

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047856**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.09.20**

(21) Номер заявки  
**202192408**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.03.30**

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 451/04** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 513/10** (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ**

(31) **62/828,356; 62/992,558**

(32) **2019.04.02; 2020.03.20**

(33) **US**

(43) **2022.05.23**

(86) **PCT/IB2020/053019**

(87) **WO 2020/201991 2020.10.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АРРАЙ БИОФАРМА ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Блейк Джеймс Ф., Бойз Марк  
Лоуренс, Чикарелли Марк Джозеф,  
Кук Адам У., Эльсаид Мохаммед С.  
А., Фелл Джей Брэдфорд, Фишер  
Джон П., Хинклин Рональд Джей,  
Цзян Ютонг, Макналти Орен Т.,  
Мехия Македонии Дж., Родригес  
Марта Э., Вонг Кристина Э. (US)**

(74) Представитель:  
**Суюндуков М.Ж. (KZ)**

(56) **WO-A1-2018013597**  
**JORGE GARCIA FORTANET ET AL.:** "Allosteric Inhibition of SHP2: Identification of a Potent, Selective, and Orally Efficacious Phosphatase Inhibitor", **JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY**, vol. 59, no. 17, 12 July 2016 (2016-07-12), pages 7773-7782, XP055520685, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00680, table 2  
**PAOLA CIAPETTI AND BRUNO GIETHLEN ED - CAMILLE GEORGES WERMUTH:** "Chapter 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements", 1 January 2008 (2008-01-01), **THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (THIRD EDITION)**, ELSEVIER, NL, PAGE(S) 290-342, XP009142466, ISBN: 978-0-12-374194-3, page 296, right-hand column  
**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 August 2017 (2017-08-10), XP055717177, retrieved from**

STN Database accession no. 2111623-79-9 compounds 2111623-79-9

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 August 2017 (2017-08-10), XP055717181, retrieved from STN Database accession no. 2111485-38-0 compounds 2111485-38-0**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2017 (2017-08-09), XP055717192, retrieved from STN Database accession no. 2110890-17-8 compounds 2110890-17-8**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 August 2017 (2017-08-09), XP055717193, retrieved from STN Database accession no. 2110200-53-6 compounds 2110200-53-6**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 8 August 2017 (2017-08-08), XP055717198, retrieved from STN Database accession no. 2109948-31-2 compounds 2109948-31-2**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2 August 2017 (2017-08-02), XP055717200, retrieved from STN Database accession no. 2107245-21-4 compounds 2107245-21-4**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 August 2017 (2017-08-01), XP055717203, retrieved from STN Database accession no. 2106311-53-7 compounds 2106311-53-7**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 July 2017 (2017-07-30), XP055717204, retrieved from STN Database accession no. 2105086-20-0 compounds 2105086-20-0**

**DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 July 2017 (2017-07-30), XP055717207, retrieved from STN Database accession no. 2104243-38-9 compounds 2104243-38-9**

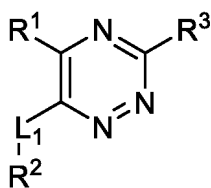
**WO-A1-2018172984  
WO-A1-2015107494  
WO-A1-2016203406  
WO-A1-2020063760**

(57) Область применения: настоящее изобретение относится к области фармацевтики, а именно касается соединений, ингибирующих SHP2 и приемлемых для лечения гиперпролиферативных и непластических заболеваний. Изобретение, кроме того, касается способов лечения рака или

**047856 B1**

**047856 B1**

гиперпролиферативных заболеваний с применением соединений по настоящему изобретению. Задача изобретения: создание лекарственного средства для лечения и предупреждения заболеваний, для которых показано ингибирование активности SHP2. Сущность изобретения: в данном документе представлены соединения общей формулы I



I

и их фармацевтически приемлемые соли, в которых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и L<sub>1</sub> являются такими, как определяются в настоящем документе, которые могут ингибировать активность SHP2, тем самым осуществляя биологические функции, а также фармацевтические композиции, которые содержат такие соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и способы применения таких соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций для лечения гиперпролиферативных заболеваний.

047856 B1

047856 B1

### Отрасль изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим SHP2 и приемлемым для лечения гиперпролиферативных и непластических заболеваний. Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения рака или гиперпролиферативных заболеваний с применением соединений по настоящему изобретению.

### Описание уровня техники

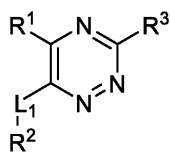
SHP2 представляет собой протеинтирозинфосфатазу (PTP), содержащую домены гомологичности 2 Src (SH2), кодируемые генами PTPN11. SHP2 способствует множеству клеточных функций, включая пролиферацию, дифференциацию, поддержку клеточного цикла и миграцию. SHP2 необходим для полной активации пути Ras/ERK1/2,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

Поэтому, низкомолекулярные ингибиторы SHP2 были бы приемлемыми для лечения широкого спектра видов рака, таких как, например, меланомы, меланомы, ювенильные миеломоноцитарные лейкемии, нейробластомы, положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз, положительные по филадельфийской хромосоме острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, миело-пролиферативные неоплазмы (такие как настоящая полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), рак молочной железы, рак легкого, рак печени, рак толстой и прямой кишки, рак пищевода, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи, глиобластома, анапластическая крупноклеточная лимфома, карцинома щитовидной железы, шпидоидные новообразования, а также нейрофиброматоз и синдром Нунана.

SHP2 ингибиторы известны, смотрите, например, WO 2015/107493; WO 2015/107494; WO 2015/107495; WO 2016/203404; WO 2016/203405; WO 2016/203406; WO 2017/210134; WO 2017/211303; WO 2017/216706; WO 2018/013597; WO 2018/057884; WO 2018/081091; WO 2018/136264; WO 2018/136265; WO 2018/172984 и WO 2019/051469. Однако, хорошо известно, что существует сложность в разработке соединения до одобренного лекарственного средства. DiMasi, Joseph A. "Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 58, no. 1 (1995): pp. 1-14. Scannell, JW, Bosley J. "When Quality Beats quantities: Decision Theory, Drug Discovery, та the Reproducibility Crisis." *PloS ONE* 11(2) (2016): e0147215. doi: 10.1371/journal.pone.0147215.

### Суть изобретения

Существует постоянная потребность в новых и ранее неизвестных терапевтических средствах, которые могут использоваться в лечении рака и гиперпролиферативных состояний. Создание и разработка новых фармацевтических соединений чрезвычайно важны. Более конкретно, один аспект предполагает соединение формулы I:



I

или ее стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, при этом L<sub>1</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определяется в настоящем документе.

Другой аспект предусматривает способ лечения гиперпролиферативного заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, пациенту, который в этом нуждается. Соединение может вводиться самостоятельно или совместно вводиться с, по меньшей мере, одним другим противо-гиперпролиферативным или химиотерапевтическим соединением.

Другой аспект предполагает способ ингибирования SHP2 активности протеинтирозинфосфатазы в клетке, включающий обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, или его стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью, в количестве, эффективном для ослабления или устранения активности киназы SHP.

Другой аспект предусматривает способы лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулированного SHP2, включающего введение млекопитающему, требующему такого лечения, эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Примеры таких заболеваний и расстройств включают в себя, но не ограничиваются этим, гиперпролиферативные заболевания, такие как рак. Другой аспект предусматривает способы лечения или предупреждения рака, включающего введение млекопитающему, требующему такого лечения, эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, самостоятельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными соединениями, которые обладают противораковыми свойствами.

Другой аспект предусматривает способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему.

Другой аспект предполагает применение соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

Другой аспект предусматривает соединение формулы I, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении гиперпролиферативных заболеваний.

Другой аспект предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Другой аспект предусматривает промежуточные соединения для получения соединений формулы I. Соединения определенных формул могут использоваться в качестве промежуточных соединений для других соединений формул.

Другой аспект включает способы получения, способы разделения и способы очистки соединений, описанных в настоящем документе.

#### **Подробное описание изобретения**

Далее будет сделана подробная ссылка на определенные варианты осуществления, примеры которых проиллюстрированы в сопроводительных структурах и формулах. Хотя будут описаны указанные варианты осуществления, будет понятно, что они не предназначены для ограничения изобретения данными вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено охватить все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем представленного изобретения, как определяется формулой изобретения. Специалист в данной области техники признает многие способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут использоваться на практике по настоящему изобретению. Настоящее изобретение никак не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если один или несколько включенных литературных материалов и подобных материалов отличаются от данной заявки или противоречат ей, включая, но не ограничиваясь этим, определенные термины, использование терминов, описанные способы, или подобное, то данная заявка имеет преимущество.

#### **Определения**

Фраза в единственном числе, используемая в настоящем документе, касается термина в единственном или во множественном числе; например, соединение относится к одному или нескольким соединениям или по меньшей мере к одному соединению. Таким образом, термины в единственном, "одно или несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться взаимозаменяемо в настоящем документе. Фраза "как определяется в настоящем документе" касается наиболее широкого определения для каждой группы, как указано в подробном описании изобретения или наиболее широком пункте формулы изобретения. Во всех других вариантах осуществления, приведенных ниже, заместители, которые могут присутствовать в каждом варианте осуществления, и не четко определенные, сохраняют наиболее широкое определение, приведенное в подробном описании изобретения. Как используется в настоящем описании, будь-то в переходной фразе или в тексте пункта формулы изобретения, термины "содержащий/содержащие" и "который содержит" следует толковать как имеющие открытое значение. То есть термины следует толковать синонимически фразам "имеющий, по меньшей мере" или "включая по меньшей мере". Когда используется в контексте способа, термин "содержащий" означает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но могут включать дополнительные стадии. Когда используется в контексте соединения или композиции, термин "содержащий" означает, что соединение или композиция включает, по меньшей мере, перечисленные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты. Кроме того, термины "включают", "включая" и "включает", когда используются в настоящем описании и в следующих пунктах формулы изобретения, являются предназначенными для того, чтобы указать присутствие указанных признаков, целых чисел, компонентов или стадий, но они не исключают наличия или добавления одного или нескольких других признаков, целых чисел, компонентов, стадий или их групп.

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

представлять собой азот.

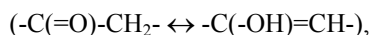
Когда любая переменная (например, R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sub>1</sub> или Het) встречается более одного раза в любом фрагменте или формуле, изображающих и описывающих соединения, используемых или заявляемых в настоящем изобретении, ее определение относительно каждого случая не зависит от определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие соединения в результате дают стабильные соединения. Термин "необязательный" или "необязательно", как используется в настоящем документе, означает, что описанное событие или обстоятельство может, но не обязательно, иметь место, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не происходит. Например, "необязательно замещенный" означает, что необязательно замещенный фрагмент может содержать водород или заместитель.

Термин "приблизительно", используемый в настоящем документе, означает приблизительно, в диапазоне, ориентировочно или близко. Когда термин "приблизительно" используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует данный диапазон, расширяя границы выше и ниже указанного числового значения. В общем, термин "приблизительно", используемый в настоящем документе, модифицирует числовое значение выше и ниже указанного значения на отклонение 20%.

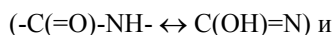
Как используется в настоящем документе, описание числового диапазона для переменной предназначено для того, чтобы доказать, что изобретение может применяться на практике с переменной, равной любому из значений в этом диапазоне. Таким образом, для переменной, по своей сути дискретной, переменная может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

Соединения формулы I демонстрируют таутомерию. Таутомерные соединения могут существовать как два или более взаимопреобразуемых видов. Прототропные таутомеры являются результатом миграции ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. Таутомеры, как правило, существуют в равновесии и попытки выделить отдельные таутомеры обычно продуцируют смесь, химические и физические свойства которой соответствуют смеси соединений. Положение равновесия зависит от химических особенностей молекулы. Например, во многих алифатических альдегидах и кетонах, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа; тогда как в фенолах преобладает энольная форма.

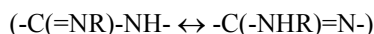
Общие прототропные таутомеры включают кето/энол



амид/имидная кислота



амидин



таутомеры.

Последние два особенно распространены в гетероарильных и гетероциклических кольцах, и настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы соединений.

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

Соединения формулы I могут включать основной центр и соответствующие кислотно-аддитивные соли, образующиеся из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры солей неорганических кислот включают гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, нитрат, фосфат и гидрофосфат. Примеры солей органических кислот включают ацетатные, фумаратные, памоатные, аспаратные, безилатные, карбонатные, бикарбонатные, камзилатные, D и L-лактатные, D и L-гартратные, эзилатные, мезилатные, малонатные, оротатные, глюцептатные, метилсульфатные, стеаратные, глюкуроонатные, 2-напсилатные, тозилатные, гиббензатные, никотинатные, изотионатные, малатные, малеатные, цитратные, глюконатные, сукцинатные, сахаратные, бензоатные, эзилатные и памоатные соли. Относительно обзора приемлемых солей, смотрите Berge, Stephen M., et al. "Pharmaceutical salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, No. 1 (1977): 1-19, and Paulekuhn, G. Steffen, et al. "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." J. Med. Chem. Vol. 50, No. 26 (2007): 6665-6672. Технические и научные термины, используемые в настоящем документе имеют значение, обще понятное квалифицированному специалисту в данной области, к которому относится пред-

ставленное изобретение, если не определено иное. В настоящем документе делается ссылка на различные методологии и материалы, известные специалистам в данной области. Стандартная справочная работа, излагающая общие принципы фармакологии, включает Hardman, Joel Griffith, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2001. Исходные вещества и реагенты, используемые для получения данных соединений, как правило, доступны либо у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), либо получают способами, известными специалистам в данной области, согласно процедурам, изложенным в ссылках. Материалы, реагенты и другое, на которые ссылаются в следующем описании и примерах, могут быть получены из коммерческих источников, если не указано иное. Общие процедуры синтеза были описаны в трактатах, таких как Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (также доступный через веб-сайт the Wiley InterScience®); LaRock, Richard C, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. New York: Wiley-VCH, 1999; B. Trost and I. Fleming, eds. Comprehensive Organic Synthesis, v. 1-9, Oxford: Pergamon 1991; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Oxford: Pergamon 1984; A. R. Katritzky та C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Oxford: Pergamon 1996; та Paquette, Leo A., ed. Organic Reactions, v. 1-40, New York: Wiley & Sons 1991; и будут знакомы специалистам в данной области.

Термин "алкил" включает радикалы с линейными или разветвленными цепями из атомов углерода. Некоторые алкильные фрагменты были сокращены, например, метил ("Me"), этил ("Et"), пропил ("Pr") и бутил ("Bu"), и дополнительные сокращения используются для обозначения конкретных изомеров соединений, например, 1 – пропил или n-пропил ("n-Pr"), 2-пропил или изопропил ("i-Pr"), 1-бутил или n-бутил ("n-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("i-Bu"), 1-метилпропил или втор-бутил ("s-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("t-Bu") и подобные. Сокращения иногда используются в сочетании с элементарными сокращениями и химическими структурами, например метанол (MeOH) или этанол (EtOH). В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C1-10 алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C1-6 алкил.

Дополнительные сокращения, используемые по всей заявке, могут включать, например, бензил ("Bn"), фенил ("Ph"), ацетат ("Ac") и мезилат ("Ms").

Термин "BOC", или "bos", или "Boc" означает трет-бутилоксикарбонильную защитную группу.

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

Термин "алкокси", используемый в настоящем документе, означает алкильный заместитель, присоединенный через атом кислорода. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси и гексилокси.

Термин "бициклический", используемый в настоящем документе, означает бициклическую, одновалентную углеводородную группу, состоящую из от шести до десяти атомов углерода, в которой два кольца являются анелированными, спиро-анелированными или образуют мостиковую структуру. При использовании для модификации гетероцикла или гетероарила, бициклическая группа может содержать от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.


Термин "циклоалкил", используемый в настоящем документе, означает циклическую, одновалентную углеводородную группу формулы  $C_nH(2n-1)$ , содержащую по меньшей мере три атома углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "арил", используемый в настоящем документе, означает фенил или нафталинил.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" означает от четырех до семи членные насыщенные или частично ненасыщенные кольца, содержащие один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N, S, S(=O) и S(=O)<sub>2</sub>. В некоторых случаях данные термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, "от пяти до шести-членного гетероциклила", включающего только пяти и шести-членные кольца.

Термин "гетероарил" означает от пяти до шести-членного ароматического кольца, содержащих один, два, три или четыре гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. В некоторых случаях, данные термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, от пяти до шести-членного гетероциклила, при этом гетероарил содержит один или два гетероатома азота. Как хорошо известно, специалистам в данной области, гетероарильные кольца носят менее ароматический характер, чем их полностью углеродные противоположные части. Таким образом, для целей изобретения гетероарильная группа должна иметь только определенную степень ароматического характера. Такая гетероарильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода или, когда разрешает валентность, через кольцевой атом азота.

Термин "галоген", используемый в настоящем документе, касается фтора, хлора, брома или йода.

Связь, изображенная к кольцевой системе (в отличие от соединенного в отдельной вершине), указывает на то, что связь может быть присоединена к любому из соответствующих атомов кольца. Волнистая линия () через связь указывает на точку подсоединения.

Термины "лечить" или "лечение" касаются терапевтических, профилактических, паллиативных или

предупредительных мер. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление состояния заболевания, и ремиссию (частичную или полную), которые могут проявляться или не могут проявляться. "Лечение" может также означать продление выживания по сравнению с ожидаемым выживанием, если не получается лечение. К нуждающимся в лечении относятся те, у кого уже есть такое состояние или расстройство, а также те, кто подвержен заболеванию или расстройству, или те, у которых состояние или расстройство следует предупредить. Фразы "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означают количество соединения, описанного в настоящем документе, которое при введении млекопитающему, требующему такого лечения, достаточно для (i) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства, (ii) ослабление, облегчение или устранение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предупреждение или задержка возникновения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящем документе. Количество соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, идентичность (например, масса) млекопитающего, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть обычным порядком определена квалифицированным специалистом в данной области. Термины "рак" и "виды рака" относятся или описывают физиологическое состояние млекопитающих, которое, как правило, характеризуется аномальным или нерегулируемым ростом клеток. "Опухоль" включает одну или несколько раковых клеток. Примеры рака включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкемию или злокачественные лимфоидные опухоли. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого ("NSCLC"), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному рака, рак брюшины, рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, карциному эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почек или ренальный рак, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, анальную карциному, карциному пениса, рак кожи, включая меланому, а также рак головы и шеи.

Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция совместима химически и/или токсикологически, с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или с млекопитающим, которое ими лечится.

Фраза "фармацевтически приемлемая соль", используемая в настоящем документе, касается фармацевтически приемлемых органических или неорганических солей соединения, описанного в настоящем документе.

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

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

Ингибиторы SHP2.

Предусмотренными в настоящем документе являются соединения и их фармацевтические препараты, потенциально приемлемые в лечении заболеваний, состояний и/или расстройств, модулированных SHP2.

Настоящее изобретение относится к новому классу триазиновых соединений.

Изобретение также относится к препаратам из таких соединений и промежуточных соединений, используемых в препаратах, композициях, содержащих соединения, и применению соединений, которое включает лечение гиперпролиферативных и неопластических заболеваний, таких как рак.

Один вариант осуществления предполагает соединения формулы I



I

или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, в которых

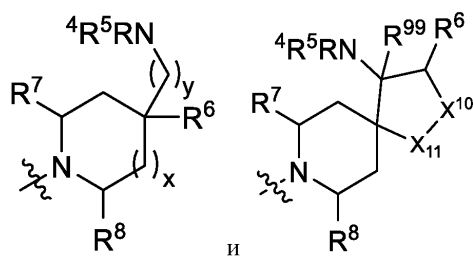
L<sub>1</sub> выбран из простой связи, S, CH<sub>2</sub>, O, NH и Se;

R<sup>1</sup> выбран из водорода и метила;

R<sup>2</sup> является выбранным из (a) фенила, (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит

от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы,

состоящей из азота, кислорода и серы, при этом один гетероатом азота может быть замещен кислородом с образованием оксида, (с) 8-10 членного бициклического циклоалкила, (d) 10 членного бициклического арила, (е) 9-10 членного бициклического гетероцикла, при этом гетероцикл содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и (f) 9-10 членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в которых фенил, гетероарил, бициклический циклоалкил, бициклический арил, бициклический гетероцикл и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо,  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH,  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $C_1-C_3$  алкокси, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH,  $NHR^a$ , и от 3 до 6 членного гетероцикла, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы;  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из



$X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или O,

X представляет собой  $CH_2$  или O, при этом только один из  $X^{10}$  и  $X^{11}$  может представлять собой O;

$R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и  $C_1-C_3$  алкила;

$R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, OH и  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного OH группой, или

$R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6 членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательными, обязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1-C_3$  алкила и  $C_1-C_3$  алкокси;

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик

таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;

$R^{99}$  представляет собой водород или дейтерий;

x представляет собой 1 или 2;

y представляет собой 0 или 1; и

$R^a$  представляет собой водород или  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 группами, выбранными из OH, метокси, галогена и циано.

В конкретном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы I, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, в которых

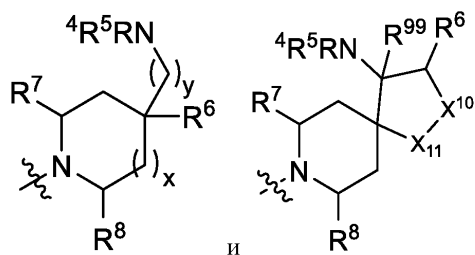
$L_1$  является выбранным из простой связи, S,  $CH_2$ , O, NH и Se;

$R^1$  является выбранным из водорода и метила;

$R^2$  является выбранным из (a) фенила, необязательно замещенного одним или двумя атомами галогена; (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена,  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена,  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $C_1-C_3$  алкокси,  $NHR^a$ , и от 3 до 6 членного гетероцикла, необязательно замещенного OH группой, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранные из азота и кислорода; (с) 8-10 членного бициклического частично ненасыщенного циклоалкила; (d) 9-10 членного бициклического частично ненасыщенного гетероцикла, при этом гетероцикл содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом гетероцикл необязательно замещен от одного до трех группами, выбранными из галогена и оксо; (е) 9-10 членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным от 1 до 3 группами, выбранными из галогена и  $C_1-C_3$  алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из

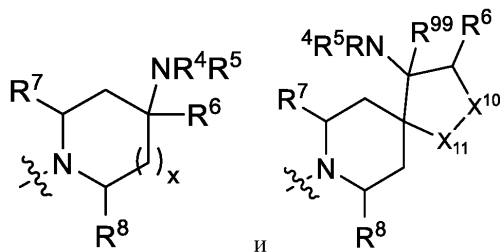




$X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или  $O$ ,  
 $X$  представляет собой  $CH_2$  или  $O$ , при этом только один из  $X^{10}$  и  $X^{11}$  может представлять собой  $O$ ;  
 $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и  $C_1-C_3$  алкила;  
 $R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода,  $OH$  и  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного  $OH$ -группой, или  
 $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1-C_3$  алкила и  $C_1-C_3$  алкокси;  
 $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  
 $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик, таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;  
 $R^{99}$  представляет собой водород или дейтерий;  
 $x$  представляет собой 1 или 2;  
 $y$  представляет собой 0 или 1; и  
 $R^a$  представляет собой водород или  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 групп, выбранных из  $OH$  и циано.

