).

MS: масса/заряд 484 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,41 (d, 1H).

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

Таблица 22

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ Н ЯМР
149	(Z)-1'-(6-амино-5- ((2-амино-3- хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2- ил)спиро[инден- 2,4'-пиперидин]- 1(3H)-она оксим	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ N \end{array}$	¹ H <i>β</i> MP (400 MΓμ, <i>MeOH-d4</i>) δ 8,40 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,31-3,14 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H). MS: 468 (M+H) ⁺ .

Пример 150.

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

Стадии а-b.

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

Стадия с.

Смесь трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (403 мг, 0,90 ммоль) и NaOH (358 мг, 8,95 ммоль) в МеОН (15 мл) перемешивали в течение 5 ч при 65°С. После охлаждения до к.т.

летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и значение рН доводили до 7 путем добавления водн. раствора лимонной кислоты. Полученную смесь экстрагировали с помощью $EA~(3\times30~\text{мл})$, объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (360 мг) в виде коричневого масла.

MS: масса/заряд 444 (M+H)⁺.

Стадии d-е.

Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2-метокси-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амина.

MS: масса/заряд 491 (M+H)⁺.

Пример 151.

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

Стадии а-b.

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

Стадия с.

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

MS: масса/заряд 414 (M+H)⁺.

Стадии d-е.

Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-4-амина.

MS: масса/заряд 461 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 2H), 1,87-1,47 (m, 4H).

На стадии (a) из примера 5 вместо (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида применяли 2-метилпропан-2-сульфинамид с получением рацемических соединений.

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

Таблина 23

			Таолица 23
№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ H ЯМР
152	(S)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио) пиразин-2-ил)-4,6- дигидроспиро[циклопента [d]тиазол-5,4'-пиперидин]- 4-амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	"H ЯМР (400 MГц, MeOH-d4) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 3,12- 3,09 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 4H). MS: 446 (M+H) ⁺ .
153	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио) пиразин-2-ил)-4,6- дигидроспиро[циклопента [d]тиазол-5,4'-пиперидин]- 4-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H_2N \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} $	H 9MP (400 MΓu, MeOH-d4) δ 8,88 (s, 1H), 7,62-7,58 (d, 2H), 5,94 (d, 1H), 4,33-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,44-3,30 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 1,96-1,69 (m, 4H). MS: 461 (M+H)+
154	1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио) пиразин-2-ил)-4,6- дигидроспиро [циклопента[d]тиазол-5,4'- пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c} CI \\ H_2N \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow$ N \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow N \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow \\ N \longrightarrow \longrightarrow N \longrightarrow \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow	¹ H βMP (400 MΓ _{II} , MeOH-d4) δ 8,91 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H). MS: 446 (M+H) ⁺ .

Пример 155.

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

Стадия а.

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

Стадия b.

К раствору трет-бутил-(R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (4,25 г, 9,53 ммоль) в ТНГ (30 мл) с температурой -50°С добавляли ВН₃ (1 М раствор в ТНГ, 30,00 мл, 30,00 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на диоксиде кремния (при элюировании с помощью EA:Hex=1:2, объем/объем) с получением трет-бутил-(S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,12 г).

MS: масса/заряд 414 (M+H)⁺.

Сталии с-d.

Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амина.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H) 5,76 (d, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 1,87-1,60 (m, 4H).

MS: масса/заряд 461 (M+H)⁺.

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

Таблица 24

№ прим.	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ Н ЯМР
156	(S)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио) пиразин-2-ил)-4,6- дигидроспиро[циклопента [d]тиазол-5,4'- пиперидин]-6-амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d4) δ 9,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,45-3,27 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 4H). MS: 446 (M+H) ⁺ .

Пример 157.

(S)-1'-(6-амино-5-((3-фтор-1 Н-индол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Смесь (S)-1-(4-((3-амино-5-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3-дифториндолин-1-ил)этан-1-она (86 мг, 0,14 ммоль), DCM (5 мл) и HCl (4 М раствор в 1,4-диоксане, 0,50 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (8 мл) и добавляли NaOH (17 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 21 ч при 65°С. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и EA (20 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под давлением. Добавляли EA (5 мл) и Hex (3 мл) и полученный осадок собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением (S)-1'-(6-амино-5-((3-фтор-1Н-индол-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (14 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,37-7,21 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,20-1,16 (m, 1H).

MS: 461 (M+H)⁺.

Пример 158.

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

Стадии а-b.