В конкретном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы I, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, в которых

$L_1$  выбран из простой связи,  $S$ ,  $CH_2$ ,  $O$ , и  $NH$ ;  
 $R^1$  представляет собой водород;  
 $R^2$  является выбранным из (a) фенила, необязательно замещенного одним или двумя атомами галогена; (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена,  $C_1-C_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена,  $C_3$  циклоалкила,  $C_1-C_3$  алкокси,  $NHR^a$ , и 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного  $OH$  группой, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота и кислорода; (c) 8-10-членного бициклического частично ненасыщенного циклоалкила; (d) 9-членного бициклического частично ненасыщенного гетероцикла, при этом гетероцикл содержит два или три гетероатома азота, при этом гетероцикл необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена и оксо; и (e) 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным одной группой, выбранной из галогена и  $C_1-C_3$  алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из



$X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или  $O$ ,  
 $X^{11}$  представляет собой  $CH_2$  или  $O$ , при этом только один из  $X^{10}$  и  $X^{11}$  может представлять собой  $O$ ;  
 $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и метила;  
 $R^6$  представляет собой метил, или  
 $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота и серы, при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, метокси и циано;  
 $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  
 $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик, таким образом,

что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;

$R^{99}$  представляет собой водород или дейтерий;  $x$  представляет собой 1 или 2; и

$R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из OH и циано.

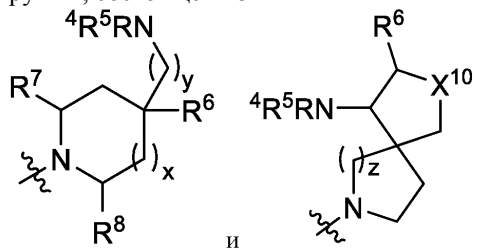
В конкретном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы I, или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, в которых:

$L_1$  является выбранным из простой связи, S,  $CH_2$ , O или NH;

$R_1$  выбран из водорода и метила;

$R^2$  является выбранным из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила и 9-10-членного бициклического гетероарила, этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в которых фенил, гетероарил, бициклический арил и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH,  $-O(C_1$ - $C_3$  алкилом), необязательно замещенным галогеном, циано или OH,  $NHR^a$ , и от 3 до 6-членным гетероциклом, необязательно замещенным галогеном, циано или OH, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

$R^3$  является выбранным из группы, состоящей из



$X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или O;

$R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и метила;

$R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, метила, OH и  $CH_2OH$ ;

$R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или

$R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик, таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;

$R^9$  представляет собой водород, или

$R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил;

$R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или цианом;

$x$  представляет собой 1 или 2;

$y$  представляет собой 0 или 1; и

$z$  представляет собой 1 или 2.

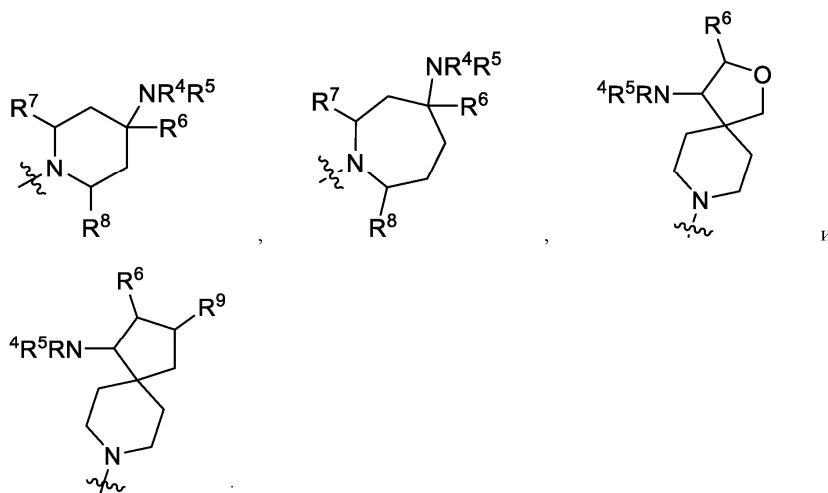
В конкретных вариантах осуществления:

$L_1$  является выбранным из простой связи или S;

$R^1$  является выбранным из водорода и метила;

$R^2$  является выбранным из фенила, необязательно замещенного галогеном, 5-6-членным гетероариллом, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, метила и  $NH_2$ , и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным галогеном;

$R^3$  является выбранным из группы, состоящей из



$R^4$  и  $R^5$  представляют собой водород;  
 $R^6$  является выбранным из водорода и метила, или  
 $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил;  
 $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  
 $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик, таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;

$R^a$  представляет собой водород.

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

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

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

В другом варианте осуществления предусмотренными являются соединения формулы I или их стереоизомер.

В другом варианте осуществления предусмотренными являются соединения формулы I или их таутомер.

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

В конкретных вариантах осуществления,  $L_1$  является выбранным из простой связи, S,  $CH_2$ , O, NH или Se. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  является выбранным из простой связи и S. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  является выбранным из S,  $CH_2$ , O или NH. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой простую связь. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой S. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой селен (Se).

В конкретных вариантах осуществления,  $L_1$  является выбранным из простой связи, S,  $CH_2$ , O или NH. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  является выбранным из простой связи и S. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  является выбранным из S,  $CH_2$ , O или NH. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой простую связь. В конкретных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой S.

В конкретных вариантах осуществления,  $R^1$  является выбранным из водорода и метила. В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил. В предпочтительном варианте осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

В конкретных вариантах осуществления,  $R^2$  является выбранным из (a) фенила, (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом один гетероатом азота может быть замещен кислородом с образованием оксида, (c) 8-10-членного бициклического циклоалкила, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и (f) 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в которых фенил, гетероарил, бициклический циклоалкил, бициклический арил, бициклический гетероцикл и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо,  $C_1$ - $C_3$  алкила, от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила,  $C_1$ - $C_3$  алкокси, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH,  $NHR^a$ , и от 3 до 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и OH, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы. Группа  $R^2$  может

быть замещена одной или несколькими группами, которая означает от одного до четырех заместителей, как позволяет валентность. В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  является выбранным из (а) фенила, необязательно замещенного одним или двумя атомами галогена; (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного галогеном,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $NHR^a$ , и от 3 до 6 членного гетероцикла, необязательно замещенного ОН группой, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранные из азота и кислорода; (с) 8-10 членного бициклического, частично ненасыщенного циклоалкила; (d) 9-10 членного бициклического частично ненасыщенного гетероцикла, при этом гетероцикл содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом гетероцикл необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена и оксо; (е) 9-10 членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным от 1 до 3 группами, выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_3$  алкила. В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  является выбранным из (а) фенила, необязательно замещенного одним или двумя атомами галогена; (b) 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит один гетероатом азота, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 атомов галогена,  $C_3$  циклоалкила,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $NHR^a$ , и 6 членного гетероцикла, необязательно замещенного ОН группой, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота и кислорода; (с) 8-10 членного бициклического частично ненасыщенного циклоалкила; (d) 9 членного бициклического частично ненасыщенного гетероцикла, при этом гетероцикл содержит два или три гетероатома азота, при этом гетероцикл необязательно замещен от одной до трех группами, выбранными из галогена и оксо; и (е) 9-10 членного бициклического гетероарила, при этом, бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным одной группой, выбранной из галогена и  $C_1$ - $C_3$  алкила. В конкретных вариантах осуществления,  $R^2$  является выбранным из группы, состоящей из фенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 2,3-дихлорфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(4-гидроксиперидин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 2-амино-3-циклопропилпиридин-4-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 2-амино-3-бромпиридин-4-ила, 6-аминопиридин-3-ила, 2-амино-3-фторпиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-ила, 2-амино-3-хлор-1-оксидопиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ила, бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ила, 3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, 1Н-пирроло[3,4-б]пиридин-3-ила, 1Н-индазол-3-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ила, изохинолин-5-ила и 1Н-индол-3-ила.

В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  является выбранным из фенила, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, 10-членного бициклического арила, и 9-10-членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом фенил, гетероарил, бициклический арил и бициклический гетероарил являются необязательно замещенными одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или ОН,  $-O(C_1-C_3$  алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или ОН,  $NHR^a$ , и от 3 до 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном, циано или ОН, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  является выбранным из фенила, необязательно замещенного галогеном, 5-6-членного гетероарила, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, метила и  $NH_2$ , и 9-10 членного бициклического гетероарила, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным галогеном. В конкретных вариантах осуществления,  $R^2$  является выбранным из группы, состоящей из 2,3-дихлорфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила и 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила.

В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и ОН,  $C_1$ - $C_3$  алкокси, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и ОН,  $NHR^a$ , и от 3 до 6-



которых пиридин является необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, метила, трифторметила, циклопропила, метокси,  $\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  и 4-гидроксипиридин-1-ила. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой пиридин, при этом гетероатом азота может быть замещен кислородом с образованием оксида, в которых пиридин является необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, метила, трифторметила, циклопропила, метокси,  $\text{NH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  и 4-гидроксипиридин-1-ила. В конкретных вариантах осуществления,  $\text{R}$  является выбранным из группы, состоящей из 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2,3-дихлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-(4-гидроксипиридин-1-ил)пиридин-4-ила, 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 2-амино-3-циклопропилпиридин-4-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метоксипиридин-4-ила, 3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ила, 2-амино-3-бромпиридин-4-ила, 6-аминопиридин-3-ила, 2-амино-3-фторпиридин-4-ила, 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-ила, 2-амино-3-хлор-1-оксидопиридин-4-ила и 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ила. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, необязательно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкила})$ , необязательно замещенного галогеном, циано или  $\text{OH}$ ,  $\text{NHR}^a$ , и от 3 до 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном, циано или  $\text{OH}$ , при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом гетероарил является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, метила и  $\text{NH}_2$ . В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  является выбранным из группы, состоящей из 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2,3-дихлорпиридин-4-ила и 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила.

В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 8-10-членный бициклический циклоалкил. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 8-10-членный бициклический частично ненасыщенный циклоалкил. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-ил.

В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, при этом гетероцикл содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом гетероцикл является необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из галогена и оксо. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический частично ненасыщенный гетероцикл, при этом гетероцикл содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, при этом гетероцикл является необязательно замещенным от одного до трех группами, выбранными из галогена и оксо. В конкретных вариантах осуществления,  $\text{R}^2$  представляет собой 2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил, 3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пироло[2,3-б]пиридин-4-ил и 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил. В конкретных вариантах осуществления,  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкокси, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранными из галогена, циано и  $\text{OH}$ ,  $\text{NHR}^a$ , и от 3 до 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного от 1 до 3 группами, выбранным из галогена, циано и  $\text{OH}$ , при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранны из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным от 1 до 3 группами, выбранными из галогена и  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкила. В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов азота, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным одной группой, выбранной из галогена и метила. В конкретных вариантах осуществления,  $\text{R}^2$  является выбранным из группы, состоящей из 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 5-хлор-1Н-пироло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ила, 1Н-пироло[2,3-б]пиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ила, 1Н-индазол-3-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ила, изохинолин-5-ила и 1Н-индол-3-ила.

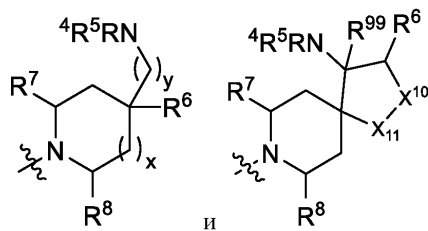
В конкретных вариантах осуществления  $\text{R}^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из

группы, состоящей из азота, кислорода и серы, необязательно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного галогеном, циано или OH,  $-O(C_1$ - $C_3$  алкила), необязательно замещенного галогеном, циано или OH,  $NHR^a$ , и от 3 до 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном, циано или OH, при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, при этом бициклический гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом бициклический гетероарил является необязательно замещенным галогеном. В конкретных вариантах осуществления  $R^2$  является выбранным из группы, состоящей из 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ила и 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ила.

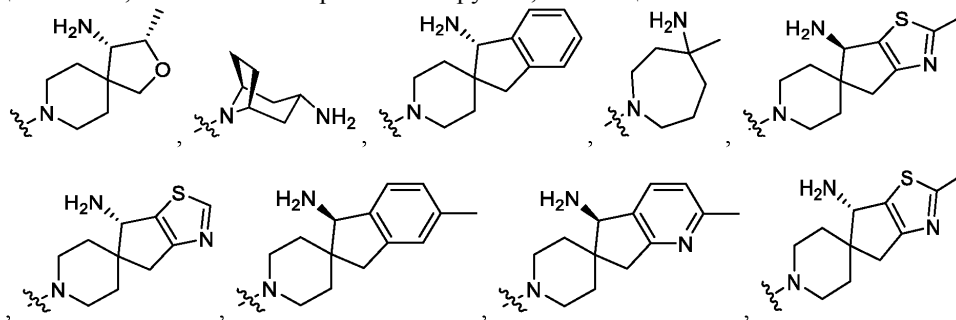
В конкретных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 группами, выбранными из OH, метокси, галогена и циано. В конкретных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 группами, выбранными из OH и циано. В конкретных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой водород, метил, 2-циано-2-метилпропил или 2-гидроксиэтил. В конкретных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой водород или метил.

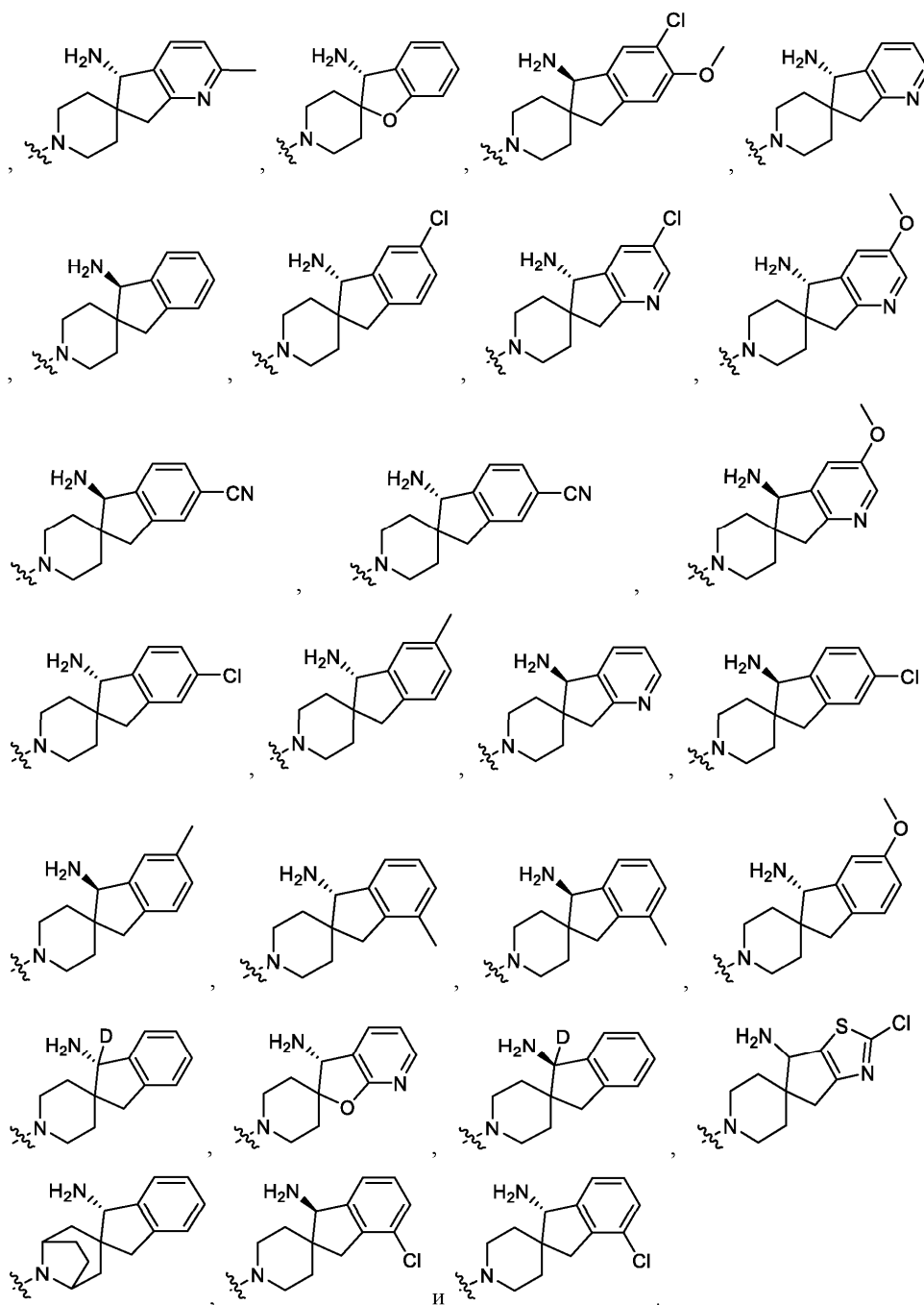
В конкретных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный OH, метокси, галогеном или циано. В конкретных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный OH. В конкретных вариантах осуществления,  $R^a$  представляет собой водород.

В конкретных вариантах осуществления,  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из

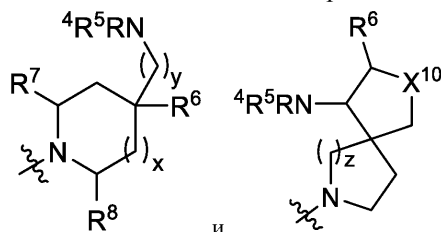


в которых  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или O,  $X^{11}$  представляет собой  $CH_2$  или O, при этом только один из  $X^{10}$  и  $X^{11}$  может представлять собой O;  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$  алкила;  $R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, OH и  $C_1$ - $C_3$  алкила, необязательно замещенного OH группой, или  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила и  $C_1$ - $C_3$  алкокси;  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо;  $R^{99}$  представляет собой водород или дейтерий; x представляет собой 1 или 2; и y представляет собой 0 или 1. В конкретных вариантах осуществления,  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из





В конкретных вариантах осуществления  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из



в которых  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$  или O;  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода и метила;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила, OH и  $CH_2OH$ ;  $R^7$  представляет собой водород, или  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6 членный арил;  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо; x представляет собой 1 или 2; y представляет собой 0 или 1; и z представляет собой 1 или 2. В конкретных вариантах осуществления,  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из (3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ила, (1R,3S,5S)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-



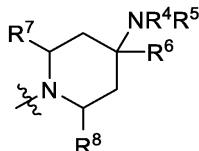
пиперидин]-1'-ила и 4-амино-4-метилазепан-1-ила.

В конкретных вариантах осуществления  $x$  представляет собой 1 или 2. В конкретных вариантах осуществления  $x$  представляет собой 1. В конкретных вариантах осуществления  $x$  представляет собой 2.

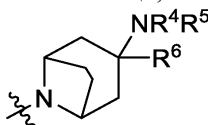
В конкретных вариантах осуществления  $y$  представляет собой 0 или 1. В конкретных вариантах осуществления  $y$  представляет собой 0. В конкретных вариантах осуществления  $y$  представляет собой 1.

В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 1 или 2. В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 1. В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 2.

В конкретных вариантах осуществления,  $x$  представляет собой 1, и  $y$  представляет собой 0, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

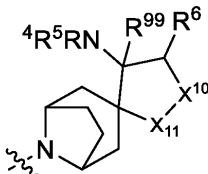


В конкретных вариантах осуществления,  $x$  представляет собой 1,  $y$  представляет собой 0, и  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

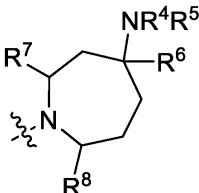


В конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой (1R,3S,5S)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил.

В конкретных вариантах осуществления  $x$  представляет собой 1,  $y$  представляет собой 0, и  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

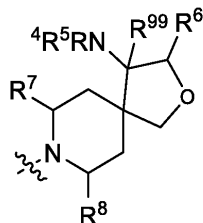


В конкретных вариантах осуществления,  $x$  представляет собой 2 и  $y$  представляет собой 0, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

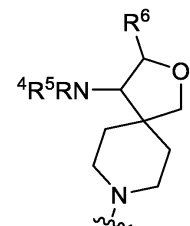


В конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой 4-амино-4-метилазепан-1-ил.

В конкретных вариантах осуществления,  $X^{10}$  представляет собой O, и  $X^{11}$  представляет собой  $CH_2$ , таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

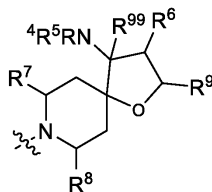


В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 2 и  $X^{10}$  представляет собой O, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

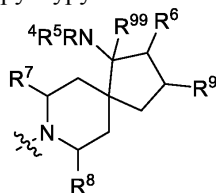


В конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой (3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил.