Стадии (a-b) из примера 5 применяли для получения трет-бутил-(1S)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-

6-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

MS: масса/заряд 432 (M+H)⁺.

Стадия с.

К раствору трет-бутил-(1S)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-6-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430 мг, 1,00 ммоль) в ТНГ (10 мл) с температурой -50°С по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М раствор в ТНГ/Нех, 0,50 мл, 1,50 ммоль). Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили солевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1S)-6-ацетил-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,72 г), который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS: масса/заряд 449 (M+H)⁺.

Стадии d-e.

Стадии (c-d) из примера 5 применяли для получения (S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)этан-1-она.

MS: 496 (M+H)⁺.

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

Таблица 25

№ прим	Химическое название	Структура	MS: (M+H) ⁺ и ¹ Н ЯМР
159	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-4-ил)этан-1-он	CI S N H ₂ N H ₂ N	¹ H 9MP (400 MΓu, DMSO-d6) δ 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,41-3,17 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H). MS: 496 (M+H) ⁺ .

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

Таблица 26

№ прим.	Химическое название	Структура	MS (M+H) +
160	(R)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1-метилспиро[индолин- 2,4'-пиперидин]-3-амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$ $H_2N \longrightarrow N \longrightarrow N$	454
161	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден- 1,4'-пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ \hline \\ H_2N & & \\ N & & \\ \end{array}$	454
162	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-3,4-дигидро-2H- спиро[нафталин-1,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \\ N \\ \end{array}$	468
163	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,6- дигидроспиро[циклопента[b]пир идин-7,4'-пиперидин]-6-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ N \end{array} \qquad \begin{array}{c} N \\ \\ H_2N \end{array}$	455
164	1-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)тетрагидро-1'H,3'H- спиро[пиперидин-4,2'-	$\begin{array}{c c} H_2N \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \\ \end{array}$	447

	пирролизин]-1'-амин		
	(1'S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-	' >=N,	
165	2-ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-		447
103	спиро[пиперидин-4,2'-	H ₂ N— H ₂ N	
	пирролизин]-1'-амин	N=/	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-)=N	
166	2-ил)-4,6-		444
	дигидроспиро[циклопента[b]фур	H ₂ N H ₂ N	
	ан-5,4'-пиперидин]-4-амин		
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
]	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
167	2-ил)-4,6-		444
	дигидроспиро[циклопента[b]фур	H ₂ N— H ₂ N	
	ан-5,4'-пиперидин]-4-амин	,N=\	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-)=N /\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
168	2-ил)-6,7-	CIS=\\NN	455
	дигидроспиро[циклопента[b]пир	H ₂ N— H ₂ N	
	идин-5,4'-пиперидин]-6-амин	N=	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-	N	
169	2-	cı, s—()—n(X 📗)	448
109	ил)гексагидроспиро[циклопента	N-J J J	110
	[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-	$H_2N \longrightarrow \qquad \qquad H_2N$	
	амин		
	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-	H_2N	
	2-		
170	ил)гексагидроспиро[циклопента		448
	[b]фуран-5,4'-пиперидин]-4-	$H_2N \longrightarrow H_2N$	
	амин	_ 'N=/	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
171	2-		418
* * * *	ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан-	H_2N H_2N	
	3,4'-пиперидин]-2-амин	N=/	
	1'-амино-1-(6-амино-5-((2-		
	амино-3-хлорпиридин-4-	H ₂ N O	
	ил)тио)пиразин-2-		461
172	ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-		461
	спиро[пиперидин-4,2'-	$H_2N = \langle \rangle$ H_2N	
	пирролизин]-3'-он	"	
	(1'S)-1'-амино-1-(6-амино-5-((2-	H ₂ N O	
	амино-3-хлорпиридин-4-		
173	ил)тио)пиразин-2-	cl s / / X / \	461
1/3	ил)тетрагидро-1'Н,3'Н-	H-N- N- V-	
	спиро[пиперидин-4,2'-	N=/	
	пирролизин]-3'-он		

174	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2- ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан- 2,4'-пиперидин]-3-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	418
175	(3R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2- ил)спиро[бицикло[3.1.0]гексан- 2,4'-пиперидин]-3-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array}$	418
176	3-((2-амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)-6-(11-окса-1,7- диазадиспиро[2.0.5 ⁴ .3 ³]додекан- 7-ил)пиразин-2-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline CI & S & N \\ \hline \\ H_2N & N \\ \end{array}$	420
177	1-(4-((3-амино-5-(2- аминоспиро[бицикло[3.1.0]гекса н-3,4'-пиперидин]-1'- ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3- дифториндолин-1-ил)этан-1-он	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ &$	487
178	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1- метилспиро[бицикло[3.1.0]гекса н-3,4'-пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ H_2N \end{array}$	432
179	(4R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1- метилспиро[бицикло[3.1.0]гекса н-3,4'-пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}$	432
180	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2- ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан- 3,4'-пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H_2N \\ \hline \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H_2N \\ \hline \\ \end{array}$	432
181	(2R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2- ил)спиро[бицикло[3.2.0]гептан- 3,4'-пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \\ \end{array}$	432
182	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)гексагидро-1Н- спиро[пентален-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} N \\ $	446
183	(1R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидро-1Н-спиро[пентален-2,4'-пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline \\ H_2N - \\ \hline \\ & \\ \end{array} = \begin{array}{c c} & N \\ \hline \\ & \\ \end{array} = \begin{array}{c c} & N \\ \hline \\ & \\ \end{array}$	446

	1		
184	1-(4-((3-амино-5-(2-амино-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-1'-ил)пиразин-2- ил)тио)-3,3-дифториндолин-1- ил)этан-1-он	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	523
185	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4-метокси-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \\ N \\ \end{array}$	484
186	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4-метокси-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ & S \\ & N \\ & H_2N \\ & N \end{array}$	484
187	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4,5- дигидроспиро[циклопента[b]фур ан-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & O \\ \hline CI & S - N - N \\ \hline H_2N - N - N \\ \hline \end{array}$	444
188	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4,5- дигидроспиро[циклопента[b]фур ан-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & O \\ \hline \\ H_2N & N \end{array}$	444
189	1-(4-((3-амино-5-(11-окса-1,7- диазадиспиро[2.0.5 ⁴ .3 ³]додекан- 7-ил)пиразин-2-ил)тио)-3,3- дифториндолин-1-ил)этан-1-он	F S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	489
190	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2- ил)гексагидроспиро[циклопента [b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]- 5-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & N & N \\ \hline \\ H_2N & N & N & N \end{array}$	464
191	(5S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)гексагидроспиро[циклопента [b][1,4]диоксин-6,4'-пиперидин]-5-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ CI & S & N & N \\ H_2N & & N \end{array}$	464
192	6-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7- дигидроспиро[циклопента[b]пир идин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	471

193	(R)-6-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-6,7- дигидроспиро[циклопента[b]пир идин-5,4'-пиперидин]-2(1H)-он	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ CI & S & & \\ H_2N & & & \\ \end{array}$	471
194	2-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидро-5Н-спиро[индолизин- 1,4'-пиперидин]-5-он	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	471
195	(S)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидро-5H-спиро[индолизин- 1,4'-пиперидин]-5-он	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ H_2N & & & \\ & & & \\ \end{array}$	471
196	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)спиро[хроман-4,4'- пиперидин]-3-амин	CI S N H ₂ N O H ₂ N	470
197	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)спиро[хроман-4,4'- пиперидин]-3-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & N \\ \hline CI & S & N \\ \hline H_2N & N \\ \hline \end{array}$	470
198	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-метокси-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ H_2N & & & \\ & & & \\ N & & & \\ \end{array}$	484
199	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-3,4-дигидро-1Н- спиро[нафталин-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ H_2N & & & \\ N & & & \\ \end{array}$	468
200	1-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-7',8'-дигидро-5'Н- спиро[пиперидин-4,6'-хинолин]- 7'-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ CI & S & N & N \\ H_2N & & N & N \end{array}$	469
201	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6,7- дигидроспиро[циклопента[с]пир идин-5,4'-пиперидин]-6-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & & N \\ CI & S & N & N \\ H_2N & & N & N \end{array}$	455
202	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6,7- дигидроспиро[циклопента[с]пир идин-5,4'-пиперидин]-6-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & N \\ CI & S & N \\ H_2N & N \end{array}$	455

203	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро- 1H-спиро[нафталин-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	498
204	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-метокси-3,4-дигидро- 1H-спиро[нафталин-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	498
205	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,6-диметокси-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	514
206	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,6-диметокси-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	CI S N N N N N N N N N N N N N N N N N N	514
207	1-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-6-ол	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	470
208	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5-метокси-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ CI & & & & \\ H_2N & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	484
209	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4,6- дигидроспиро[циклопента[b]тио фен-5,4'-пиперидин]-4-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} N \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} S \\ N \\ \end{array} \begin{array}{c} N $	460
210	1-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-6-карбонитрил	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \end{array}$	479
211	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-4-метокси-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & O \\ \hline \\ H_2N & N \end{array}$	484
212	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден- 2,4'-пиперидин]-1,6-диамин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$	469