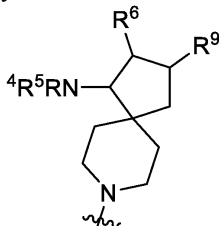
В конкретных вариантах осуществления,  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$ , и  $X^{11}$  представляет собой O, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



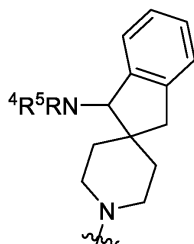
В данных вариантах осуществления  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила и,  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В конкретных вариантах осуществления,  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$ , и  $X^{11}$  представляет собой  $CH_2$ , таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



В данных вариантах осуществления  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $C_1$ - $C_3$  алкила и  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 2, и  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$ , таким образом, что  $R^3$  имеет структуру

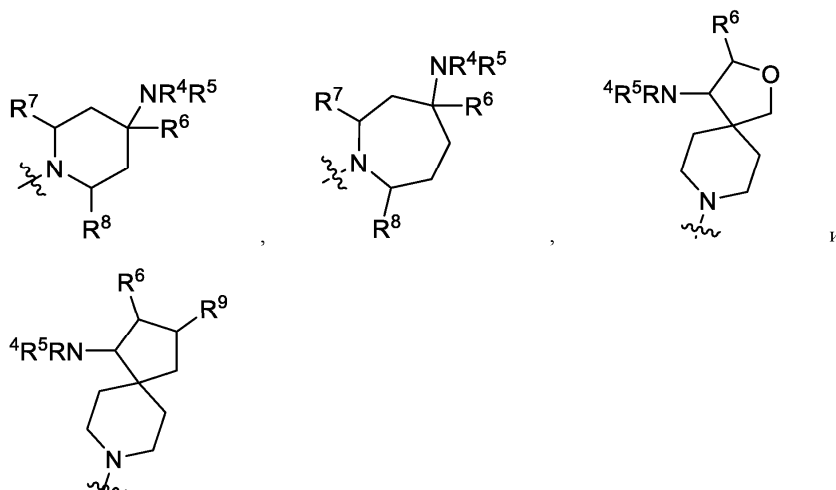


В конкретных вариантах осуществления  $z$  представляет собой 2,  $X^{10}$  представляет собой  $CR^9$ , и  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



В конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой 1-амино-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил.

В конкретных вариантах осуществления,  $R^3$  является выбранным из группы, состоящей из



В конкретных вариантах осуществления  $R^4$  и  $R^5$  являются независимо выбранными из водорода и метила. В конкретных вариантах осуществления  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой водород.

В конкретных вариантах осуществления,  $R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, метила, OH и  $\text{CH}_2\text{OH}$ . В конкретных вариантах осуществления  $R^6$  является выбранным из водорода и метила. В конкретных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой метил. В конкретных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой водород.

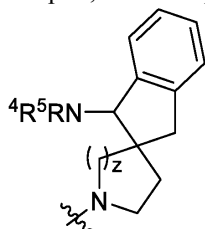
В конкретных вариантах осуществления  $R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, метила, OH и  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

В конкретных вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой  $\text{CR}^9$  или O. В конкретных вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой  $\text{CR}^9$ . В конкретных вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой O.

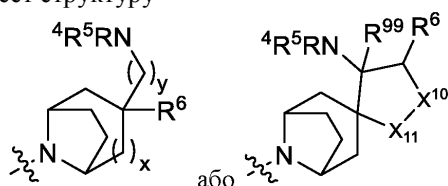
В конкретных вариантах осуществления,  $R^6$  является выбранным из группы, состоящей из водорода, метила, OH и  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; и  $R^9$  представляет собой водород.

В конкретных вариантах осуществления,  $X^{10}$  представляет собой  $\text{CR}^9$ , и  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, при этом гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкила и  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкокси. В конкретных вариантах осуществления X представляет собой  $\text{CR}^9$  и  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил из 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и серы, при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из галогена, метила, метокси и циано. В конкретных вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой  $\text{CR}^9$ , и  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил из 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и серы, при этом арил является необязательно замещенным 1 или 2 группами, выбранными из галогена, метила, метокси и циано, и гетероарил является необязательно замещенным галогеном, метилом или метокси.

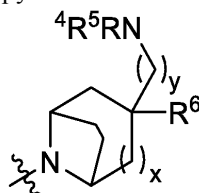
В конкретных вариантах осуществления,  $X^{10}$  представляет  $\text{CR}^9$ , и  $R^6$  и  $R^9$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 6-членный арил, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



В конкретных вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



В конкретных вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород, или  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они являются присоединенными, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо. В конкретных вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^8$  представляют собой водород. В конкретных вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^8$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют этиловый мостик таким образом, что  $R^3$  представляет собой азабициклическое кольцо, таким образом, что  $R^3$  имеет структуру



В конкретных вариантах осуществления,  $R^{99}$  представляет собой водород или дейтерий. В предпочтительном варианте осуществления,  $R^{99}$  представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления,  $R^{99}$  представляет собой. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 1-84. В конкретных вариантах осуществления, предусмотренным является соединение из примеров 1, 2, 4-9, 11-14, 16-20, 22-27, 29-55, 58-71, 73, 74, 76, 77 и 79-84. В конкретных вариантах осуществления, предусмотренным является соединение из примеров 1, 2, 5-8, 14, 17-19, 22-27, 29-35, 37-41, 44-48, 50-54, 58, 61, 62, 64-71, 73, 76, 77, 79, 81, 83 и 84. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 7, 17, 18, 30, 31, 32, 37, 38, 40, 45, 67, 69, 81 и 84. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 1, 5-8, 14, 16-20, 22-27, 29-39, 41, 44-55, 57-59, 61, 62, 64-67, 69-71, 73-77, 81, 83 и 84. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 1, 6-8, 14, 16-18, 22-25, 27, 30, 32, 34-39, 41, 44, 45, 47, 48, 50-55, 58, 61, 62, 65-67, 70, 73, 74, 76, 77, 81, 83 и 84. В конкретных вариантах осуществления, предусмотренной является соединение из примеров 6, 17, 18, 22-25, 27, 30, 32, 34-36, 39, 41, 44, 45, 48, 50, 52-54, 58, 61, 62, 66, 70, 73, 74, 76, 81, 83 и 84.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 1 - 14. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение из примеров 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13 и 14.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 3, 10, 15, 21, 28, 56, 57, 72, 75 или 78. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 3, 4, 9-13, 15, 16, 20, 21, 28, 36, 42, 43, 49, 55-57, 60, 63, 72, 74, 75, 78, 80 или 82. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 1-6, 8-16, 19-29, 33-36, 39, 41-44, 46-66, 68, 70-80, 82 или 83. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 2-4, 9-13, 15, 21, 28, 40, 42, 43, 56, 60, 63, 68, 72, 78-80 или 82. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 2-5, 9-13, 15, 19-21, 26, 28, 29, 31, 33, 40, 42, 43, 46, 49, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 68, 69, 71, 72, 75, 78-80 или 82. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 1-5, 7-16, 19-21, 26, 28, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 47, 49, 51, 55-57, 59, 60, 63-65, 67-69, 71, 72, 75, 77-80 или 82.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I. В конкретных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой пример 2, 3, 11, 12 или 13. В конкретных вариантах осуществления, предусмотренном представляет собой соединение формулы I, при условии, что соединение не представляет собой примера 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12 или 13.

Каждый пример или его фармацевтически приемлемая соль могут быть заявлены отдельно или сгруппированы вместе в любой комбинации с любым числом каждого, и каждого варианта осуществления, описанного в настоящем документе. Следует иметь в виду, что определенные соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричные или хиральные центры и поэтому существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, описанные в настоящем документе, включая, не ограничиваясь этим, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть представленных соединений. В структурах, показанных в настоящем документе, когда стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, тогда все стереоизомеры рассматриваются и включаются как соединения, описанные в настоящем документе. Там, где стереохимия определяется сплошным клином или пунктирной линией, представляющей определенную конфигурацию, тогда такой стереоизомер, таким образом, указан и определен.

Представленное изобретение включает все фармацевтически приемлемое изотопно-меченые соединения формулы I, в которых один или несколько атомов являются замещенными атомами, имеющими

такой же атомный номер, но атомную массу или массовый номер, отличный от атомной массы или массового номера, который преобладает в природе.

Примеры изотопов, приемлемых для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ .

Определенные изотопно-меченные соединения формулы I, например, такое включение радиоактивного изотопа, полезны в исследованиях распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, То есть H, и углерода-14, То есть  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для данной цели ввиду их простоты включения и доступности средств обнаружения.

Замещение на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, То есть  $^2\text{H}$ , может дать определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличенное время полувыведения *in vivo* или уменьшенную дозировку, которая требуется.

Изотопно-меченные соединения формулы I, как правило, могут быть получены по общепринятым методикам, известным квалифицированному специалисту в данной области, или по способам, аналогичным тем, которые описаны в сопровождающих Примерах и Получениях, используя соответствующий изотопно-меченный вместо немеченого реагента, который использовался предварительно.

Фармацевтически приемлемые сольваты, в соответствии с изобретением, включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон (или  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\text{d}_6$ -ДМСО (или  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ).

Следует также иметь в виду, что определенные соединения формулы I могут использоваться в качестве промежуточных соединений для последующих соединений формулы I.

Кроме того, следует иметь в виду, что соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и прочее, и предполагается, что соединения охватывают как сольватированную, так и несольватированную формы.

Каждый из вариантов соединений, по настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, может сочетаться с одним или несколькими другими вариантами осуществления соединений по настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, не противоречит варианту(ам) осуществления, с которым оно сочетается.

#### Синтез соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы по способам синтеза, которые включают способы, аналогичные тем, которые хорошо известны в химической области, особенно в свете описания, содержащегося в настоящем документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), или TCI (Portland, OR), или их легко получают с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники (например, получают способами, в общем описанным в F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (также доступный через веб-сайт Wiley InterScience®), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая приложения (также доступный через интернет-базу данных Beilstein)). Для иллюстративных целей схемы 1 или 2 показывают общий способ получения соединений, описанных в настоящем документе, а также ключевые промежуточные соединения. Для более подробного описания отдельных стадий реакции, смотрите раздел Примеры ниже. Специалисты в данной области поймут, что для синтеза соединений могут использоваться другие способы синтеза. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и оговариваются ниже, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко замещены для того, чтобы обеспечить разнообразные производные и/или условия реакции. Кроме того, многие соединения, полученные способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете настоящего раскрытия с использованием обычной химии, хорошо известной квалифицированным специалистам в данной области.

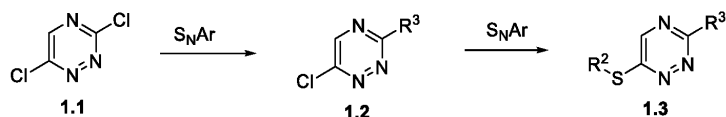


Схема 1.

Схема 1 показывает общую схему синтеза соединения 1.3. 3,6-дихлор-1,2,4-триазин 1.1 может подвергаться реакции  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  с получением триазина 1.2, где  $\text{R}^3$  является таким, как определяется в настоящем документе. Триазин 1.2 может подвергаться реакции  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  с получением триазина 1.3, где  $\text{R}^3$  является таким, как определяется в настоящем документе.



## Схема 2.

Схема 1 показывает общую схему синтеза соединения 1.4. Триазин 1.2 может подвергаться реакции Сузуки с получением триазина 1.4, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определяется в настоящем документе.

## Способы разделения

Может потребоваться отделять продукты реакции друг от друга и/или исходных веществ. Предпочтительные продукты каждой стадии или серии стадий отделяют и/или очищают (далее в настоящем документе отделяют) до желаемой степени однородности по общеизвестным способам в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например, способы: хроматографии с обратной фазой и нормальной фазой; эксклюзивной хроматографии по размеру; ионообменной хроматографии; жидкостной хроматографии с высоким, средним и низким давлением и аппараты; маломасштабной аналитической хроматографии; хроматографии с псевдооживленным слоем ("SMB") и препаративной тонкослойной или толстослойной хроматографии, а также методики маломасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области будет применять методики, наиболее приемлемые для достижения желаемого разделения.

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

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

По способу (1), диастереомерные соли могут образовываться по реакции энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, а-метил-β-фенилэтиламин (амфетамин) и прочее, с асимметричными соединениями, которые несут кислотную функциональность, такими как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Диастереомерные соли могут быть индуцированы до отделения с помощью фракционной кристаллизации или ионной хроматографии. Для разделения оптических изомеров аминсоединений, добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфоросульфоновая кислота, винная кислота, миндальная или молочная кислота, может в результате привести к образованию диастереомерных солей.

Альтернативно, по способу (2) разделяемый субстрат взаимодействует с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, с. 322). Диастереомерные соединения могут образовываться путем взаимодействия асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как производные ментила, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением чистого или обогащенного энантиомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, таких как ментилловый сложный эфир, например, (-)-ментилхлорформиата в присутствии основания, или сложного эфира Мошера, α-метокси-α-(трифторметил)фенилацетата (Jacob III, Peyton. "Resolution of (±)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." *J. Org. Chem.* Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), рацемической смеси и анализ спектра <sup>1</sup>H ЯМР относительно присутствия двух атропизомерных энантиомеров или диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений могут быть разделены и выделены с помощью хроматографии с нормальной и обратной фазой, соблюдая способы разделения атропизомерных нафтил-изохинолинов (WO 96/15111). По способу (3), рацемическая смесь из двух энантиомеров может быть разделена с использованием хроматографии, применяя хиральную стационарную фазу (Lough, W.J., ed. *Chiral Liquid Chromatography*. New York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chroma-

tography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase". *J. of Chromatogr.* Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Обогащенные или очищенные энантиомеры могут быть разделены по способам, используемым для разделения других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, такими как оптическое вращение и круговой дихроизм.

#### Оценка биологического действия

Соединения по изобретению представляют собой ингибиторы SHP2. В частности, они показывают аффинность для SHP2.

Определение активности соединения формулы I по активности SHP2 возможно с помощью ряда прямых и непрямых способов обнаружения. Некоторые иллюстративные соединения, описанные в настоящем документе, анализировались для оценки их ингибирования SHP2 (биологический пример 1). Клеточный анализ (биологический пример 2) использовался для определения эффекта ингибиторов SHP2 относительно нисходящей передачи сигнала посредством анализа фосфорилирования ERK1/2.

#### Введение и фармацевтические препараты

Соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться любым удобным путем, соответствующий состоянию, подлежащему лечению. Соединения по изобретению вводятся любым приемлемым путем в виде фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути и в дозе, эффективной для указанного лечения. Подходящие пути включают пероральный, парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный), трансдермальный, ректальный, назальный, местный (включая букальный и сублингвальный), вагинальный, внутрибрюшной, внутрилегочный и интраназальный.

Соединения могут вводиться в любой удобной форме для введения, например, таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластыри и прочее. Такие композиции могут содержать компоненты, общепринятые в фармацевтической области для изготовления препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты. Если желательно парентеральное введение, композиции будут стерильными и в форме раствора или суспензии, приемлемой для инъекций или инфузий. Подходящие устройства для парентерального ввода включают иглоочные (включая микроиглоочные) шприцы, безиглоочные шприцы и оборудование для инфузий.

Обычно соединение по изобретению вводят в количестве, эффективном для лечения состояния, как описано в настоящем документе. Соединения по изобретению могут вводиться как соединение само по себе или, альтернативно, в виде фармацевтически приемлемой соли. С целью введения и дозировки соединение само по себе или его фармацевтически приемлемая соль будет просто называться как соединение по изобретению.

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

Один вариант осуществления включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. Следующий вариант осуществления предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом. В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в смеси с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

В другом варианте осуществления, изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение по изобретению, присутствующее с фармацевтически приемлемым носителем. Другие фармакологически активные вещества могут также присутствовать. Как используется в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и прочие, которые являются физиологически совместимыми. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают один или несколько из воды,

физраствора, фосфатно-буферного физраствора, декстрозы, глицерина, этанола и прочее, а также их комбинации, и могут включать изотонические агенты, например, сахара, натрия хлорид или полиспирты, такие как маннитол или сорбитол, в композиции. Фармацевтически приемлемые вещества, такие как увлажняющие агенты или незначительные количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие агенты или эмульгаторы, консерванты или буферы, увеличивающие срок хранения, или эффективность антителя или части антителя.

Композиции по настоящему изобретению могут находиться в разных формах. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, таблетки, порошки, липосомы и суппозитории. Форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Типичные композиции находятся в форме инъекционных или инфузионных растворов, таких как композиции, подобные тем, которые используются для пассивной иммунизации людей антителами. Одним из способов введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутривенный, внутримышечный). В другом варианте осуществления антитело вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В другом варианте осуществления антитело вводят путем внутримышечной или подкожной инъекции.

Пероральное введение твердой дозированной формы может быть, например, представлено в виде дискретных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, драже, крахмальные капсулы, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество, по меньшей мере, одного соединения по представленному изобретению. В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в форме порошка или гранул. В другом варианте осуществления пероральная дозированная форма сублингвальна, такой как, например, пастилки. В таких твердых дозированных формах соединения формулы I обычно сочетают с одним или несколькими вспомогательными веществами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с регулируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и драже, дозированные формы могут также содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с энтерорастворимым покрытием.

В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в жидкой дозированной форме. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области (например, воду). Такие композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, вкусовые добавки (например, подслащивающие) и/или ароматизирующие агенты. В другом варианте осуществления представленное изобретение включает парентеральную лекарственную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, интратеральные инъекции и инфузию. Препараты для инъекций (То есть стерильные водные или масляные суспензии для инъекций) могут быть сформированы, в соответствии с известным в данной области уровнем техники, с использованием приемлемых диспергирующих агентов, увлажняющих агентов и/или суспендирующих агентов.

В другом варианте осуществления изобретение включает местную дозированную форму. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как посредством трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или интраназальное, или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, местные гели, спреи, мази и кремы. Препараты для местного применения могут включать соединение, усиливающее абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу, или другие пораженные участки. Когда соединения по настоящему изобретению вводят, применяя трансдермальное устройство, введение будет осуществляться при помощи пластыря или резервуарного и пористого мембранного типа или различных твердых матриц. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, спонжи, волокна, бандажы и микроэмульсии. Кроме того, могут использоваться липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Включенными могут быть усилители проницаемости; смотрите, например, Finnin, Barrie C. and Timothy M. Morgan. "Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, та potential." J. Pharm. Sci. Vol. 88, No. 10 (1999): pp. 955-958. Препараты, приемлемые для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, в которых соединение по настоящему изобретению растворяют или суспендируют в соответствующем носителе. Типичный препарат, приемлемый для глазного или ушного введения, может быть в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, pH-регулируемом, стерильном физиологическом растворе. Другие препараты, приемлемые для глазного и ушного введения, включают мази, способные к биологическому разложению (То есть гелевые спонжи, рассасывающиеся коллаген) и не способные к биологическому разложению (например, силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и системы из частиц или везикул, такие как носомы или липосомы. Полимер, такой как перекрестно сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, (гидроксипропил)метилцеллюлоза, гидроксипропилцел-



люлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, гелановая камедь, могут быть включены вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты могут также доставляться, используя ионофорез. Для интраназального введения или введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению обычно доставляются в форме раствора или суспензии из контейнера с распылительным насосом, который сжимается или накачивается пациентом, или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением или небулайзера, с использованием соответствующего пропеллента. Препараты, приемлемые для интраназального введения, как правило, вводятся в виде сухого порошка (или отдельно, как смесь, например, в сухой смеси с лактозой, или как смешанные частицы компонентов, например, смешанные с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора, или как аэрозольный спрей из находящегося под давлением контейнера насоса, спрея, распылителя (преимущественно распылителя с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана), или небулайзера с или без применения приемлемого пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторетан или 1,1,1,2,3,3,3-гептофторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте осуществления, изобретение включает ректальную дозированную форму. Такая ректальная дозированная форма может быть в виде, например, суппозитория. Какао-масло является традиционной основой суппозитория, но разные альтернативы могут быть использованы в случае необходимости. Кроме того, могут использоваться другие материалы-носители и способы введения, известные в фармацевтической области. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут получать, применяя любой из хорошо известных в фармацевтике способов, таких как процедуры эффективной формирования и введения.

Приведенные выше соображения относительно эффективных препаратов и процедур введения хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках. Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению и/или композиций, содержащих указанные соединения, основан на различных факторах, включая тип, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния;

путь ввода; и активность конкретного применяемого соединения. Таким образом, режим дозировки может варьироваться в широких пределах. В одном варианте осуществления общая суточная доза соединения по настоящему изобретению, как правило, составляет от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг (То есть мг соединения по настоящему изобретению на кг массы тела) для лечения указанных состояний, обсуждаемых в настоящем документе. В другом варианте осуществления общая суточная доза соединения по настоящему изобретению составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, и в другом варианте осуществления от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг. Для взрослого человека с весом 70 кг общая суточная доза может составлять 0,1 мг-2 г; 1 мг-500 мг и прочее. Не редкость, что введение соединения по настоящему изобретению повторяется несколько раз в день (обычно не более 4 раз). Многократные дозы в день, как правило, могут использоваться для увеличения общей суточной дозы при необходимости.

Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки пациенту. Лекарственное средство, как правило, содержит от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг активного ингредиента, или в другом варианте осуществления, от примерно 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно дозы могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/минуту во время инфузии с постоянной скоростью.

Подходящие субъекты согласно изобретению включают субъектов млекопитающих. Млекопитающие, в соответствии с изобретением, включают собак, кошек, крупный рогатый скот, коз, лошадей, овец, свиней, грызунов, зайцеподобных, приматов и прочее, и охватывают млекопитающих с внутриутробным развитием.

#### Способы лечения соединением согласно изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть приемлемыми в лечении широкого диапазона заболеваний, расстройств или состояний, включая рак. Другие состояния, которые могут лечиться соединениями согласно настоящему изобретению, включают гиперпролиферативные заболевания, воспалительные расстройства или боль.

Предусмотрены также способы лечения или предупреждения заболевания или состояния путем введения одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, или их стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему.

Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения рака у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы

I, или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для применения при лечении рака.

Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения боли у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного расстройства у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования SHP2 активности протеин-тирозинфосфатазы в клетке, включающий обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, или ее стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования SHP2 активности протеин-тирозинфосфатазы в клетке, включающий обработку клетки соединением в соответствии с формулой I, или его стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью, в количестве эффективном для ослабления или устранения активности киназы SHP.