213	1-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-4-ол	$\begin{array}{c c} H_2N & OH \\ \hline CI & S & N & N \\ \hline H_2N & N & H_2N \end{array}$	470
214	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-хлор-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ & S \\ & N \\ & N \\ & & H_2N \\ & & \\ &$	488
215	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-бром-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline \\ H_2N \\ \hline \\ N \end{array} \begin{array}{c} H_2N \\ \hline \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} B_{\Gamma} \\ \hline \\ B_{\Gamma} \end{array}$	532
216	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден- 1,4'-пиперидин]-2,5-диамин	$\begin{array}{c c} H_2N & N \\ \hline \\ H_2N & N \\ \hline \\ \end{array}$	469
217	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден- 1,4'-пиперидин]-2,5-диамин	$\begin{array}{c c} & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\$	469
218	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-метокси-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ C_1 & & & & \\ H_2N & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	484
219	(R)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-метокси-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-2-амин	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ CI & S & & \\ H_2N & & & \\ \end{array}$	484
220	1-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин- 4,2'-пирролизин]-1'-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$	443
221	(S)-1-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-1'Н,3'Н-спиро[пиперидин- 4,2'-пирролизин]-1'-амин	$\begin{array}{c c} H_2N \\ CI \\ S \\ N \\ \end{array}$	443

222	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,7- дигидроспиро[циклопента[с]пир идин-6,4'-пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ \hline CI & S & N \\ \hline H_2N & N \\ \hline \end{array}$	455
223	2-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-4-карбоксамид	$\begin{array}{c c} H_2N & NH_2 \\ \hline \\ H_2N & N \end{array}$	497
224	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбоксамид	$\begin{array}{c c} H_2N & NH_2 \\ \hline \\ H_2N & N \end{array}$	497
225	2-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-4-карбонитрил	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	479
226	(R)-2-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-4-карбонитрил	$\begin{array}{c c} H_2N & CN \\ \hline \\ H_2N & H_2N \end{array}$	479
227	N-(2-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-4-ил)ацетамид	$\begin{array}{c c} H_2N & & \\ \hline \\ H_2N & & \\ N & & \\ \end{array}$	511
228	(R)-N-(2-амино-1'-(6-амино-5- ((2-амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-2,3- дигидроспиро[инден-1,4'- пиперидин]-4-ил)ацетамид	$\begin{array}{c} H_2N \\ \\ H_2N \\ \\ \end{array}$	511
229	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$CI \longrightarrow S \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$	523
230	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-(пирролидин-1-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} $	523
231	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-(1,4-диметил-1H-1,2,3- триазол-5-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$	549

	Town and a second		
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	LN	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
232	2-ил)-6-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-	│ cı、s—《》—n、X ↓ ↓ ↓ │	549
232	триазол-5-ил)-1,3-		242
	дигидроспиро[инден-2,4'-	$H_2N \longrightarrow N$	
	пиперидин]-1-амин		
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H₂N	
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
233	2-ил)-6-(метилтио)-1,3-	CI, S=\(\sigma\)=\(\sigma\)-\(\sigma\)	500
	дигидроспиро[инден-2,4'-	H ₂ N H ₂ N I	
	пиперидин]-1-амин	N	
	2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-	HoN	
	амино-3-хлорпиридин-4-	N	
234	ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-	CI、S-()-N X I I	512
234	дигидроспиро[инден-2,4'-		312
	пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол	N- 112N OH	
	(S)-2-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-	LI NI	
	амино-3-хлорпиридин-4-		
235	ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-	cı, s-√ }-√ X ∐ ∐ ,	512
233	дигидроспиро[инден-2,4'-		312
	пиперидин]-6-ил)пропан-2-ол	$H_2N \longrightarrow OH$	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-		
	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-	H_2N	
			520
236	2-ил)-6-(метилсульфонил)-1,3-		532
	дигидроспиро[инден-2,4'-	$H_2N \longrightarrow H_2N$	
	пиперидин]-1-амин	IN IN	
	N-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-	H ₂ N	
	амино-3-хлорпиридин-4-		511
237	ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-	N= N= N	511
	дигидроспиро[инден-2,4'-	H_2N H_2N H_2N	
	пиперидин]-6-ил)ацетамид	14	
	(S)-N-(1-амино-1'-(6-амино-5-	H ₂ N	
	((2-амино-3-хлорпиридин-4-		
238	ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-		511
	дигидроспиро[инден-2,4'-	H_2N H_2N $"$	
	пиперидин]-6-ил)ацетамид	IV-	
	1-амино-1'-(6-амино-5-((2-	H₂N੍	
	амино-3-хлорпиридин-4-		
239	ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-	$ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $ $	497
	дигидроспиро[инден-2,4'-	$\mid H_2N \longrightarrow \qquad \qquad \mid H_2N \qquad \qquad \mid \qquad \mid$	
	пиперидин]-6-карбоксамид	N—	
	1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H₂N.	
240	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
	2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-		538
	дигидроспиро[инден-2,4'-	H ₂ N(
	пиперидин]-1-амин	N—'	
	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-	H ₂ N	
241	хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-		
	2-ил)-6-(циклопентилокси)-1,3-		538
	дигидроспиро[инден-2,4'-	$\mid H_2N \longrightarrow \qquad \qquad \mid H_2N \longrightarrow \qquad \mid$	
	пиперидин]-1-амин	N'	

242	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-3H- спиро[индолизин-2,4'- пиперидин]-7(1H)-он	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ & S \\ & N \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & H_2N \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \end{array} \begin{array}{c} N \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\ & \\$	471
243	1-амино-1'-(6-амино-5-((2- амино-3-хлорпиридин-4- ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор- 1,3-дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-6-ол	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	488
244	(S)-1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-5-фтор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ол	$\begin{array}{c c} & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & $	488
245	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,7-дигидро-1Н- спиро[циклопента[f]индол-6,4'- пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	493
246	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,7-дигидро-1Н- спиро[циклопента[f]индол-6,4'- пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	493
247	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,7-дигидро-1Н- спиро[индено[5,6-d]имидазол- 6,4'-пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ CI & S \\ & N \\ & & H_2N \end{array}$	494
248	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-5,7-дигидро-1Н- спиро[индено[5,6-d]имидазол- 6,4'-пиперидин]-7-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ CI & & & \\ H_2N & & & \\ & & & \\ N & & & \\ \end{array}$	494
249	1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-(1H-тетразол-5-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c} H_2N \\ H_2N \\ \end{array}$	522
250	(S)-1'-(6-амино-5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-6-(1Н-тетразол-5-ил)-1,3- дигидроспиро[инден-2,4'- пиперидин]-1-амин	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$	522
251	1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина	$\begin{array}{c c} & H_2N \\ CI & S \\ & N \\ & & H_2N \end{array}$	526
252	(S)-1-(1-амино-1'-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-6-ил)-3-метилмочевина	$C_{1} = S - N - N - N - N - N - N - N - N - N -$	526
253	(R)-1'-(5-((2-амино-3- хлорпиридин-4-ил)тио)пиразин- 2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден- 1,4'-пиперидин]-2-амин	CI S—N—N—H ₂ N—	439

Фармакологическое испытание

Пример А. Анализ фосфатазной активности (ингибирование единой дозой). Протокол проведения анализа.

Для анализов ингибирования единой дозой с использованием в качестве субстрата фосфата 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила (DiFMUP) образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (рН 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ КCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации PTP. К смеси добавляли DMSO [0,5% (объем/объем)] или соединения (100 нМ) и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакции инициировали путем

добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл) и флуоресценцию (возбуждение при 340 нм, излучение при 450 нм) полученных растворов измеряли на многоканальном ридере 2104-0020 EnVision Xcite (PerkinElmer) через 30 мин. Эксперимент проводили в трех повторностях. Значение для контрольного образца (DMSO) принимали за 100%, а значения для образцов, обработанных соединением, выражали в виде активности относительно контрольного образца. Ингибирование SHP2 полученными соединениями показано в табл. А.