Другой вариант осуществления предусматривает способ ингибирования SHP2 активности протеин-тирозинфосфатазы у пациента, нуждающегося в этом, включающего стадию введения упомянутому пациенту соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления изобретение предусматривает способ ингибирования активности протеинтирозинфосфатазы SHP2 для лечения рака. Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания у нуждающегося пациента, включающего введение упомянутому пациенту соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий совместное введение упомянутому пациенту соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, с, по меньшей мере, одним другим химиотерапевтическим агентом, используемым для лечения или нормализации гиперпролиферативного заболевания. Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или облегчения тяжести боли у нуждающегося пациента, который включает введение упомянутому пациенту соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Другой вариант осуществления предусматривает способ лечения или облегчения тяжести воспалительного расстройства у нуждающегося пациента, который включает введение упомянутому пациенту соединения в соответствии с формулой I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулированного SHP2, включающий введение млекопитающему, требующему такого лечения, эффективного количества соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Примеры таких заболеваний и расстройств включают, но не ограничиваются этим, гиперпролиферативные заболевания, такие как рак, и боль или воспалительные заболевания.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания. Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения боли.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении гиперпролиферативных заболеваний. Другой вариант осуществления предполагает применение соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении боли.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения формулы I, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении воспалительных заболеваний.

Изобретение также включает следующие варианты осуществления:

соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанное в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства;

соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанное в настоящем документе, для применения при лечении рака;

способ лечения заболевания, для которого указан ингибитор SHP2, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе;

применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, для которого показан ингибитор SHP2;

соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для применения в лечении заболевания или состояния, для которого показан ингибитор SHP2; или

фармацевтическую композицию для лечения заболевания или состояния, для которого показан ингибитор SHP2, содержащий соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, как определяется в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы, ювенильной миеломоноцитарная лейкемии, нейробластомы, положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме острого лимфобластического лейкоза, острого миелоидного лейкоза, миелопролиферативных неоплазм (таких как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), рака молочной железы, рака легкого, рака печени, рака толстой и прямой кишки, рака пищевода, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, глиобластомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, карциномы щитовидной железы и шпикоидных новообразований. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ювенильные миеломоноцитарные лейкемии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой нейробластомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой положительные по филадельфийской хромосоме острые лимфобластические лейкозы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой миелопролиферативные неоплазмы, такие как настоящая полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, состоящей из настоящей полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой настоящую полицитемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой и прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой шпикоидные новообразования. В конкретных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, ювенильного миеломоноцитарного лейкоза ("JMML"), рака молочной железы, меланомы и рака поджелудочной железы.

В конкретных вариантах осуществления, заболевание или расстройство может быть выбрано из нейрофиброматоза и синдрома Нунана. В конкретных вариантах осуществления, заболевание или расстройство представляет собой нейрофиброматоз. В конкретных вариантах осуществления, заболевание или расстройство представляет собой синдром Нунана.

В конкретных вариантах осуществления, заболевание или расстройство представляет собой шванноматоз.

В конкретных вариантах осуществления, заболевание или расстройство, включающее клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRASG12C. Смотрите документ WO 2019/051084.

В некоторых вариантах осуществления, гиперпролиферативное заболевание представляет собой заболевание или расстройство, включающее клетку с мутацией, кодирующую вариант NF1 с потерей

функции ("NF1LOF"). В некоторых вариантах осуществления, мутация NF1 представляет собой мутацию потери функции. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство представляет собой опухоль, содержащую клетки с мутацией потери функции NF1. В некоторых вариантах осуществления, опухоль представляет собой NSCLC или опухоль меланомы.

В некоторых вариантах осуществления заболевания выбирают из нейрофиброматоза типа I, нейрофиброматоза типа II, шванноматоза и синдрома Ватсона. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, ассоциированное с мутацией RAS-пути в клетке субъекта, делает клетку, по меньшей мере, частично зависимой от потока сигналинга через SHP2. В некоторых вариантах осуществления мутация RAS-пути представляет собой мутацию RAS, выбранную из KRAS-мутации, NRAS-мутации, SOS-мутации, мутации BRAF класса III, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации F1. В некоторых вариантах осуществления, KRAS-мутация является выбранной из KRAS<sup>G12A</sup>-мутации, KRAS<sup>G12C</sup>-мутации, KRAS<sup>G12D</sup>-мутации, KRAS<sup>G12F</sup>-мутации, KRAS<sup>G12I</sup>-мутации, KRAS<sup>G12L</sup>-мутации, KRAS<sup>G12R</sup>-мутации, KRAS<sup>G12S</sup>-мутации, KRAS<sup>G12V</sup>-мутации, KRAS<sup>G12Y</sup>-мутации. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12A</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12C</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12D</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12E</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12F</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12G</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12H</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12I</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12J</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12K</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12L</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12M</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12N</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12O</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12P</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12Q</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12R</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12S</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12T</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12U</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12V</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12W</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12X</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления KRAS-мутация представляет собой KRAS<sup>G12Y</sup>-мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутацию BRAF класса III выбирают из одного или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека BRAF: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В некоторых вариантах осуществления мутацию MEK1 класса I выбирают из одного или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека MEK1: D67N; P124L; P124S и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутацию MEK1 класса II выбирают из одного или нескольких из следующих аминокислотных замещений у человека MEK1: AE51-Q58; AF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ Соединения, описанные в настоящем документе, и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли могут применяться самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения. Соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, например, противогиперпролиферативным (или противораковым) агентом, работающим благодаря действию на другой протеин-мишень. Второе соединение фармацевтического комбинированного препарата или режима дозирования имеет преимущественно дополнительную активность к соединению, описанному в настоящем документе, таким образом, что они не влияют отрицательно друг на друга. Такие молекулы должным образом присутствуют в комбинации в количествах, эффективных для назначенной цели. Соединения могут вводиться вместе в одной фармацевтической композиции или отдельно и, при введении отдельно, это может происходить одновременно или последовательно в любом порядке. Такое последовательное введение может быть близким по времени или удаленным во времени.

Фразы "конкурентное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "вводят одновременно" означает, что соединения вводятся в комбинации. В другом варианте осуществления изобретение предусматривает способы лечения, включающие введение соединения по настоящему изобретению в сочетании с одним или несколькими другими фармацевтическими агентами, при этом один или несколько других фармацевтических агентов могут быть выбраны из агентов, о которых идет речь в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I вводится в комбинации с ингибитором RAS-пути. В некоторых вариантах осуществления ингибитор RAS-пути представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор RAS-пути выбирают из одного или нескольких траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, R04987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); R05126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1 120 212; уликертиниба и абемациклиба, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и солей. В конкретных вариантах осуществления, ингибитор Ras-пути выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба и кобиметиниба, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей. В конкретных вариантах осуществления ингибитор Ras-пути представляет собой биниметиниб, включая фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты

ты биниметиниба.

В конкретных вариантах осуществления ингибитор Ras-пути представляет собой В-Raf-ингибитор. В конкретных вариантах осуществления В-Raf-ингибитор является выбранным из одного или нескольких энкорафениба, вемурафениба и доброфениба, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей. В конкретных вариантах осуществления ингибитор Ras-пути представляет собой В-Raf-ингибитор. В конкретных вариантах осуществления В-Raf-ингибитор представляет собой энкорафениб, включая фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты энкорафениба.

В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы I вводится в сочетании с МЕК-ингибитором и В-Raf-ингибитором. В конкретных вариантах осуществления, МЕК-ингибитор является выбранным из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба и кобиметиниба, и В-Raf-ингибитор является выбранным из энкорафениба, вемурафениба и доброфениба, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и солей. В конкретных вариантах осуществления, МЕК-ингибитор представляет собой биниметинин, и В-Raf-ингибитор представляет собой энкорафениб, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей.

В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы I вводится в сочетании с ингибитором Ras-пути. В конкретных вариантах осуществления, ингибитор Ras-пути представляет собой KRAS-ингибитор. В конкретных вариантах осуществления KRAS-ингибитор является выбранным из группы, состоящей из BI 1701963 и BWP-454. В конкретных вариантах осуществления ингибитор Ras-пути представляет собой KRAS G12C-ингибитор. В конкретных вариантах осуществления KRAS G12C-ингибитор является выбранным из группы, состоящей из MRTX849, АМГ 510 и ARS1620. В конкретных вариантах осуществления соединение формулы I вводится в сочетании с АLK-ингибитором. В конкретных вариантах осуществления АLK-ингибитор является выбранным из группы, состоящей из лорлатиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригаиниба, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей. В конкретных вариантах осуществления АLK-ингибитор представляет собой лорлатиниб, включая фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты лорлатиниба. Данные агенты и соединения по настоящему изобретению могут сочетаться с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как физраствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и другое. Конкретный режим дозирования, То есть доза, время и повторение, будет зависеть от конкретного человека и истории болезни этого человека. Подходящие носители, эксципиенты или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и могут содержать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензил аммония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид, бензотония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (менее чем примерно 10 остатков) полипептиды; протеины, такие как сывороточный альбумин, желатин, или Igs; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатообразующие агенты, такие как ЭДТО; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, Zn-протеиновые комплексы); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Липосомы, содержащие данные агенты и/или соединения по настоящему изобретению, получают по способам, известным в данной области техники, таким как описанные в патенте США No. 4,485,045 и 4,544,545. Липосомы с увеличенным временем циркуляции раскрыты в патенте США No. 5,013,556. Особенно приемлемые липосомы могут быть получены по способу возвратно-фазового испарения с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и ПЭГ-производный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экстрадируют через фильтры с определенным размером пор для получения липосомы желаемого диаметра. Данные агенты и/или соединения по настоящему изобретению также могут быть захвачены в микрокапсулы, изготовленные, например, с использованием способов коацервации или путем межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно в коллоидных системах доставки средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсиях. Такие способы раскрыты в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.

Использовать могут препараты с пролонгированным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с пролонгированным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих антители/соединение по настоящему изобретению, причем матрицы имеют форму формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с пролонгированным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США No. 3,773,919), сопо-

лимеры L-глутаминовой кислоты и 7-этил-L-глутамата, неспособный к разложению этилен-винилацетат, способны к разложению сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как те, которые используются в LUPRON DEPOT (микросферы для инъекционного введения, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетат), сахарозы ацетатизобутират и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Препараты, используемые для внутривенного введения, должны быть стерильными. Это легко достигается, например, фильтрованием через стерильные фильтрационные мембраны. Соединения, по настоящему изобретению, обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный порт для доступа, например, пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, который можно проколоть иглой для подкожной инъекции.

Подходящие эмульсии могут быть получены с использованием коммерчески доступных жировых эмульсий, таких как *Intralipid*<sup>™</sup>, *Liposyn*<sup>™</sup>, *Infonutrol*<sup>™</sup>, *Lipofundin*<sup>™</sup> и *Lipiphysan*<sup>™</sup>. Активный ингредиент может быть растворен в предварительно смешанной эмульсионной композиции или, как альтернатива, может быть растворен в масле (например, соевое масло, сафлоровое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, кукурузное масло или миндальное масло) и эмульсии, образующиеся при смешивании с фосфолипидом (например, яичными фосфолипидами, фосфолипидами сои или соевым лецитином) и водой. Следует иметь в виду, что могут добавляться другие ингредиенты, например, глицерин или глюкозу, для регулирования тоничности эмульсии. Подходящие эмульсии обычно будут содержать до 20% масла, например, от 5 до 20%. Жировая эмульсия может содержать капли жира от 0,1 до 1,0 мкм, в частности 0,1 и 0,5 мкм, и иметь pH в диапазоне от 5,5 до 8,0. Эмульсионные композиции могут быть получены путем смешивания соединения по изобретению с *Intralipid* или его компонентами (соевым маслом, яичными фосфолипидами, глицерином и водой).

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как указано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или респираторным назальным путем для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительно стерильных фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться с использованием газов. Распыляемые растворы могут вдыхаться непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть прикреплено к маске для лица, тента или дыхательного аппарата с периодическим положительным давлением. Раствор, суспензия или порошковые композиции могут вводиться, преимущественно, перорально или назально, с устройств, которые доставляют препарат соответствующим способом.

Другой аспект изобретения предусматривает наборы, содержащие соединение по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению. Набор может включать, в дополнение к соединению по изобретению или его фармацевтической композиции, диагностические или терапевтические средства. Набор может также содержать инструкции по использованию в диагностическом или терапевтическом способе. В некоторых вариантах осуществления набор включает соединение или его фармацевтическую композицию и диагностическое средство. В других вариантах осуществления набор включает соединение или его фармацевтическую композицию и один, или несколько терапевтических агентов, таких как ингибитор Ras-пути. Еще в одном варианте осуществления изобретение включает наборы, которые являются приемлемыми для применения при осуществлении способов лечения, описанных в настоящем документе. В одном варианте осуществления набор включает первую лекарственную форму, содержащую одно или несколько соединений по изобретению в количествах, достаточных для осуществления способов по изобретению. В другом варианте осуществления набор включает одно или несколько соединений по изобретению в количествах, достаточных для осуществления способов по изобретению, в контейнере для дозирования и контейнере для дозирования.

### Примеры

Для иллюстративных целей включены следующие примеры. Однако следует понимать, что представленные примеры не ограничивают изобретение и преследуют цель лишь предложить способ осуществления на практике изобретения. Специалисты в данной области поймут, что описанные химические реакции могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений, описанных в настоящем документе, и альтернативные способы получения соединений считаются включенными в объем настоящего изобретения. Например, синтез неиллюстративных соединений может быть успешно осуществлен путем модификаций, очевидных для специалистов в данной области, например, путем соответствующей защиты мешающих групп, с использованием других подходящих реагентов, известных в данной области, кроме описанных, и/или путем выполнения рутинных модификаций в реакционных условиях. Альтернативно, другие реакции, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, будут признаны применяемыми для получения других соединений, описанных в настоящем документе.

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

Реакции, изложенные ниже, проводили, как правило, под положительным давлением азота или ар-

гона или с помощью осушительной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы, как правило, оснащали резиновыми перегородками для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклянную емкость сушили в сушильном шкафу и/или сушили при нагревании. Колонковую хроматографию проводили на системе Biotage (Производитель: Duax Corporation), имеющей силикагелевую колонку, или на силикагелевом картридже SepPak (Waters) (если не указано иное). Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали на приборе Varian, работающем на частоте 400 МГц. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР были получены в виде растворов  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  (приведенные в м.ч.), используя тетраметилсилан (0,00 м.ч.) или остаточный растворитель ( $\text{CDCl}_3$ : 7,26 м.ч.;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 м.ч.;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 м.ч.;  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 2,50 м.ч.;  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 2,05 м.ч.;  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 7,16 м.ч.;  $\text{CD}_3\text{CN}$ : 1,94 м.ч.) как эталонный стандарт. Когда сообщается о мультиплетности пиков, используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ш (широкий), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы взаимодействия, если они отмечены, предоставляются в Герцах (Гц).

Биологический пример 1. Ферментативный анализ SHP2.

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

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

где

$\overline{X}_{\max}$  - среднее значение неингибированных контролей;

$\overline{X}_{\min}$  - среднее значение фона.

Четырехпараметрическая логистическая модель соответствовала данным POC для каждого соединения. С учетом этого значения  $\text{IC}_{50}$  оценивали и определяли как концентрацию соединения, при которой кривая пересекает 50 POC. Табл. 1 включает репрезентативные данные для примеров, раскрытых в настоящем документе. Сообщенные  $\text{IC}_{50}$  в табл. 1 могут быть получены из одного анализа или представлять собой среднее значение нескольких анализов. Примеры 1-14 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют  $\text{IC}_{50}$  менее 10 мкМ. Примеры 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13 и 14 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено, имеют  $\text{IC}_{50}$  менее 500 мкМ. Примеры 1-14 исследовали в вышеупомянутом анализе и, как было установлено,  $\text{IC}_{50}$  имеют 1 мкМ или менее. Табл. 1 включает примеры, исследованные в вышеупомянутом анализе.

Таблица 1

Пример #	Биологический Пример 1 IC <sub>50</sub> (нМ)
Пример 1	59
Пример 2	76
Пример 3	626
Пример 4	114
Пример 5	28
Пример 6	28
Пример 7	17
Пример 8	69
Пример 9	358
Пример 10	551
Пример 11	210
Пример 12	174
Пример 13	141
Пример 14	53
Пример 15	7954
Пример 16	175
Пример 17	25
Пример 18	15
Пример 19	44
Пример 20	125
Пример 21	11127
Пример 22	32
Пример 23	35
Пример 24	47
Пример 25	26
Пример 26	49



Пример 27	17
Пример 28	879
Пример 29	96
Пример 30	22
Пример 31	23
Пример 32	5
Пример 33	98
Пример 34	79
Пример 35	26
Пример 36	110
Пример 37	11
Пример 38	13
Пример 39	78
Пример 40	8
Пример 41	79
Пример 42	209
Пример 43	142
Пример 44	37
Пример 45	14
Пример 46	91
Пример 47	38
Пример 48	30
Пример 49	157
Пример 50	44
Пример 51	93
Пример 52	27
Пример 53	46
Пример 54	62
Пример 55	116

Пример 56	1366
Пример 57	643
Пример 58	39
Пример 59	118
Пример 60	109
Пример 61	87
Пример 62	39
Пример 63	254
Пример 64	41
Пример 65	64
Пример 66	96
Пример 67	20
Пример 68	33
Пример 69	19
Пример 70	36
Пример 71	55
Пример 72	16399
Пример 73	32
Пример 74	110
Пример 75	1748
Пример 76	41
Пример 77	74
Пример 78	14978
Пример 79	84
Пример 80	429
Пример 81	4
Пример 82	205
Пример 83	46
Пример 84	24

#### Биологический пример 2.

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

Ингибирование фосфорилирования ERK1/2 (Thr202/Tyr204) определяли с помощью следующего клеточного анализа, включающего инкубирование клеток с соединением в течение 1 ч и количественной оценки сигнала pERK с использованием In-Cell Western на неподвижных клетках и нормализацией к сигналу GAPDH. Клетки KYSE520 были получены из DSMZ и росли в RPMI, дополненном 10% эмбриональной бычьей сывороткой, пенициллином/стрептомицином, 2 мМ L-аланил-L-глутаминдипептидом в 0,85% NaCl (GlutaMax™). Клетки высевали в 96-луночных планшетах в количестве 30 000 клеток/лунку и давали возможность прикрепиться в течение ночи при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Клетки обрабатывали соединениями, полученными как 10-точечные, 1:3 серии разбавления (диапазон: от 20 мкМ до 1 нМ) с конечной концентрацией ДМСО 0,5%. После 1 ч инкубирования клетки фиксировали в 3,7% формальдегиде в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко (dPBS) при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем клетки промывали dPBS и пермеабилizировали в 100% MeOH при комнатной температуре в течение 10 мин. После пермеабилзации клетки промывали в dPBS и инкубировали в буфере для блокирования LI-COR (LI-COR Biosciences, Cat#927-40000) в течение 1 ч или более. Затем планшеты инкубировали с антителом, специфичным для MEK-зависимых сайтов фосфорилирования MEK-ERK1/2, треонином 202 и тирозином 204 (Cell Signaling Technologies; Cat# 9101), по ходу транскрипции SHP2 в пути трансдукции сигнала MAP Millipore; Cat # MAB374). Антитело pErk1/2 (Thr202/Tyr204) разбавляли в буфере для блокировки LI-COR, содержащего 0,05% полисорбата-20 (Tween-20) при 1:250; GAPDH разбавляли при 1:2500. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывки PBS/0,05% Tween-20, клетки инкубировали с флуоресцентно мечеными вторичными антителами (анти-кроличье-Alexa

Flour680, Invitrogen Cat#A21109; анти-мышьец-IRDye800CW, Li-cog Bio0 разбавлении 1:1000) в течение 1 ч. Затем клетки промывали, как указано выше, и анализировали по флуоресценции как на длинах волн 680 нм, так и на 800 нм, используя систему инфракрасного изображения Aerius Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Model 9250). Сигнал фосфорилированного Erk1/2 (Thr202/Тyr204) нормализовался к сигналу GAPDH для каждой лунки. Значения IC<sub>50</sub> были рассчитаны на основе нормализованных значений с использованием 4-параметрического подбора в программном обеспечении BioAssay. Табл. 2 включает репрезентативные данные для примеров, раскрытых в настоящем документе. Сообщенные IC<sub>50</sub> в табл. 2 могут быть получены из одного анализа или представлять собой среднее значение нескольких анализов.

Табл. 2 включает избранные примеры, исследованные в вышеупомянутом анализе.

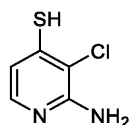
Таблица 2

Пример #	Биологический Пример 2 IC <sub>50</sub> (нМ)
Пример 1	55
Пример 2	2776
Пример 3	1292
Пример 4	519
Пример 5	337
Пример 6	2
Пример 7	89
Пример 8	48
Пример 9	699
Пример 10	687
Пример 11	1971
Пример 12	1112
Пример 13	1032
Пример 14	61
Пример 15	--
Пример 16	49
Пример 17	9
Пример 18	8
Пример 19	208
Пример 20	206
Пример 21	--
Пример 22	17
Пример 23	12
Пример 24	5
Пример 25	2
Пример 26	120
Пример 27	11
Пример 28	1144
Пример 29	206

Пример 30		2
Пример 31		424
Пример 32		14
Пример 33		366
Пример 34		9
Пример 35		9
Пример 36		17
Пример 37		31
Пример 38		41
Пример 39		11
Пример 40		--
Пример 41		19
Пример 42		813
Пример 43		509
Пример 44		4
Пример 45		2
Пример 46		430
Пример 47		56
Пример 48		5
Пример 49		126
Пример 50		6
Пример 51		78
Пример 52		2
Пример 53		4
Пример 54		7
Пример 55		23
Пример 56		--
Пример 57		139
Пример 58		1
Пример 59		170
Пример 60		528
Пример 61		6
Пример 62		6
Пример 63		665
Пример 64		286
Пример 65		81
Пример 66		7
Пример 67		51
Пример 68		--
Пример 69		170
Пример 70		9
Пример 71		152
Пример 72		--
Пример 73		6
Пример 74		1

Пример 75		100
Пример 76		4
Пример 77		92
Пример 78		--
Пример 79		697
Пример 80		2992
Пример 81		8
Пример 82		541
Пример 83		3
Пример 84		2

Пример промежуточного соединения А.

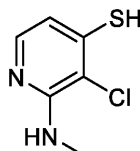


2-Амино-3-хлорпиридин-4-тиол.

Стадия А. 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексилловый сложный эфир (2,3 мл, 22 ммоль) и основу Хунига (6,9 мл, 39 ммоль) добавляли к смеси из 3-хлор-4-йодпиридин-2-амина (5,0 г, 20 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,22 г, 0,98 ммоль) и xantphos (1,1 г, 2,0 ммоль) в диоксане (65 мл, 20 ммоль) в атмосфере газообразного Ag. Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли в этилацетате (EtOAc) и фильтровали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали с получением метил 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноата (4,3 г, 17 ммоль, выход 88%).

Стадия В. NaOEt (7,1 мл, 19 ммоль) добавляли к метил 3-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пропаноату (4,3 г, 17 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (87 мл, 17 ммоль) и перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан ("ДХМ") (20 мл) и перемешивали данную смесь в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали и твердое вещество растирали с ДХМ, фильтровали и сушили. Твердые вещества переносили в воду (мелкодисперсная суспензия) и добавляли 1н. HCl для доведения pH примерно до 6. Твердые вещества фильтровали и промывали водой с получением 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиола (1,4 г, 9,0 ммоль, 52% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,4 (ш, 1H), 7,06 (д, 1H, J= 6,8 Гц), 6,70 (ш, 2H), 6,65 (д, 1H, J=7,0 Гц); m/z (esi/APCI) M+1 = 161,0.

Пример промежуточного соединения В.



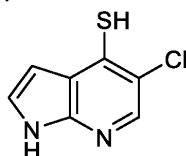
3-Хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол.

Стадия А. 3-Хлор-2-фтор-4-йодпиридин (8,0 г, 31,1 ммоль) и метанамин (42,7 мл, 85,5 ммоль) загружали в ДМСО (20 мл) и нагревали до 70°C в течение 30 мин. Добавляли воду и твердые вещества фильтровали с получением сырого продукта. Вещество чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ с 2% NH<sub>4</sub>OH) с получением 3-хлор-4-йод-N-метилпиридин-2-амина (6,34 г, 23,6 ммоль, 76% выход).

Стадия В. 3-Хлор-4-йод-N-метилпиридин-2-амин (1 г, 3,7 ммоль) разбавляли диоксаном (5 мл), с последующим добавлением PсЮAcг (41,8 мг, 0,19 ммоль), xantphos (215,5 мг, 0,37 ммоль) и метил 3-меркаптопропаноата (453,8 мкл, 4,10 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и добавляли DIEA (1301 мкл, 7,50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2,3 ч. Реакционную смесь давали остыть, разбавляли этилацетатом и фильтровали через Celite®, промывая этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением метил 3-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (905 мг, 3,471 ммоль, 93% выход).

Метил 3-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (905 мг, 3,47 ммоль) разбавляли ТГФ (15 мл), с последующим добавлением натрия этоксида (1425 мкл, 3,82 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с ДХМ. Материал разбавляли водой, и pH регулировали примерно до 6. Смесь фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиола (400 мг, 2,29 ммоль, 66,0% выход), m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 175,0.

Пример промежуточного соединения С.

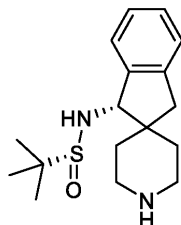


5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиол.

Стадия А. 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексильный сложный эфир (0,12 мл, 1,1 ммоль) и основу Хунига (0,34 мл, 1,9 ммоль) добавляли к смеси из 5-хлор-4-йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,270 г, 0,97 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,011 г, 0,048 ммоль) и xantphos (0,056 г, 0,097 ммоль) в диоксане (3,2 мл, 0,97 ммоль) в атмосфере газообразного Ar. Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали и затем чистили на силикагеле, элюируя 10-100% EtOAc/гексанами с получением метил 3-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,225 г, 0,83 ммоль, выход 85%).

Стадия В. NaOEt (0,34 мл, 0,91 ммоль) добавляли к метил 3-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,225 г, 0,83 ммоль) в тетрагидрофуране ("ТГФ") (4,146 мл, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли ДХМ (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали и затем чистили на силикагеле, элюируя 0-20% MeOH/ДХМ (2% NH<sub>4</sub>OH) с получением 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-тиола (0,080 г, 0,43) ммоль, выход 52%). m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 185,0.

Пример промежуточного соединения D.



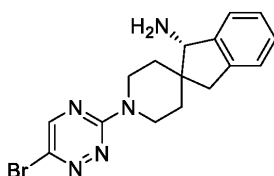
(*R*)-*N*-((*S*)-1,3-Дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Стадия А. трет-Бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (25 г, 83 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (30 г, 249 ммоль) и Ti(OEt)<sub>4</sub> (122 мл, 580 ммоль) нагревали до 90°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc с последующим добавлением воды. Твердые вещества отфильтровывали и разделяли слои. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением в результате остатка, который чистили с использованием силикагеля (0-40% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил (*R,E*)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (16 г, 39 ммоль, 47% выход).

Стадия В. трет-Бутил (*R,E*)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (6,5 г, 16 ммоль) загружали в ТГФ (10 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли боргидрид лития (14 мл, 28 ммоль), и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Экстракты объединяли и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ с 2% NH<sub>4</sub>OH) с получением трет-бутил (*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3,2 г, 8 ммоль, 50% выход).

Стадия С. трет-Бутил (*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (3,1 г, 7,6 ммоль) загружали в ДХМ (50 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (ТФО) (7 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный в результате остаток переносили в насыщенный бикарбонат. Смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,8 г, 5,9 ммоль, выход 78%).

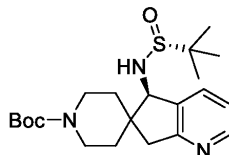
Пример промежуточного соединения E.



(*S*)-1'-((6-Бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)амин (*S*)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорид (1,00 г, 3,63 ммоль) суспендировали в ди-

оксане (15 мл) и триэтиламин (1,84 г, 18,2 ммоль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли 3,6-дибром-1,2,4-триазин (0,868 г, 3,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали с получением остатка. Остаток чистили с использованием 40 г силикагелевой колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ смесь 2-20%), с получением (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (1,19 г, 3,30 ммоль, 90,9% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 400,2$ .

Пример промежуточного соединения F.



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

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

Стадия В. трет-Бутил 4-((2-хлорпиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,06 г, 3,11 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл), и периодинан Десса-Мартина (DMP) (2,64 г, 6,22 ммоль) добавляли к раствору. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и ее гасили 10% раствором натрия бисульфита. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили и упаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой флэш-хроматографии (EtOAc/гексанами 10-100%), получая трет-бутил 4-(2-хлорникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,31 г, 0,92 ммоль, 29% выход) в виде растительного масла.

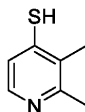
Стадия С. трет-Бутил 4-(2-хлорникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (8,13 г, 24,0 ммоль) растворяли в мезитиле (70 мл) в толстостенной пробирке. Трициклогексилфосфония тетрафторборат (0,884 г, 2,40 ммоль), диацетоксы палладия (0,269 г, 1,20 ммоль), пиалевую кислоту (0,735 г, 7,20 ммоль) и цезия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

Стадия D. трет-Бутил 5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,23 г, 7,37 ммоль) суспендировали в тетраэтоксититане (6,98 мл, 51,62 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,68 г, 22,12 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc (250 мл) с последующим добавлением насыщенного солевого раствора (200 мл). Смесь перемешивали интенсивно в течение 10 мин и фильтровали для удаления осадка. EtOAc слой отделяли и промывали дважды насыщенным солевым раствором, сушили и упаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием 120 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексанами 10-100%). Сбор второго пика элюирования давал трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (2,8 г, 6,90 ммоль, 94% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 406,2$ . Стадия E: трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,15 г, 0,37 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) в емкости. Раствор охлаждали до -78°C, и LiBH<sub>4</sub> (0,28 мл, 0,55 ммоль) 2M в ТГФ добавляли одной порцией. Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали медленно до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl с последующим экстрагированием EtOAc (3×10 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым насыщенным раствором, сушили и упаривали. Полученный в результате остаток чистили с использованием хроматографической колонки с использованием 24 г силикагелевой колонки (EtOAc/гексанами 10-80%) с получением трет-бутил (R)-5-(((R)-

трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (30 мг, 0,27 ммоль, 24% выход) в виде твердого вещества как минорный продукт, и другой диастереомер как основной продукт трет-бутил (R)-5-((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (51 мг, 0,27 ммоль, выход 35%). m/z (esi/APCI) M+1 = 408,2.

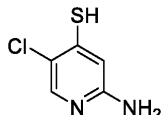
Пример промежуточного соединения G.



2,3-Диметилпиридин-4-тиол.

2,3-Диметилпиридин-4-тиол получали в соответствии с примером промежуточного соединения A, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на 4-бром-2,3-диметилпиридин на стадии A. m/z (esi/APCI) M+1=140,1.

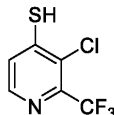
Пример промежуточного соединения H.



2-Амино-5-хлорпиридин-4-тиол.

2-Амино-5-хлорпиридин-4-тиол получали в соответствии с примером промежуточного соединения A, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на 4-бром-5-хлорпиридин-2-амин на Стадии A. m/z (esi/APCI) M+1=161,1.

Пример промежуточного соединения I.



3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-тиол.

3-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-тиол получали в соответствии с примером промежуточного соединения A, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на 3-хлор-4-йод-2-(трифторметил)пиридин на стадии A. m/z (esi/APCI) M+1 = 214,0.

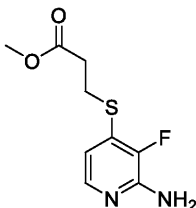
Пример промежуточного соединения J.



2-Амино-3-бромпиридин-4-тиол.

2-Амино-3-бромпиридин-4-тиол получали в соответствии с примером промежуточного соединения A, заменяя 3-хлор-4-йодпиридин-2-амин на 3-бром-4-йодпиридин-2-амин на стадии A. m/z (esi/APCI) M+1 = 205,0.

Пример промежуточного соединения K.

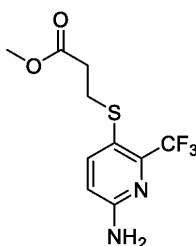


Метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноат.

2-Амино-3-фтор-4-йодпиридин (1,1 г, 4,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл, 4,4 ммоль). 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,26 г, 0,45 ммоль), и метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноат (0,95 г, 4,1 ммоль) добавляли к реакционному раствору. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,5 мл, 8,9 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Сырой материал загружали в 80 г силикагелевую колонку и чистили по градиенту 0-100% EtOAc:гексан с получением метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,95 г, выход 92%). m/z (esi/APCI) M+1 = 231,1.

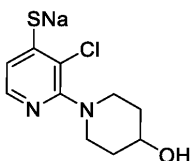
Пример промежуточного соединения L.





Метил 3-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пропаноат Метил 3-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)пропаноат получали в соответствии с примером промежуточного соединения К, заменяя 2-амино-3-фтор-4-йодпиридин на 5-бром-6-трифторметилпиридин-2-иламин на стадии А.  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=281$ .

Пример промежуточного соединения М.



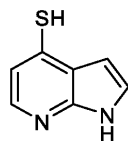
Натрий 3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-тиолат.

Стадия А. Раствор 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (2,0 г, 7,77 ммоль) и 4-гидроксипиперидина (1,18 г, 11,7 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали до 75°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и распределяли EtOAc/метил простым трет-бутиловым эфиром ("МТВЕ") (2/1). Твердое вещество, которое образовалось между слоями, отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пиперидин-4-ола (1,08 г, 70%).  $m/z$  (esi)  $M^+1=339,0$ .

Стадия В. В 20 мл емкости, 1-(3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол (0,50 г, 1,48 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), и затем емкость продували азотом. Добавляли 3-меркаптопропионовую кислоту метиловый стеклянный эфир (0,195 г, 1,62 ммоль) с последующим добавлением основы Хунига (0,514 мл, 2,95 ммоль). Через 5 мин добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,017 г, 0,074 ммоль) с последующим добавлением хантфос (0,086 г, 0,15 ммоль). Емкость накрывали, подвергали воздействию ультразвука и нагревали до 105°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Слой промывали EtOAc, и раствор выпаривали досуха с получением в виде жирного твердого вещества, которое принимали на следующую стадию без дополнительной очистки,  $m/z$  (esi)  $M^+1=331,0$ .

Стадия С. Метил 3-((3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)тио)пропаноат (0,58 г, 1,75 ммоль) растворяли в сухом диоксане (9 мл) и этанолат натрия (21% массы в EtOH, 2,4 мл, 2,1 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч и растворитель выпаривали досуха. Полученное в результате твердое вещество дважды растирали с МТВЕ (5 мл). Сырой материал сушили в вакууме с получением сырого натрия 3-хлор-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-4-тиолата (563 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки,  $m/z$  (esi)  $M^+1=245,0-247,0$ .

Пример промежуточного соединения N.



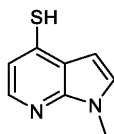
1H-Пироло[2,3-б]пиридин-4-тиол.

Стадия А. 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексильный сложный эфир (0,35 мл, 3,27 ммоль) и основу Хунига (1,035 мл, 5,94 ммоль) добавляли к смеси из 4-йод-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (0,73 г, 2,971 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,033 г, 0,15 ммоль) и хантфос (0,17 г, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (14,85 мл, 2,97 ммоль) в атмосфере газообразного аргона. Реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc (100 мл) и затем фильтровали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали, и полученный в результате сырой продукт чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 10 до 100% EtOAc в гексанах, с получением метил 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,69 г, 2,92 ммоль, 98% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=237,1$ .

Стадия В. NaOEt (1,14 мл, 3,07 ммоль) добавляли к метил 3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,69 г, 2,92 ммоль) в ТГФ (14,6 мл, 2,92 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли ДХМ (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали и твердое вещество растирали с ДХМ (25 мл), фильтровали и сушили на воздухе. Сырой продукт чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH

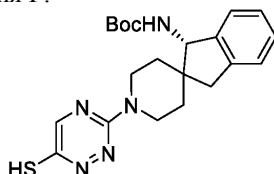
в ДХМ с добавлением 2%  $\text{NH}_4\text{OH}$  с получением 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-тиола натриевой соли (0,19 г, 1, 0,7 ммоль, 37% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=151,1$ .

Пример промежуточного соединения О.



1-Метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-тиол 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-тиол получали в соответствии с примером промежуточного соединения N, заменяя 4-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин на 4-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин на стадии А.  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 165,1$ .

Пример промежуточного соединения Р.



трет-Бутил (S)-1'-((6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамат.

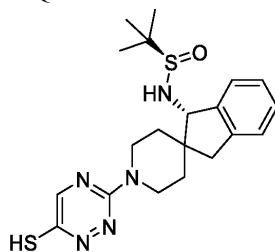
Стадия А. Раствор (S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорида (11,3 г, 41,0 ммоль) в диметилацетамиде ("DMA") (205 мл, 41,0 ммоль) продили аргоном в течение 15 мин перед добавлением N,N-диизопропилэтиламина ("DIEA") (28,7 мл, 164 ммоль). Данную смесь нагревали до 60°C в атмосфере азота и раствор 3,6-дибром-1,2,4-триазина (10,0 г, 41,9 ммоль) в DMA (10 мл) медленно добавляли в течение 45 мин с использованием капельной воронки. Смесь охлаждали, выливали на воду (1 л) и перемешивали в течение 30 мин. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (2×250 мл). Данный материал чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 1 до 10% MeOH в ДХМ с 1% модификатором  $\text{NH}_4\text{OH}$ , с получением (S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (9,0 г, 25,0 ммоль, 61% выход),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=361,2$ .

Стадия В. Смесь из (S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (3,0 г, 8,33 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбоната (5,45 г, 25,0 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,051 г, 0,42 ммоль) в дихлорэтано ("ДХЭ") (41,6 мл, 8,33 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Смесь добавляли в воду (250 мл) и ДХМ (100 мл). Двухфазную смесь разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым насыщенным раствором (150 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя 10-100% EtOAc в гексанах, с получением трет-бутил (S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,75 г, 1,63 ммоль, 20% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+2=460,1$ , 462,1.

Стадия С. 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексильный сложный эфир (0,10 мл, 0,91 ммоль) и основу Хунига (0,29 мл, 1,65 ммоль) добавляли к смеси из трет-бутил (S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,38 г, 0,83 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,0093 г, 0,041 ммоль) и хантphos (0,048 г, 0,083 ммоль) в диоксане (8,25 мл, 0,83 ммоль) в атмосфере газообразного аргона. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc (25 мл) и затем фильтровали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали, и полученный в результате сырой продукт чистили с использованием флеш хроматографии, элюировали градиентом от 10 до 100% EtOAc в гексанах с получением метил (S)-3-((3-((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)пропаноата (0,41 г, 0,83 ммоль, 100% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=500,2$ .

Стадия D. NaOEt (0,62 мл, 1,65 ммоль) добавляли к раствору метил (S)-3-((3-((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)пропаноата (0,41 г, 0,83 ммоль) в ТГФ (8,25 мл, 0,83 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH в EtOAc, с получением трет-бутил (S)-1'-((6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,19 г, 0,45 ммоль, 54% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1=414,2$ .

Пример промежуточного соединения Q.



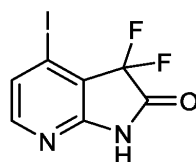
(R)-N-((S)-1'-((6-Меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Стадия А. Смесь из (R)-N-((S)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,41 г, 20,9 ммоль) и 3,6-дибром-1,2,4-триазин (5,00 г, 20,9 ммоль) в 1,4-диоксане (52,3 мл, 20,9 ммоль) продували аргоном в течение 15 мин. DIEA (4,39 мл, 25,1 ммоль) добавляли к смеси, затем смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (1 л) и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением (R)-N-((S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (9,5 г, 20,5 ммоль, 98% выход),  $m/z$  (ESI/APCI)  $M$ ,  $M+2 = 464,1, 466,1$ .

Стадия В. 3-Меркаптопропионовой кислоты 2-этилгексилловый сложный эфир (0,51 мл, 4,74 ммоль) и основу Хунига (1,50 мл, 8,61 ммоль) добавляли к смеси с (R)-N-((S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,0 г, 4,31 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (0,048 г, 0,22 ммоль) и хантphos (0,25 г, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (43,06 мл, 4,30 ммоль) в атмосфере газообразного аргона. Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, разбавляли в EtOAc (25 мл) и затем фильтровали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали, и полученный в результате сырой продукт чистили с использованием флеш хроматографии, элюировали градиентом от 10 до 100% EtOAc в гексанах, с получением метил 3-((3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)пропаноата (0,88 г, 1,74 ммоль, 40% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 504,2$ .

Стадия С. NaOEt (0,96 мл, 2,58 ммоль) добавляли к раствору метил 3-((3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)пропаноата (0,65 г, 1,29 ммоль) в ТГФ (12,9 мл, 1,29 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь разбавляли в EtOAc (100 мл) и отфильтровывали через диатомитовый кремнезем (Celite®). Фильтрат концентрировали и полученный сырой продукт чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH в EtOAc, с получением (R)-N-((S)-1'-((6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,34 г, 0,81 ммоль, 63 % выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 418,2$ .

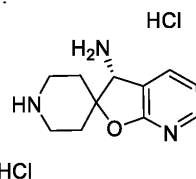
Пример промежуточного соединения R.



3,3-Дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-он.

35% водный раствор пероксида водорода (2,52 мл, 85,22 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-йодпиридина (2,50 г, 11,36 ммоль), этилбромдифторацетата (3,64 мл, 28,41 ммоль) и бис(циклопентадиенил)железа (0,22 г, 1,14 ммоль) в ДМСО (21,85 мл, 11,36 ммоль) при -5°C при перемешивании. Реакционную смесь медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и органические вещества экстрагировали из водной фазы EtOAc (3×50 мл). После объединения органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (3×50 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием флеш хроматографии с использованием градиента от 10 до 100% EtOAc в гексанах с получением 3,3-дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-она (0,93 г, 3,13 ммоль, выход 27%).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 296,9$ .

Пример промежуточного соединения S.



(R)-3Н-Спиро[фуоро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-3-амин дигидрохлорид.

Стадия А. 3-(1,3-Дитиан-2-ил)-2-фторпиридин (1 г, 4,64 ммоль) в ТГФ (4,64 мл) добавляли к перемешиваемому раствору LDA (4,06 мл, 8,13 ммоль) в ТГФ (4,64 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением по каплям 1-вос-4-пиперидона (0,97 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (4,64 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, давали нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 6 ч. Смесь выливали в насыщенные  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Продукт трижды экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, фильтровали через бумагу IPS, испаряли в вакууме, концентрировали, чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-100% ЕА/гексан) с получением трет-бутил диспиро[пиперидин-4,2'-фууро[2,3-б]пиридин-3',2''-[1,3]дитиан]-1-карбоксилата (993 мг, 2,52 ммоль, 54% выход). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos):  $m/z$  395,1 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

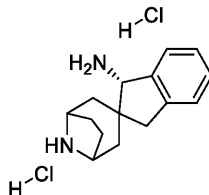
Стадия В. Пиридину пербромид (1,2 г, 3,78 ммоль) и тетрабутиламонию бромид (81,1 мг, 0,25 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил диспиро[пиперидин-4,2'-фууро[2,3-б]пиридин-3',2''-[1,3]дитиан]-1-карбоксилата (993 мг, 2,52 ммоль) и пиридина (0,2 мл, 2,52 ммоль) в смеси с ДХМ- $\text{H}_2\text{O}$  5:1 (16,8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч реакционную смесь выливали в воду и ДХМ. Слой ДХМ промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали через бумагу IPS, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-100% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил 3-оксо-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (735 мг, 1,93 ммоль, выход 77%). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos):  $m/z$  205,1 ( $\text{M}^+\text{H} - \text{Woc}$ ).

Стадия С. (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (608,8 мг, 5,02 ммоль) и тетраэтоксититан (2,5 мл, 11,72 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 3-оксо-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (637 мг, 1,67 ммоль) в ТГФ (8,4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $90^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали через бумагу IPS и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали с использованием 0-50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны в качестве элюента с получением трет-бутил (R,E)-3-((трет-бутилсульфинил)имино)-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (426 мг, 1,04 ммоль, выход 62%). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos):  $m/z$  408,2 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Стадия D. трет-Бутил (R,E)-3-((трет-бутилсульфинил)имино)-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (426 мг, 1,05 ммоль) растворяли в ТГФ (2,6 мл) и охлаждали раствор до  $-78^{\circ}\text{C}$ . 1М раствор  $\text{NH}_3$ -ТГФ (2,2 мл, 2,20 ммоль) добавляли к раствору с использованием шприца в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 дней. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили, упаривали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-20%  $\text{MeOH}$ /ДХМ) с получением трет-бутил (R)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (180 мг, 0,44 ммоль, 42% выход). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos)  $m/z$  410,2 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Стадия E. Смесь из трет-бутил (R)-3-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (1 мл) продували  $\text{N}_2$  и обрабатывали  $\text{HCl}$  в диоксане (0,25 мл, 0,98 ммоль) с использованием шприца при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали в вакууме с получением (R)-3Н-спиро[фууро[2,3-б]пиридин-2,4'-пиперидин]-3-амин дигидрохлорида (44 мг, 0,13 ммоль, 65% выход).

Пример промежуточного соединения Т.



(1'S)-1',3'-Дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-1'-амин дигидрохлорид.

Стадия А. Лития диизопропиламид, 2М раствор в ТГФ/н-гептан (2,78 мл, 5,57 ммоль) добавляли по каплям к раствору %-(трет-бутил) 3-метил(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3,8-дикарбоксилат (1 г, 3,71 ммоль) при  $-70^{\circ}\text{C}$  в ТГФ (9,28 мл). После перемешивания при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 90 мин медленно добавляли бензилбромид (0,57 мл, 4,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь осторожно гасили водным насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой отделяли, экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты фильтровали через бумагу IPS, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-50% этилацетат/гексаны) с получением %-(трет-бутил) 3-метил (1R,3r,5S)-3-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3,8-дикарбоксилата (1,1 г, 3,06 ммоль, 82% выход). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos):  $m/z$  260,1 ( $\text{M}^+\text{H} - \text{Woc}$ ).

Стадия В. Смесь из %-(трет-бутил) 3-метил (1R,3r,5S)-3-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3,8-дикарбоксилат (1 г, 2,78 ммоль) в полифосфорной кислоте (5,54 мл, 139 ммоль) перемешивали при  $120^{\circ}\text{C}$

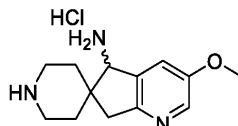
в течение 5 дней. Смесь разбавляли водой, регулировали pH до 10 NaOH. Добавляли Вос-ангидрид (0,97 мл, 4,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом, объединяли органические фазы и фильтровали через бумагу IPS и концентрировали и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0-50% этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил 1'-оксо-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (650 мг, 1,39 ммоль, 50% выход). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos): m/z 228,1 (M<sup>+</sup>H -Вос).

Стадия С. (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (721,8 мг, 5,95 ммоль) и тетраэтоксититан (2,9 мл, 13,90 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 1'-оксо-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (0,65 г, 1,98 ммоль) в ТГФ (9,9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным соевым раствором, фильтровали через бумагу IPS и концентрировали в вакууме. Материал хроматографировали (0-50% EtOAc/гексанами) с получением трет-бутил (Z)-1'-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (307 мг, 0,71 ммоль, выход 36%). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos): m/z 431,2 (M<sup>+</sup>H).

Стадия D. Натрия боргидрид (108 мг, 2,85 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (Z)-1'-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (307 мг, 0,71 ммоль) в ТГФ (0,79 мл) охлаждали до -70°C и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, при этом нагрев до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали через бумагу IPS и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил (1'S)-1'-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (274 мг, 0,63 ммоль, 89% выход). РХ/МС (ММ-ES+APCI, Pos): m/z 333,2 (M<sup>+</sup>H -Вос).

Стадия E. Смесь из трет-бутил (1'S)-1'-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-8-карбоксилата (274 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,2 мл) продували N<sub>2</sub> и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (0,79 мл, 3,17 ммоль) с использованием шприца при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь выпаривали в вакууме, остаток встряхивали в МТВЕ, твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением (1'S)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-1'-амина дигидрохлорида (144 мг, 0,48 ммоль, 76% выход). РХ/ТС (ММ-ES+APCI, Pos): m/z 229,2.

Пример промежуточного соединения U.



3-Метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амину гидрохлорид.

Стадия A. MeI (1,65 мл, 26,58 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлорпиридин-3-ола (5,0 г, 24,16 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,0 г, 36,25 ммоль) в ACN (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-10% EtOAc/гексан) с получением 3-бром-2-хлор-5-метоксипиридина (3,48 г, выход 65%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 223,9.

Стадия B. Изопропилмагния бромид (19,76 мл, 1,3 M в ТГФ, 25,68 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (3,89 г, 17,12 ммоль) в ТГФ (55 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 3-бром-2-хлор-5-метоксипиридин (5,68 г, 25,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 4-((2-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,157 г, выход 83%) в виде липкого твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 371,4.

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

Стадия D. Трициклогексилфосфония тетрафторборат (145 мг, 0,39 ммоль), палладия(II) ацетат (44 мг, 0,19 ммоль), пиалевую кислоту (121 мг, 1,18 ммоль), цезия карбонат (1,54 г, 4,72 ммоль) и трет-

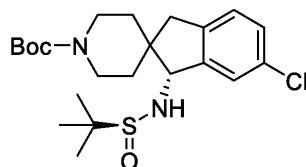
бутил 4-(2-хлор-5-метоксиникотиноил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,45 г, 3,94 ммоль) в мезитиле (20 мл) добавляли к высушенной пламенем герметизированной пробирки в атмосфере аргона. Смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин и нагревали при 140°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой Celite® и промывали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-10% EtOAc/гексан), получая трет-бутил 3-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,84 г, выход 64%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 333,2.

Стадия Е. (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (629 мг, 5,19 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-метокси-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (575 мг, 1,73 ммоль) в титане(IV) этоксиде (2,2 мл, 10,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь давали остыть до комнатной температуры и реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Органическую фазу концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (40-50% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в виде полутвердого вещества (0,64 г, выход 84%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1=437,2.

Стадия F. Натрия боргидрид (256 мг, 6,77 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (590 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь давали нагреться до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl медленно добавляли, чтобы погасить реакционную смесь. Выпаривали MeOH и реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-4% MeOH/ДХМ), получая трет-бутил 5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,58 г, выход 97%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 437,9.

Стадия G. Диоксан-HCl (4M; 12 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (12 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и сырой материал растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиперидин-6,4'-пиперидин]-5-амин гидрохлорида (418 мг, 99% выход) в виде твердого вещества. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 234,3.

Пример промежуточного соединения V.



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

Стадия А. NaH (60% в минеральном масле) (1,45 г, 36,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (2,0 г, 12,05 ммоль) в диметилформамиде (ДМФ) (40 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0-5°C. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид (3,06 г, 13,25 ммоль) добавляли порциями и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который чистили с использованием силикагеля (EtOAc/гексан) раствор с получением 1'-бензил-6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,55 г, 40% выход) в виде масла, m/z (esi) M<sup>+</sup>1: 325,9.

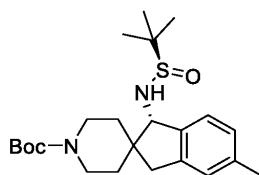
Стадия В. 1-Хлорэтилхлорформат (1,55 мл, 14,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,55 г, 4,78 ммоль) в ДХЭ (24 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и MeOH (24 мл) добавляли и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. MeOH испаряли досуха с получением 6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,13 г, неочищенный продукт) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1: 236,2.

Стадия С. Триэтиламин (2,66 мл, 19,16 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,13 г, 4,79 ммоль) в ДХМ (20 мл), с последующим добав-

лением вос-ангидрида (1,65 мл, 7,19 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 81%, выход за 2 стадии) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1$ : 336,3.

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

Пример промежуточного соединения W.



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

Стадия A. NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,97 г, 82,19 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 5-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (4,0 г, 27,39 ммоль) в ДМФ (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид (8,09 г, 30,13 ммоль) добавляли порциями к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органические части объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (25% EtOAc/гексан) с получением 1'-бензил-5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (4,0 г, выход 48%) в виде липкого твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1$  = 305,6.

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

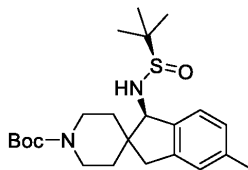
Стадия C. Триэтиламин (9,07 мл, 65,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (3,5 г, 16,27 ммоль) в ДХМ (35 мл) при 0°C. Вос-ангидрид (5,61 мл, 24,42 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную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

Стадия D. трет-бутил 5-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,9 мг, 6,03 ммоль) и (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,19 г, 18,09 ммоль) добавляли нагретый (100°C) титана (IV) этоксид (4,12 г, 18,09 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 19 часов. Реакционную смесь выливали в EtOAc и насыщенный солевой раствор и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и жидкую часть отделяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,25 г, выход 49%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1$  = 418,9.

Стадия E. Натрия боргидрид (470 мг, 12,42 ммоль) добавляли к раствору при 0°C трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидро-спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 3,10 ммоль) в MeOH (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (310 мг, выход 24%) ( $m/z$  (esi)  $M^+ = 419,3$ ).

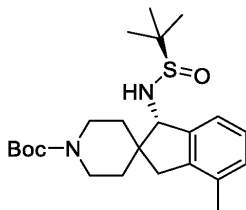
Пример промежуточного соединения X.



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

трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с примером промежуточного соединения W, собирая второй пик на стадии E. ( $m/z$  (esi)  $M^+ = 419,3$ ).

Пример промежуточного соединения Y.



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

Стадия А. NaN (60%, 0,98 г, 15,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (2 г, 13,69 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Добавляли N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлоридную соль и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водным насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием комби-флеш колонки (элюировали 25% этилацетатом в гексане) с получением 1'-бензил-4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (1,5 г, 39%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+ = 305,8$ .

Стадия В. 1-Хлорэтилхлорформат (1,59 мл, 14,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (1,5 г, 4,91 ммоль) в ДХЭ (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Летучие вещества концентрировали при пониженном давлении с получением сырого масла. Добавляли метанол и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки,  $m/z$  (esi)  $M^+ = 215,7$ .

Стадия С. Триэтиламин ("ТЕА") (3,23 мл, 23,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-метилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (1 г, неочищенный продукт) в ДХМ (15 мл), с последующим добавлением вос-ангидрида (2,13 мл, 9,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который чистили с использованием комби-флеш колонки (элюировали при 10-15% этилацетате в гексане) с получением трет-бутил 4-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,5 г, 66%, 2 стадии) в виде жидкости.

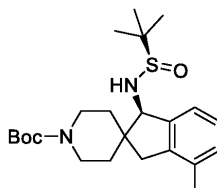
Стадия D. Ti(OEt)<sub>4</sub> (8,77 мл, 41,84 ммоль) добавляли к трет-бутил 4-метил-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1 г, 3,17 ммоль) и нагревали до 90 °С. Добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,1 г, 9,51 ммоль) и нагревание продолжали при 90 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл) и добавляли водный насыщенный солевой раствор (50 мл). Осадочное твердое вещество фильтровали, и фильтрат промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который чистили с использованием комби-флеш колонки (элюировали 20% этилацетатом в гексане) с получением трет-бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (800 мг, 60%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+ = 418,8$ .

Стадия E. Натрия боргидрид (600 мг, 15,76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 2,62 ммоль) в метаноле (60 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные ор-



ганические части промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием комби-флеш колонки (элюировали 25% этилацетатом в гексане) с получением трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (440 мг, 40%) ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 421,4$ ) в виде твердого вещества.

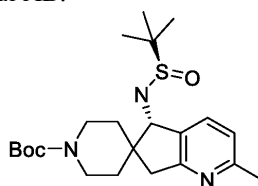
Пример промежуточного соединения Z.



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

трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат, получали в соответствии с примером промежуточного соединения Y, собирая второй пик.  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 421,4$ .

Пример промежуточного соединения АВ.



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

Стадия А. Смесь из циклопентан-1,3-диона (20,0 г, 204,08 ммоль), бут-3-ен-2-она (26,78 мл, 306,12 ммоль), молекулярных сит 4Å (100 г) и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (31,42 г, 408,16 ммоль) в толуоле (800 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (50%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением 2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-она (6,0 г, 20% выход) в виде жидкости,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 148,3$ .

Стадия В.  $\text{NaNH}$  (60 мас.% в парафине) (4,0 г, 102,04 ммоль) к перемешиваемому раствору 2-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-она (5,0 г, 34,01 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид (7,31 г, 27,21 ммоль) добавляли порциями при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали, и чистили сырой материал с использованием силикагеля (0-15%  $\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 1'-бензил-2-метилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7Н)-она (1,2 г, 11% выход) в виде жидкости,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 306,9$ .

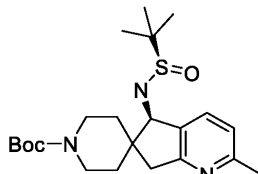
Стадия С. Аммония формиат (247,14 мг, 3,92 ммоль) и Pd/C (200 мг) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-2-метилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7Н)-она (400,0 мг, 1,31 ммоль) в этаноле (15 мл) и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч и концентрировали с получением 2-метилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7Н)-она, который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 217,2$ . Стадия D: Триэтиламин (0,72 мл, 5,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метилспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5(7Н)-она (280,0 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C, с последующим добавлением Вос-ангидрида (0,45 мл, 1,94 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением трет-бутил 2-метил-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[й]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (200 мг, 48% выход, за 2 стадии) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 317,2$ .

Стадия Е. трет-Бутил 2-метил-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (400 мг, 1,26 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (460,21 мг, 3,80 ммоль) добавляли к титану (IV) этоксида (866,20 мг, 3,79 ммоль) при 90°C и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат и насыщенный солевой раствор. После перемешивания в течение 15 мин, твердое вещество осадка отфильтровывали, и жидкую часть отделяли. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с получением трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (410 мг, 77% выход) в виде клейкой жидкости,  $m/z$

(esi)  $M^+1 = 420,2$ .

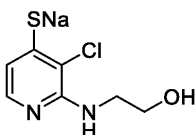
Стадия F.  $\text{NaBH}_4$  (185 мг, 4,89 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (410 мг, 0,98 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH-ДХМ) и затем с использованием препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IG (21,0×250 мм), 5 мкм н-гексан/EtOH/изопропиламин 80/20/0,1, 21,0 мл/мин, 20 мин, 276 нм, MeOH) с получением трет-бутил (S)-5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (40 мг, выход 10%).  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 422,4$ .

Пример промежуточного соединения AC.



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

Пример промежуточного соединения AD.



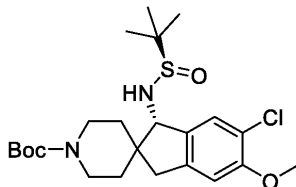
Натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолат.

Стадия A. 2-Аминоэтан-1-ол (0,47 мл, 7,78 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (1,0 г, 3,89 ммоль) в ДМСО (5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (40% EtOAc-гексан) с получением 2-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)этан-1-ола (820 мг, 70% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 298,8$ .

Стадия B. DIEA (0,6 мл, 3,35 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)этан-1-ола (500 мг, 1,67 ммоль) и метил 3-меркаптопропаноата (0,2 мл, 1,84 ммоль) в диоксане (5 мл) и дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли xantphos (48 мг, 0,08 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (23 мг, 0,10 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 10 мин. Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане в герметизированной пробирке при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали и сырой материал чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (60% EtOAc/гексан) с получением метил 3-((3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (460 мг, 94% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 290,9$ .

Стадия C.  $\text{NaOEt}$  (21% по массе в EtOH; 1,5 мл, 2,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 3-((3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (500 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растирали с ДХМ. Твердый осадок фильтровали с получением натрия 3-хлор-2-((2-гидроксиэтил)амино)пиридин-4-тиолата (350 мг, выход 90%) в виде твердого вещества  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 205,1$ .

Пример промежуточного соединения AE.



трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

Стадия A.  $\text{AlCl}_3$  (10,3 г, 77,14 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-хлор-2-метоксибензола (10 г, 70,13 ммоль) и 3-хлорпропаноилхлорида (7,4 мл, 77,14 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0°C. После 30 мин серную кислоту (240 мл) медленно выливали в реакционную смесь. ДХМ удаляли с использованием ро-

торного испарителя при пониженном давлении, и вязкий остаток перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до 20°C, вязкую реакционную смесь выливали осторожно на лед (500 мл) и давали постоять в течение ночи. Смесь фильтровали и лепешку сырого продукта промывали водой (100 мл). Сырой продукт растворяли в 5% метаноле в ДХМ (200 мл), разбавляли водой (100 мл), экстрагировали 5% MeOH в ДХМ (100 мл) и тщательно промывали насыщенным соевым раствором (100 мл). Органическую часть сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и чистили с использованием хроматографии на силикагеле (100-200) флеш хроматографии (элюент: 20% этилацетат в гексане) с получением 6-хлор-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (4,5 г, 32%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 197,0.

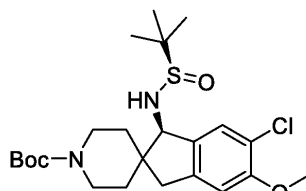
Стадия В. NaN (2,7 г, 68,65 ммоль) добавляли порциями к раствору 6-хлор-5-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (4,5 г, 22,88 ммоль) в ДМФ (40 мл) при 0°C до 5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре. Бензилбис(2-хлорэтил)амин (6,76 г, 25,17 ммоль) затем добавляли порциями к раствору и смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×250 мл) и тщательно промывали холодной водой (400 мл). Объединенную органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой флеш хроматографии (элюент: 40% этилацетат в гексане) с получением 1'-бензил-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-она (2,2 г, 27%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 356,0.

Стадия С. 1-Хлоретилхлорформат (2,72 мл, 24,78 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-она (2,2 г, 6,19 ммоль) в ДХЭ (40 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч при 80°C. Затем ДХЭ испаряли, и метанол (40 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч при 65°C. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-она в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (неочищенный продукт в количестве: 1,7 г), m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 266,3.

Стадия D. ТЕА (1,78 мл, 12,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-она (1,7 г, 6,41 ммоль) в ДХМ (20 мл) до тех пор, пока pH реакционной смеси не было основным. Вос-ангидрид (2,21 мл, 9,62 ммоль) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой флеш хроматографии (элюент: 40% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 6-хлор-5-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 55%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 366,0. Стадия E: Титана этоксид (9,85 мл, 47,01 ммоль) добавляли к трет-бутил 6-хлор-5-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 3,56 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 5 мин, с последующим добавлением (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,3 г, 10,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакцию гасили водой (30 мл) и разбавляли этилацетатом (90 мл). Твердый остаток фильтровали и органическую часть отделяли. Объединенную экстрагированную органическую часть промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением сырой массы, которую чистили с использованием силикагелевой флеш хроматографии (элюент: 40% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил (1Z)-6-хлор-5-метокси-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата в виде твердого вещества (800 мг, 48%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 469,3.

Стадия F. NaBH<sub>4</sub> (388 мг, 10,28 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил (1Z)-6-хлор-5-метокси-1-{{(S)-2-метилпропан-2-сульфинил}имино}-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (800 мг, 1,7 ммоль) в MeOH (9 мл) и ТГФ (18 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органическую часть сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и передавали на очистку препаративной ВЭЖХ. Сбор первого пика элюирования давал трет-бутил (1S)-6-хлор-5-метокси-1-{{(R)-2-метилпропан-2-сульфинил}амино}-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (60,3 мг, 7,51%). (m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 471,5).

Пример промежуточного соединения AF.

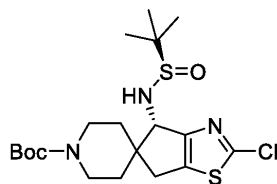


трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (37,8 мг, 4,7%) получали в соответствии с примером промежуточного

соединения АЕ, собирая второй пик элюирования на стадии F. ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 471,5$ ).

Пример промежуточного соединения АГ.



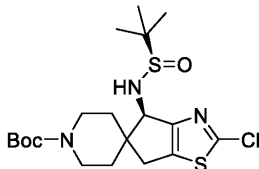
трет-Бутил(S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат Стадия А: *n*-BuLi (2M в гексане) (7,5 мл, 14,37 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламина (DIPA) (2,19 мл, 15,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. 1-(трет-бутил) 4-этил пиперидин-1,4-дикарбоксилат (3,09 г, 11,97 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали при такой температуре в течение 1 ч. 2-хлор-5-(хлорметил)тиазол (2,0 г, 11,97 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение дополнительного часа при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, и неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-30% EtOAc/гексан) с получением 1-(трет-бутил) 4-этил 4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,0 г, выход 21%) в виде жидкости,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 389,4$ .

Стадия В. *n*-BuLi (19,62 мл, 2M в гексане) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору DIPA (5,78 мл, 41,23 ммоль) в ТГФ (75 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Раствор 1-(трет-бутил) 4-этил 4-((2-хлортиазол-5-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (10 г, 25,77 ммоль) в ТГФ (75 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором (30 мл) и органический слой экстрагировали EtOAc. Органический слой выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-40% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 2-хлор-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (3,3 г, выход 37%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 343,3$ .

Стадия С. Титана (IV) этоксид (4,32 мл, 20,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 2-хлор-4-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,4 г, 4,09 ммоль) и (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,48 г, 12,28 ммоль) и перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до трет-бутил (R,Z)-4-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, выход 60%) в виде клейкой жидкости,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 445,8$ .

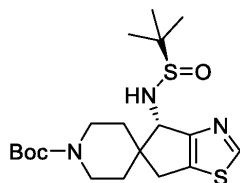
Стадия D. Натрия боргидрид (0,14 г, 3,70 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,Z)-4-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 2,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) при  $-50^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и концентрировали досуха. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, чистившего с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-1% MeOH/ДХМ). Сбор первого пика элюирования давал трет-бутил (S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (400 мг, выход 36%) ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 448,4$ ).

Пример промежуточного соединения АН.



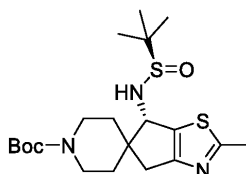
трет-Бутил (R)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат трет-бутил (R)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (30 мг, выход 3%) получали в соответствии с Примером промежуточного соединения АГ, собирая второй пик элюирования на стадии D ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 448,3$ ).

Пример промежуточного соединения АI.



трет-Бутил (S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат ТЕА (0,31 мл, 2,23 ммоль) и Pd/C (500 мг) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль) в EtOH (20 мл) и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (100 фунтов на квадратный дюйм). Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали MeOH (50 мл). Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и сырой материал чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-4% MeOH-ДХМ) с получением трет-бутил (S)-4-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (220 мг, 47% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 419,4.

Пример промежуточного соединения AJ.



трет-Бутил (S)-6-метил-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

Стадия А. Натрия боргидрид (6,91 г, 182,63 ммоль) добавляли порциями к раствору этил 2-хлортиазол-4-карбоксилата (10 г, 52,18 ммоль) в этаноле (150 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и EtOH удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырой массы, которую чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5-20% EtOAc/гексан) с получением (2-хлортиазол-4-ил)метанола (5,28 г, 68% выход) в виде жидкости, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 150,1.

Стадия В. Et<sub>3</sub>N (36,5 мл, 267,38 ммоль) добавляли к раствору (2-хлортиазол-4-ил)метанола (10 г, 66,85 ммоль) в ДХМ (500 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере Ar. Метансульфонилхлорид (7,8 мл, 100,27 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и отделяли органическую часть. Органическую часть промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлортиазол-4-ил)метил метансульфоната (13,7 г, 90%, неочищенный продукт), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 228,0.

Стадия С. Раствор DIPA (4 мл, 28,55 ммоль) в ТГФ (12 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. К нему медленно добавляли n-BuLi (2М в гексане) (13,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор LDA снова охлаждали до -78°C, и к нему медленно добавляли 1-трет-бутил 4-этил пиперидин-1,4-дикарбоксилат (6,215 г, 24,16 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Затем добавляли раствор (2-хлортиазол-4-ил)метил метансульфоната (5 г, 21,96 ммоль) в ТГФ (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5-15% EtOAc/гексан) с получением 1-(трет-бутил)4-этил 4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,56 г, выход 30%) в виде жидкости, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 388,9.

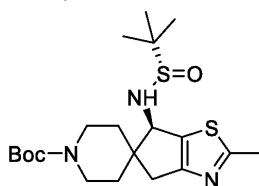
Стадия Д. Раствор DIPA (4,7 мл, 33,43 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере Ar, с последующим добавлением n-BuLi (2М в гексане) (16,1 мл) в течение 25 мин. Смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C и затем при комнатной температуре в течение 10 мин. Раствор LDA медленно добавляли к 1-(трет-бутил) 4-этил 4-((2-хлортиазол-4-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (5,0 г, 12,86 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -78°C в течение 30 мин. Гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5-10% EtOAc/гексан) с получением трет-бутила 2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,95 г, выход 44%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 343,4.

Стадия Е. К раствору трет-бутил 2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,46 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (403 мг, 2,92 ммоль) и дегазировали Ag в течение 5 мин, с последующим добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (357 мг, 0,44 ммоль) и триметилбороксина (0,8 мл, 5,83 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через шотовскую воронку и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10-30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутила 2-метил-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (330 мг, 70% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 323,1$ .

Стадия F. Титана (IV) этоксид (2,1 мл, 10,24 ммоль) добавляли к трет-бутил 2-метил-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (250 мг, 0,78 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 5 мин, с последующим добавлением (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (282 мг, 2,33 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10-40% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (255 мг, 77% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 425,9$ .

Стадия G. Натрия боргидрат (251 мг, 6,63 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил (R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (470 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) и метанола (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре. Реакционную смесь гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили используя препаративную ВЭЖХ с обратной фазой (5-95% ACN:вода) с получением трет-бутил (S)-6-метил-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (120 мг, выход 25%).  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 428,2$ .

Пример промежуточного соединения АК.



трет-Бутил (R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

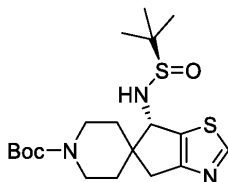
Стадия А.  $K_2CO_3$  (403 мг, 2,92 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,46 ммоль) в диоксане (10 мл) и дегазировали Ag в течение 5 мин, с последующим добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (357 мг, 0,44 ммоль) и триметилбороксина (0,8 мл, 5,83 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через шотовскую воронку и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием колоночной хроматографии (10-30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутила 2-метил-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (330 мг, выход 70%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 323,1$ .

Стадия В. Титана (IV) этоксид (5,84 мл, 25,8 ммоль) добавляли к трет-бутил 2-метил-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилату (630 мг, 1,95 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 5 мин, с последующим добавлением (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (711 мг, 5,86 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором. Твердое вещество фильтровали через шотовскую воронку и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10-40% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (S,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (450 мг, 54% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 425,9$ .

Стадия С. Натрия боргидрат (240 мг, 6,35 ммоль) порциями добавляли к раствору трет-бутил (S,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (450 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (9 мл) и метанола (4,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при понижен-

ном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (5-95% ACN:вода, 20 mM аммония бикарбонат, 16 мл/мин.) с получением трет-бутил (R)-6-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (46 мг, 10% выход),  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 428,2$ .

Пример промежуточного соединения AL.



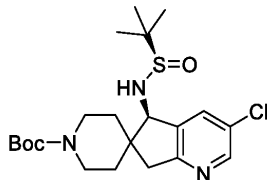
трет-Бутил (S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

Стадия А. Титана (IV) этоксид (13,1 мл, 57,76 ммоль) добавляли к трет-бутил 2-хлор-6-оксо-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,5 г, 4,38 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 5 мин, с последующим добавлением (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,59 г, 13,13 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором (500 мл). Твердое вещество фильтровали через воронку шотова и промывали EtOAc. Органическую часть отделяли и водную часть экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили, используя колоночную хроматографию (5-15% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1050 мг, 54% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 446,1$ .

Стадия В. Натрия боргидрид (267 мг, 7,05 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил (R,Z)-6-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (10 мл) и метанола (5 мл) в течение 1 ч при 0°C и перемешивали в течение дополнительно 1 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую часть сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (5-95% ACN:вода, 10 mM аммония бикарбонат, 16 мл/мин.) с получением трет-бутил (S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (115 мг, 22% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 446,2$ .

Стадия С. Триэтиламин (0,2 мл, 1,43 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (320 мг, 0,71 ммоль) в метаноле (40 мл) и дегазировали Ag в течение 10 мин с последующим добавлением Pd-C (10 % загрузки, 50% массы) (640 мг), при этом дегазируя Ag. Через 5 мин реакцию смесь выдерживали в атмосфере водорода под баллонным давлением. Через 18 ч реакцию смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с помощью колоночной хроматографии с использованием амино-силикагеля (10-30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (S)-6-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (185 мг, 63% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 414,4$ .

Пример промежуточного соединения AM.



трет-Бутил (R)-5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

Стадия А.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5,76 мл, 105,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-бром-5-хлорпиколиновой кислоты (5 г, 21,1 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C, и перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, и MeOH упаривали досуха. Остаток нейтрализовали 2н.  $\text{NaHCO}_3$  раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-бром-5-хлорпиколината (4,8 г, выход 91%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 252,0$ .

Стадия В. Натрия боргидрид (4,37 г, 115,7 ммоль) добавляли небольшими порциями к охлажденному (0°C) раствору метил 3-бром-5-хлорпиколината (4,8 г, 19,3 ммоль) в метанола (70 мл) в течение примерно 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным соевым раствором и MeOH упаривали при пониженном дав-

лении. Остаток экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением (3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метанола (3,72 г, выход 88%) в виде полутвердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 224,0.

Стадия С. MsCl (1,42 мл, 18,4 ммоль) добавляли по каплям до -15°C раствору (3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метанола (3,72 г, 16,7 ммоль) и триэтиламина (4,66 мл, 33,4 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученной в результате смеси давали перемешиваться при такой же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc, и отделяли водный слой. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-20% EtOAc/гексан) с получением (3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил метансульфоната (3,8 г, выход 76%) в виде полутвердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 302,0.

Стадия D. n-BuLi (1,72 М раствор в ТГФ/Гексан, 6,1 мл, 10,5 ммоль) добавляли по каплям к -70°C раствору DIPA (1,69 мл, 11,8 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученной в результате смеси давали нагреться до -40°C в течение 1 ч. Раствор 1-(трет-бутил) 4-этил пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,8 г, 6,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли к LDA при -70°C и перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Затем по каплям раствор (3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил метансульфоната (2,52 г, 8,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30-40% EtOAc/гексан) с получением 1-(трет-бутил) 4-этил 4-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин -1,4-дикарбоксилата (2,35 г, выход 73%) в виде смолы, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 462,9.

Стадия E. NaOH (1,95 мг, 48,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 4-этил 4-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,5 г, 9,7 ммоль) в MeOH (50 мл) и воде (10 мл) при 25°C и перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха и неочищенный продукт растворяли в воде и промывали Et<sub>2</sub>O. Водный пласт отделяли и выдерживали при pH 7-6 2н. HCl. Соединение экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,1 г, выход 97%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 435,3.

Стадия F. NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 456 мг, 11,4 ммоль) добавляли порциями до -15°C раствору 4-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (4,1 г, 9,5 ммоль) в ТГФ (23 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания в течение 15 мин при данной температуре смесь охлаждали до -60°C. n-BuLi (1,72 М раствор в гексане, 7,66 мл, 13,2 ммоль) по каплям добавляли к смеси, перемешивали в течение 30 мин и затем температура поднималась до -20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 3-хлор-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, выход 34%) в виде полутвердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 337,3.

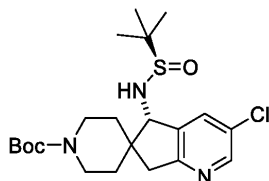
Стадия G. Титана(IV) этоксид (4,11 мл, 19,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-хлор-5-оксо-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,1 г, 3,3 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при 95°C. (R)-(+)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (1,18 г, 9,8 ммоль) добавляли и перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Смеси давали остыть при комнатной температуре и разбавляли EtOAc и водой. Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат экстрагировали EtOAc и промывали соевым насыщенным раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (911 мг, 63% выход) в виде полутвердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 440,2.

Стадия H. Натрия боргидрид (391 мг, 10,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,Z)-5-((трет-бутилсульфинил)имино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (910 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (28,0 мл) при 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, медленно добавляли водный насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl для того, чтобы погасить избыток натрия боргидрид, и MeOH испаряли. Остаток разбавляли EtOAc и водой. Органические слои отделяли. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт чистили путем



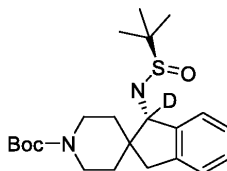
очистки с использованием препаративной ВЭЖХ с нормальной фазой (Chiralpak IG (21,0×250 мм), 5 мкм, гексан/этанол: 85/15) с получением трет-бутил (R)-5-(((R))-трет-бутилсульфинил)амино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (580 мг, 50% выход) ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 442,1$ ) в виде твердого вещества.

Пример промежуточного соединения AN.



трет-Бутил (S)-5-(((R))-трет-бутилсульфинил)амино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат трет-бутил (S)-5-(((R))-трет-бутилсульфинил)амино)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с примером промежуточного соединения AM, выделения вещества на Стадии G и чистили путем очистки с использованием препаративной ВЭЖХ с нормальной фазой (Chiralpak IG (21,0×250 мм), 5 мкм, гексан/этанол: 85/15) с получением чистого вещества в виде липкого твердого вещества (117 мг, выход 11%,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 442,2$ ).

Пример промежуточного соединения AO.



трет-Бутил (S)-1-(((R))-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат-1-d.

Стадия А. NaH (60% в минеральном масле) (2,72 г, 68,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (3,0 г, 22,69 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 5°C. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид (5,76 г, 24,96 ммоль) добавляли порциями и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным соевым раствором, экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали избытком воды с последующей промывкой насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (35-40% EtOAc/гексан) с получением 1'-бензилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (2,7 г, выход 41%) в виде масла,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 292,5$ .

Стадия В. 1-Хлорэтилхлорформат (3,07 мл, 28,44 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензилспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (2,76 г, 9,48 ммоль) в ДХЭ (45 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. ДХЭ испаряли досуха и добавляли метанол (45 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение дополнительного часа. Реакционную смесь испаряли досуха с получением спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (1,91 г, неочищенный продукт) в виде полутвердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 202,3$ .

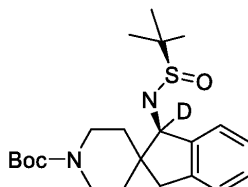
Стадия С. Триэтиламин (5,28 мл, 37,95 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (1,91 г, 9,49 ммоль) в ДХМ (45 мл), с последующим добавлением вос-ангирида (3,27 мл, 14,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (15-17% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,47 г, 52% выход за 2 стадии) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = \text{LCMS: } 302,1$ .

Стадия D. Титана(IV) этоксид (2,29 мл, 10,93 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (662,40 мг, 5,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (823 мг, 2,73 ммоль) в ТГФ (5 мл) и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт смешивали с другой партией или трет-бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (200 мг) и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (20-25% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (545 мг, 42%, выход).  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 405,0$ .

Стадия E. NaBD<sub>4</sub> (46,62 мг, 1,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (300 мг,

0,74 ммоль) в ТГФ (12 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$ , и температуре давали подняться до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт чистили с использованием SFC [Chiralpak IG (250×21 мм) 5 мкм, 25 г/мин. Подвижная фаза: 60%  $\text{CO}_2$  + 40% метанол. ABPR: 100 бар. Сбор первого пика элюирования давал трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат-1-d (152 мг, выход 51%).  $m/z$  (esi)  $\text{M}^+1 = 408,4$ .

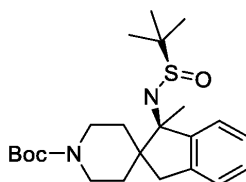
Пример промежуточного соединения AP.



трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат-1-d.

трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат-1-d получали в соответствии с примером промежуточного соединения АО, собирая второй пик элюирования на стадии D (34 мг, выход 11%)  $m/z$  (esi)  $\text{M}^+1 = 408,4$ .

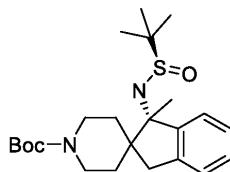
Пример промежуточного соединения AQ.



трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1-метил-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

$\text{MeMgBr}$  (3M в эфире) (0,4 мл, 1,23 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (100 мг, 0,247 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при такой температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт смешивали с другой партией трет-бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (120 мг) и чистили путем очистки с использованием препаративной ВЭЖХ с нормальной фазой (Chiralpak IG (21,0×250 мм), 5 мкм, гексан/ $\text{EtOH}/i\text{PrNH}_2$  80/20/0,1, 1,0 мл/мин). Сбор второго пика элюирования давал липкое твердое вещество (76 мг, 33% выход).  $m/z$ (esi) $\text{M}^+1 = 421,4$ .

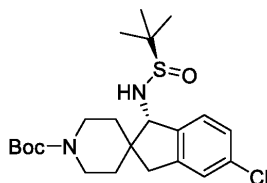
Пример промежуточного соединения AR.



трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1-метил-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-1-метил-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с примером промежуточного соединения AQ, собирая первый пик элюирования.  $m/z$ (esi)  $\text{M}^+1 = 421,4$ .

Пример промежуточного соединения AS.



трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-хлор-1,3-дигидроspиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

Стадия А.  $\text{NaNH}$  (60% дисперсия в минеральном масле, 500 мг, 12,05 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (1 г, 6, 0,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и пере-

мешивали в течение 30 мин. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид (1,5 г, 6,63 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали досуха, и неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (300 мг, 15% выход) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 325,8$ .

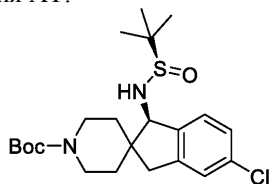
Стадия В. Хлоретилхлорформиат (270 мг, 1,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (300 мг, 0,92 ммоль) в ДХЭ (10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (10 мл) и снова перемешивали в течение 75°C в течение дополнительного часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она в виде липкого твердого вещества (250 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 236,1$ .

Стадия С. Триэтиламин (0,3 мл, 2,13 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (250 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Вос-ангидрид (0,5 мл, 2,13 ммоль) добавляли к раствору при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (130 мг, 30% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 335,3$ .

Стадия D. трет-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (700 мг, 2,09 ммоль) и (R)-(+)-2-метилпропан-2-сульфинамид (760,0 мг, 6,26 ммоль) добавляли в нагретый (100°C) титана (IV) этоксид (1,43 г, 6,26 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в EtOAc и насыщенный солевой раствор. Смесь перемешивали в течение 15 мин, и отвержденное твердое вещество отфильтровывали. Жидкую часть отделяли. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (1% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 мг, выход 41%) в виде твердого вещества,  $m/z$  (esi)  $M^+1 = 439,2$ .

Стадия E. Натрия боргидрид (217 мг, 5,70 ммоль) добавляли к ледяно холодному раствору трет-бутил (R,E)-1-((трет-бутилсульфинил)имино)-5-хлор-1,3-дигидро-спиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (195 мг, выход 39%) ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 439,2$ ) в виде твердого вещества.

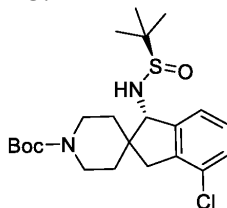
Пример промежуточного соединения AT.



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

трет-Бутил (R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали соответственно к примеру промежуточного соединения AS, собирая второй пик элюирования на Стадии E в виде твердого вещества (255 мг, 23% выход) ( $m/z$  (esi)  $M^+1 = 441,4$ ).

Пример промежуточного соединения AU.



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

Стадия А. NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2,16 г, 90,0 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (5,0 г, 30,0 ммоль) в ДМФ (10 мл) в ледяном холодном состоянии и перемешивали в течение 30 мин. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорид добавляли медленно к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и органический слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали холодной водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Органический слой улетучивали досуха. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10% EtOAc/гексан), получая 1'-бензил-4-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-он (2,9 г, 30% выход) в виде смолы, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 326,0.

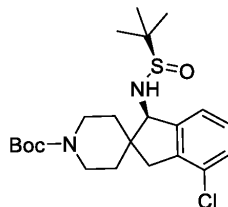
Стадия В. Хлорэтилхлорформиат (2,78 мл, 25,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-4-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (2,8 г, 8,61 ммоль) в ДХЭ (10 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель выпаривали досуха и реакционную смесь растворяли в MeOH (5 мл) и дополнительно нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь испаряли досуха, получая неочищенный продукт реакции 4-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она гидрохлорид (3,2 г, неочищенный продукт), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 235,7.

Стадия С. Неочищенный продукт 4-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она гидрохлорид (3,2 г, 11,76 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) в ледяно холодных условиях, и по каплям добавляли триэтиламин (6,68 мл, 47,83 ммоль). Вос-ангидрид (2,63 мл, 11,47 ммоль) добавляли в реакционную смесь и продолжали перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5% EtOAc/гексан), получая трет-бутил 1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,6 г, 50% выход, 2 стадии) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 336,2.

Стадия D. R-(+)-2-Метилпропан-2-сульфонамид (705 мг, 5,82 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,5 г, 4,47 ммоль) до нагретого (100°C) титана (IV) этоксида (4,0 мл, 19,08 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь перемешивали с EtOAc (15 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл) в течение 20 мин и фильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли и водную часть экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои испаряли при пониженном давлении, и неочищенный продукт реакции чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (20% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил (S,E)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (870 мг, 44% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 438,8.

Стадия E. Натрия боргидрид (368 мг, 9,7 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору трет-бутил (S,E)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (850 мг, 1,94 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и добавляли воду в реакционную смесь. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили с использованием хиральной препаративной ВЭЖХ (Chiralpak IC 4,6 × 250 мм, 5 мкм, ДХМ/EtOH/iPrNH<sub>2</sub> 50/50/0,1, 1,0 мл/мин), получая трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат, (231 мг, 27% выход; m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 441,2) в виде липкого твердого вещества.

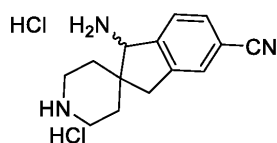
Пример промежуточного соединения AV.



трет-Бутил-(R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

трет-Бутил-(R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат получали в соответствии с примером промежуточного соединения AU, собирая второй пик элюирования на стадии E в виде липкого твердого вещества (295 мг, 34% выход) (m/z (esi) M<sup>+</sup>1=441,2).

Пример промежуточного соединения AW.



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

Стадия А. NaH (60% от массы в парафине) (3,61 г, 90,36 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-хлор-2,3-дигидро-1Н-инден-1-она (5,0 г, 30,12 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин (8,89 г, 33,13 ммоль) добавляли порциями при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (25% EtOAc-гексан) с получением 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (2 г, 20% выход) в виде жидкости. m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 325,9.

Стадия В. 1-Хлорэтилхлорформат (3,49 г, 24,61 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-бензил-5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она (2,0 г, 6,15 ммоль) в ДХЭ (20 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и сырой материал растворяли в MeOH (20 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она гидрохлорида (1,45 г, неочищенный продукт) в виде клейкой жидкости, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 236,1.

Стадия С. Триэтиламин (3,43 мл, 24,68 ммоль) и вос-ангидрид (2,12 мл, 9,25 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-хлорспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3Н)-она гидрохлорида (1,45 г, 6,17 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc-гексан) с получением трет-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата. (400 мг, 19% выход в 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 336,3.

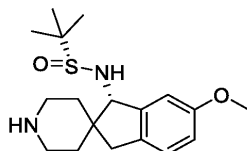
Стадия D. Zn(CN)<sub>2</sub> (982,0 мг, 8,35 ммоль) и цинковый порошок (55,0 мг, 0,83 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 5-хлор-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,4 г, 4,14 ммоль) в ДМФ (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь дегазировали аргоном, затем добавляли trixiephos (383,0 мг, 0,41 ммоль), с последующим добавлением Pd(OAc)<sub>2</sub> (232,0 мг, 0,41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали, и чистили сырой материал с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc-гексан) с получением трет-бутил 5-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (250 мг, выход 18%) в виде липкого твердого вещества, m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 326,3.

Стадия Е. (R)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (204,5 мг, 1,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 5-циано-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1,53 ммоль) в титане (IV) этоксиде (1,62 мл, 7,66 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в EtOAc и насыщенный солевой раствор и перемешивали в течение 15 мин. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением трет-бутил 1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600 мг, неочищенный продукт) в виде клейкой жидкости, используемой на следующей стадии без дополнительной очистки, m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 430,3.

Стадия F. NaBH<sub>4</sub> (105,8 мг, 2,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (600,0 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (10 мл) при -10°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (40% EtOAc-гексан) с получением трет-бутил 1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-циано-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (430 мг, 71% выход) в виде твердого вещества, m/z(es) M<sup>+</sup>1 = 432,1.

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

Пример промежуточного соединения АХ.



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

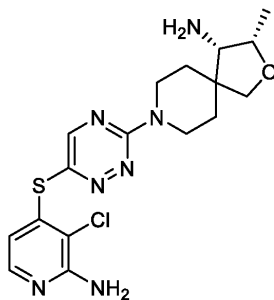
Стадия А. Натрия гидрид, 60% дисперсия в минеральном масле (0,74 г, 18 ммоль) добавляли порциями к раствору 6-метокси-1-инданона (1 г, 6,2 ммоль) в ДМФ (6,9 мл, 6,2 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин (1,6 г, 6,8 ммоль) и смесь продолжали перемешивать в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и распределяли с EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой хроматографии (0%-10% ДХМ:MeOH (2% NH<sub>4</sub>OH)) с получением 1'-бензил-6-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,6 г, 5 ммоль, 81% выход), m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 322,2.

Стадия В. Раствор 1'-бензил-6-метоксиспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1(3H)-она (1,6 г, 5 ммоль) и трет-бутилкарбоната (1,2 г, 5,5 ммоль) в EtOH (25 мл, 5 ммоль) и ТГФ (25 мл, 5 ммоль) продавали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Палладий (типа Degussa, 10 мас.%, 50% H<sub>2</sub>O) (1,3 г, 1,2 ммоль) добавляли к данному раствору и сразу накрывали и продували N<sub>2</sub> в течение дополнительных 5 мин. Раствор затем перемешивали под давлением в 1 атм. H<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через упакованный Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта трет-бутил 6-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,12 г, 3,38 ммоль, 68% выход), m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 232,2.

Стадия С. (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамид (1,2 г, 10,14 ммоль) и тетраэтоксититан (5,4 г, 23,66 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 6-метокси-1-оксо-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (1,12 г, 3,34 ммоль) в ТГФ (16,9 мл, 3,34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Добавляли EtOAc с последующим добавлением воды. Твердые вещества отфильтровывали и разделяли слои. Органический слой сушили, отфильтровывали и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием хроматографии с нормальной фазой (0%-100% гексаны:EtOAc) с получением трет-бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,79 г, 1,83 ммоль, 54% выход), m/z (esi) M<sup>+</sup>1=435,2.

Стадия D. трет-Бутил (R,Z)-1-((трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,79 г, 1,83 ммоль) загружали в ТГФ (15 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,1 г, 2,74 ммоль) и реакционной смеси медленно нагрелись до комнатной температуры и перемешивались в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3 x 25 мл). Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием силикагеля (0-5% MeOH в ДХМ с 2% NH<sub>4</sub>OH). Первый пик элюирования собирали с получением трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,343 г, 0,79 ммоль, выход 43%). m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 437,3. Стадия E: ТФО (303 мкл, 3,93) добавляли к раствору трет-бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (343 мг, 0,79 ммоль) в ДХМ (1,57 мл, 0,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали в качестве неочищенного продукта (R)-N-((S)-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид 2,2,2-трифторацетат (354 мг, 0,79 ммоль, 100% выход), m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 337,2.

Пример 1.



(3S,4S)-8-(6-((2-Амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

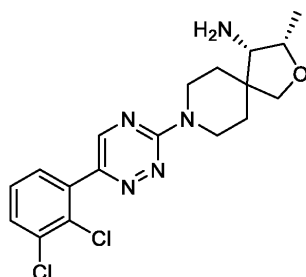
Стадия А. (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (320 мг, 1,3 ммоль)

разбавляли диоксаном (6 мл), со следующим добавлением DIEA (815 мкл, 4,67 ммоль) и 3,6-дихлор-1,2,4-триазина (200 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли ДХМ/ИПС и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (3S,4S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (290 мг, 1,02 ммоль, 76,6% выход).

(3S,4S)-8-(6-Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (30 мг, 0,11 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (20 мг, 0,13 ммоль) разбавляли диоксаном, с последующим добавлением DIEA (55 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ/ИПС и 10% натрия карбонатом. Материал экстрагировали более двух раз ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.

Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH). Материал снова чистили на С-18 силикагеле, элюируя 5-95% АСН/вода (0,1% ТФО). Чистые фракции разбавляли ДХМ/ИПС и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (3S,4S)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (6 мг, 0,015 ммоль, выход 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,2 (с, 1H), 7,75 (д, 1H, J=5,5 Гц), 6,12 (д, 1H, J=5,5 Гц) 4,9 (ш, 2H), 4,18-4,40 (м, 3H), 3,84 (д, 1H, J=8,6 Гц), 3,6-3,8 (м, 3H), 3,02 (д, 1H, J=4,7 Гц), 1,4-1,95 (м, 6H); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 408,2.

Пример 2.



(3S,4S)-8-(6-(2,3-Дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

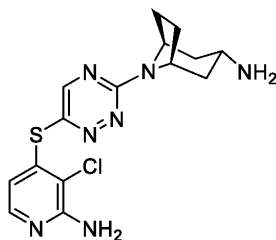
Стадия А. (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (320 мг, 1,3 ммоль) разбавляли диоксаном (6 мл), со следующим добавлением DIEA (815 мкл, 4,67 ммоль) и 3,6-дихлор-1,2,4-триазина (200 мг, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли ДХМ/ИПС и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (3S,4S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (290 мг, 1,0 ммоль, 76,6% выход).

Стадия В. (3S,4S)-8-(6-Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (30 мг,

0,11 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту (30 мг, 0,16 ммоль) и Тетраakis (3,7 мг, 0,0032 ммоль) разбавляли диоксаном (1,0 мл), с последующим добавлением Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 95°C в течение 4 ч.

Реакционной смеси давали остыть, разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и этилацетат сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (3S,4S)-8-(6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (10 мг, 0,025 ммоль, 24% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H, J=7,83, 1,57 Гц), 7,54 (дд, 1H, J=7,83, 1,57 Гц), 7,33 (т, 1H), 4,18-4,40 (м, 3H), 3,84 (д, 1H, J=9,0 Гц), 3,55-3,75 (м, 3H), 3,05 (д, 1H, J=4,7 Гц), 1,4-1,95 (м, 6H); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 394,1.

Пример 3.



(1R,3s,5S)-8-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин.

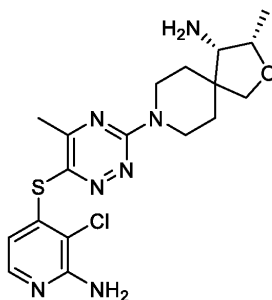
Стадия А. трет-Бутил ((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат (226 мг, 1,00 ммоль) раз-

бавляли диоксаном (5 мл), с следующим добавлением DIEA (611 мкл, 3,50 ммоль) и 3,6-дихлор-1,2,4-триазин (150 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть, разбавляли ДХМ/ИПС и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли, и водный дважды экстрагировали ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10-50% этилацетат/гексаны с получением трет-бутил ((1R,3s,5S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-ил)карбамата (235 мг, 0,692 ммоль, 69,1% выход).

Стадия В. трет-Бутил ((1R,3s,5S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат (30 мг, 0,088 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (14 мг, 0,088 ммоль) разбавляли диоксаном, с последующим добавлением DIEA (46 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ/ИПС и 10% натрия карбонатом. Материал экстрагировали более двух раз ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением трет-бутил ((1R,3s,5S)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (25 мг, 0,054 ммоль, 61% выход).

Стадия С. трет-Бутил ((1R,3s,5S)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат (25 мг, 0,054 ммоль) разбавляли ДХМ (1 мл), с последующим добавлением ТФО (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Материал чистили на С-18 силикагеле, элюируя 5-95% АСН/вода (0,1% ТФО). Чистые фракции разбавляли ДХМ/ИПС и насыщенным бикарбонатом натрия. Слои разделяли, и органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал снова чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (1R,3s,5S)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (3 мг, 0,0082 ммоль, 15% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,2 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=5,48 Гц), 6,17 (д, 1H, J=5,48 Гц), 5,10 (ш, 1H), 4,92 (ш, 2H), 4,74 (ш, 1H), 3,37 (м, 1H), 1,2-2,2 (м, 10H); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 364,1.

Пример 4.



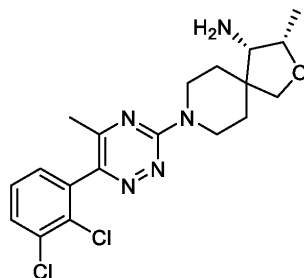
(3S,4S)-8-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

Стадия А. (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (175 мг, 0,720 ммоль) разбавляли диоксаном (4 мл), с последующим добавлением DIEA (377 мкл, 2,16 ммоль) и 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (118 мг, 0,720 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали до 120°C. После перемешивания в течение 12 ч реакционной смеси давали остыть, разбавляли ДХМ (25% IPA) и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали более двух раз ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ с получением (3S,4S)-8-(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (125 мг, 0,420 ммоль, выход 58,3%).

Стадия В. (3S,4S)-8-(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (23 мг, 0,077 ммоль) и 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиол (15 мг, 0,093 ммоль) разбавляли диоксаном, с последующим добавлением DIEA (40 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ/ИПС и 10% натрия карбонатом. Слои разделяли, и органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (3S,4S)-8-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (2,5 мг, 0,0059 ммоль, 7,7% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (дд, 1H, J=7,8, 1,6 Гц), 7,09 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=7,8, 1,6 Гц), 4,1-4,3 (м, 3H), 3,82 (д, 1H, J=8,6 Гц), 3,70 (д, 1H, J=8,6 Гц), 3,6 (м, 2H), 3,04 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,22 (с, 3H), 1,55-1,91 (м, 6H), 1,2 (д, 3H, J=6,3 Гц); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 422,2.



## Пример 5.

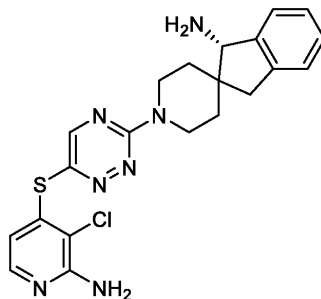


(3S,4S)-8-(6-(2,3-Дихлорфенил)-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

Стадия А. (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорид (175 мг, 0,720 ммоль) разбавляли диоксаном (4 мл), с последующим добавлением DIEA (377 мкл, 2,16 ммоль) и 3,6-дихлор-5-метил-1,2,4-триазина (118 мг, 0,720 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали до 120°C. После перемешивания в течение 12 ч реакционной смеси давали остыть и разбавляли ДХМ (25% IPA) и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали более двух раз ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ с получением (3S,4S)-8-(6-хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (125 мг, 0,420 ммоль, выход 58,3%).

Стадия В. (3S,4S)-8-(6-Хлор-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (100 мг, 0,336 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновую кислоту (96,1 мг, 0,504 ммоль) и Тетракис (11,6 мг, 0,0101 ммоль) разбавляли диоксаном (1,5 мл), с последующим добавлением Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (420 мкл, 0,840 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 130°C в течение 4 ч. Реакционную смесь давали остыть и разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и этилацетат сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (3S,4S)-8-(6-(2,3-дихлорфенил)-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (32 мг, 0,0784 ммоль, 23,3% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,86 (д, 1H, J=8,9 Гц), 3,73 (д, 1H, J=8,9 Гц), 3,5-3,7 (м, 2H), 3,04 (д, 1H, J=4,7 Гц), 2,22 (с, 3H), 1,55-1,91 (м, 6H), 1,25 (д, 3H, J=6,65 Гц); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 408,1.

## Пример 6.



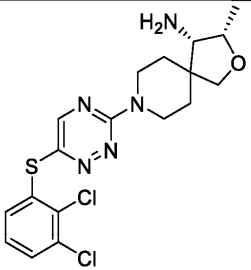
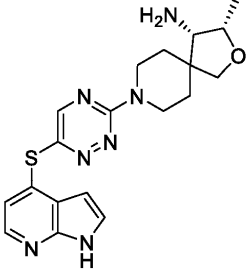
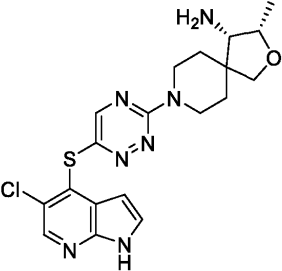
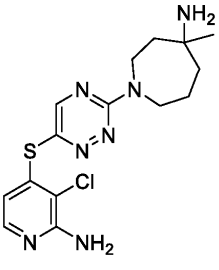
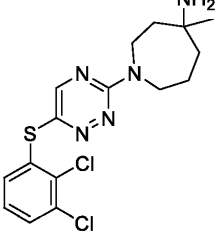
(S)-1'-((S)-1,3-Дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Стадия А. (R)-N-((S)-1,3-Дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (163 мг, 0,53 ммоль) разбавляли диоксаном (2 мл), с последующим добавлением DIEA (326 мкл, 1,9 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 3,6-дихлор-1,2,4-триазин (80 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и разбавляли ДХМ/ИПС и 10% карбонатом натрия. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали ДХМ/ИПС. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 1-10% метанол/ДХМ (1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (R)-N-((S)-1'-((6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (25 мг, 0,060 ммоль, 11% выход).

Стадия В. (R)-N-((S)-1'-((6-Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (55 мг, 0,13 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиперидин-4-тиолат (48 мг, 0,26 ммоль) разбавляли NMP (437 мкл, 0,13 ммоль), с последующим добавлением DIEA (46 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 110°C. После перемешивания в течение 12 ч реакционной смеси давали остыть и разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Этилацетат сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 100% этилацетатом с получением (R)-N-((S)-1'-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4)-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (55 мг, 0,10 ммоль, выход 77%).

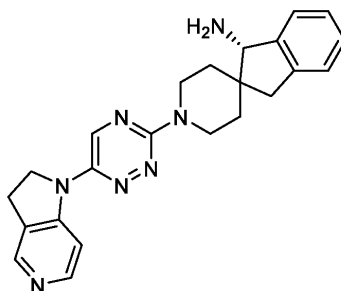
Стадия С. (R)-N-((S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (20 мг, 0,037 ммоль) разбавляли диоксаном (1 мл), с последующим добавлением HCl (92 мкл, 0,37 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ДХМ и водным насыщенным раствором натрия бикарбоната. После перемешивания смеси в течение 10 мин слои разделяли и ДХМ сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 20% метанол/этилацетат с получением (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (15 мг, 0,034 ммоль, 93% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,2 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,2-7,35 (м, 4H), 6,15 (д, 1H, J=5,2 Гц), 4,92 (ш, 2H), 4,78 (ш, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,14 (д, 1H, J=15,6 Гц), 2,78 (д, 1H, J=15,6), 1,3-1,91 (м, 7H); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 440,1. Следующие соединения в табл. 3 получали в соответствии с указанными выше процедурами с использованием соответствующих исходных материалов и промежуточных соединений.

Таблица 3

Пр. #	Структура	Название	Пол.	МС
7		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 1	426,1
8		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(6-((1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 1	398,2
9		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(6-((5-хлор-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 1	432,1
10		1-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-метилазепан-4-амин	Пр. 1	366,1
11		1-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-метилазепан-4-амин	Пр. 1	384,1

12		(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин	Пр. 3	382,1
13		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(6-((2,3-дихлорфенил)тио)-5-метил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 4	440,1
14		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-8-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 1	402,1

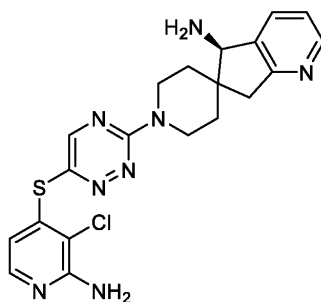
Пример 15.



(*S*)-1'-(6-(2,3-Дигидро-1Н-пироло[3,2-с]пиридин-1-ил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

В небольшой емкости с тефлоновой крышкой, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13 мг, 0,014 ммоль), хантphos (16 мг, 0,028 ммоль), цезия карбонат (113 мг, 0,35 ммоль), 2,3-дигидро-1Н-пироло[3,2-с]пиридин (22 мг, 0,18 ммоль) и (*S*)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (50 мг, 0,14 ммоль) смешивали вместе с диоксаном (3 мл). Емкость откачивали и снова заполняли Ag три раза. Емкость затем нагревали вплоть до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и фильтровали смесь через слой Celite®. Фильтрат выпаривали, и остаток чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (MeOH/ДХМ смесь 2-20%) с получением (*S*)-1'-(6-(2,3-дигидро-1Н-пироло[3,2-с]пиридин-1-ил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (9 мг, 0,023 ммоль, 16% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 360,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,23 (с, 3H), 4,62 - 4,49 (м, 2H), 4,18 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,39 - 3,24 (м, 4H), 3,13 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,76 (д, J=15,6 Гц, 1H), 1,87 (тд, J=12,5, 4,3 Гц, 1H), 1,81 - 1,71 (м, 1H), 1,48 - 1,33 (м, 3H).

## Пример 16.



(R)-1'-((R)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид тригидрохлорид.

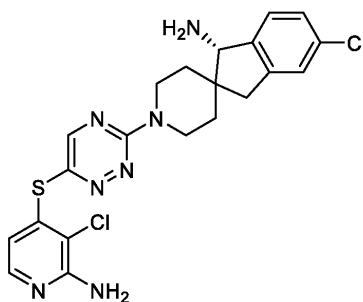
Стадия А. трет-Бутил (R)-5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,193 г, 0,474 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и затем добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,270 г, 2,37 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь испаряли и оставшаяся ТФО-соль использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В. (R)-N-((R)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,07 г, 0,23 ммоль) в виде ТФО соли растворяли в диоксане (4 мл) и ТЕА (0,16 мл, 1,1 ммоль) добавляли к раствору. Добавляли 3,6-дихлор-1,2,4-триазин (0,032 г, 0,22 ммоль), и смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,050 г, 0,27 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали смесь вплоть до 90°C в течение 18 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и упаривали с получением остатка. Остаток чистили с использованием 24 г силикагелевой колонки (MeOH/ДХМ смесь 2-20%), получая (R)-N-((R)-1'-((6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,081 г, 0,15 ммоль, 65% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 =545,2.

Стадия С. (R)-N-((R)-1'-((6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,081 г, 0,15 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), и HCl в диоксане (4М) (0,5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем в смесь добавляли эфир (5 мл). Продукт фильтровали и промывали эфиром три раза с получением (7?)-1'-((6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин тригидрохлорида (0,057 г, 0,13 ммоль, 87% выход), m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 =441,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)) δ 8,73 (с, 1H), 8,57 - 8,52 (м, 2 H), 8,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 6,20 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,15 (д, J=17,1 Гц, 2H), 1,86 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,62 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,07 (т, J=7,0 Гц, 1H).

## Пример 17.

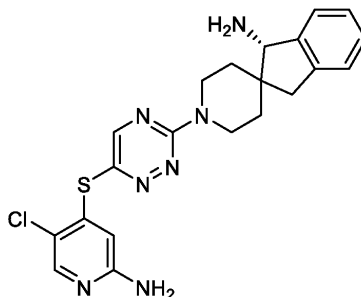


(S)-1'-((R)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-амин

трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,100 г, 0,227 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), и к раствору добавляли 4М HCl в диоксане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли Et<sub>2</sub>O (10 мл). Образовавшееся твердое вещество фильтровали и сушили. (S)-5-Хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин дигидрохлорид (30 мг, 0,097 ммоль) суспендировали в диоксане (3 мл), и к смеси добавляли триэтиламин (29 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 3,6-дибром-1,2,4-триазин (23 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (18 мг, 0,097 ммоль) и реакционную смесь нагревали вплоть до 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (10 мл) и смесь экстрагировали смесью ДХМ/ИПС (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым насыщенным раствором (1×10 мл), сушили и упаривали с полу-

чением остатка. Остаток чистили с использованием 12 г силикагелевой колонки (MeOH/ДХМ смесь 2-20%), получая (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (15 мг, 0,032 ммоль, 33% выход),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 475,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,13 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,35 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 3,12 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 1,87 (д,  $J=12,4$  Гц, 1H), 1,76 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 1,67 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 1,39 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H).

Пример 18.

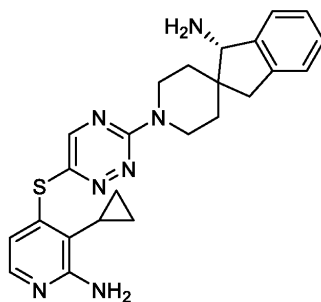


(S)-1'-(6-((2-Амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. (R)-N-((S)-1'-(6-[Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (10 г, 0,24 ммоль) и натрия 2-амино-5-хлорпиридин-4-тиолат (0,088 г, 0,48 ммоль) загружали в N,N-диметилацетамид (1,2 мл, 0,24 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,96 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 96 ч. Сырой материал загружали в 40 г силикагелевой колонки и выделяли по градиенту 0-10% MeOH:ДХМ +  $NH_4OH$  с получением (R)-N-((S)-1'-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,066 г, 0,12 ммоль, 48%).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 544,2$ .

Стадия В. (R)-N-((S)-1'-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,028 г, 0,051 ммоль) загружали в дихлорметан (0,51 мл, 0,051 ммоль). Добавляли раствор гидрохлоридной кислоты (4,0M в 1,4-диоксане) (0,10 мл, 0,404 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенный продукт реакции фильтровали с отсасыванием