					Таблица А
	Ингибирование		Ингибирование		Ингибирование
Пример	SHP2 (%) при	Пример	SHP2 (%) при	Пример	SHP2 (%) при
	0,1 мкМ		0,1 мкМ		0,1 мкМ
1	87	17	81	33	81
2	75	18	35	34	71
3	42	19	86	35	70
4	20	20	86	36	65
5	84	21	49	37	76
6	66	22	30	38	75
7	81	23	71	39	67
8	60	24	70	40	74
9	54	25	72	41	69
11	74	26	57	42	49
12	76	27	79	43	79
13	72	28	75	44	88
14	82	29	77	45	68
15	83	31	70	46	69
16	75	32	85	47	81

48	81	74	76	106	82
49	85	75	16	107	77
50	77	78	67	108	71
51	85	79	58	109	71
53	84	80	75	110	61
54	69	81	75	111	82
56	71	82	72	112	87
57	55	83	91	113	80
58	73	89	90	114	96
59	69	90	71	115	86
60	70	91	88	116	79
61	74	92	92	117	81
62	76	93	94	118	81
63	93	94	64	119	61
64	66	95	73	120	87
65	0	96	66	122	88
66	72	97	86	123	50
67	63	98	81	124	84
68	82	99	89	125	86
69	89	100	88	126	81
70	30	101	83	127	83
71	86	102	81	128	84
72	28	103	76	129	74
73	80	104	87	130	94
131	83	142	17	154	82
132	78	143	72	156	80
133	76	144	80	157	78
134	78	145	79	158	90
135	86	146	82	159	88
136	83	148	72		
137	89	149	28		
138	82	150	84		
140	14	151	86		
141	41	153	82		
L				_	

Пример В. Анализы фосфатазной активности (IC_{50}).

Значения IC_{50} оценивали с использованием в качестве субстрата фосфата 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферила (DiFMUP), при этом образцы SHP2 (разбавленные до 0,5 нМ в реакционном буфере) инкубировали с пептидом dPEG8 в течение 30 мин в реакционном буфере [60 мМ 3,3-диметилглутарата (pH 7,2), 75 мМ NaCl, 75 мМ КCl и 1 мМ EDTA, 0,05% Tween 20, 2 мМ дитиотреитола (DTT)] для активации PTP. К смеси добавляли DMSO [0,5% (объем/объем)] или соединения (кон-

центрации в диапазоне от 0,3 нМ до 1 мкМ) и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления DiFMUP (12 мкМ; общий объем реакционной смеси 100 мкл) и флуоресценцию (излучение при 340 нм, эмиссия при 450 нм) полученных растворов измеряли на считывающем устройстве 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel Reader (PerkinElmer) через 30 мин. Результаты определения IC₅₀ для полученных соединений показаны в табл. В.

Таблица В

Пример	IС ₅₀ (нМ)
1	8
2	4
5	6
7	22
10	7
19	7
26	11

Пример	IC ₅₀ (нМ)
30	3
44	4
57	16
81	8
84	3
85	6
86	14

	таолица Б
Пример	IC ₅₀ (HM)
87	9
88	36
121	56
146	12
151	7
152	3
155	3

Пример С. Анализ клеточной пролиферации.

MV-4-11 (4000 клеток/лунка) высевали в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (IMDM, содержащий 3% FBS, Gibco). Для проведения обработки лекарственным средством соединения по настоящему изобретению в различных концентрациях добавляли через 24 ч после высевания клеток. В день 8 добавляли 30 мкл реагентов MTS/PMS (Promega/Sigma) и проводили определение значения поглощения в соответствии с инструкцией поставщика (Promega). Результаты определения IC₅₀ для полученных соединений показаны в табл. С.

					Таблица С
Пример	IC ₅₀ (HM)	Пример	IC ₅₀ (нM)	Пример	IC ₅₀ (HM)
2	2,7	45	2,5	83	16,0
5	4,8	56	10,4	89	5,0
10	4,0	64	8,1	91	12,0
14	6,0	68	4,9	92	9,0
30	2,2	69	4,0	93	11,0
44	7,4	71	13,0	94	10,9
95	10,0	104	9,0	137	3,3
99	18,0	105	11,0	156	46,1
100	30,0	112	30,0		1

Пример D. Анализ активации p-ERK в клетках.

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

Пример Е. Модель ксенотрансплантата MV-4-11.

Клетки MV-4-11 размножали в культуре, собирали и инъецировали подкожно самкам мышей NOD/SCID возрастом 5-8 недель (5×10^6 клеток/каждая мышь, n=6-10/группа). Последующее введение соединения через желудочный зонд (доза 0,1-10 мг/кг массы тела) начинали, когда средний размер опухали достигал примерно 100-200 мм³. В период проведения обработки (один или два раза в день, в течение 2-4 недель) объемы опухолей измеряли с применением штангенциркуля. Статистический анализ отличия в объеме опухолей между группами проводили с применением однофакторного ANOVA. Отрицательным контролем служила среда-носитель отдельно.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет собой

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой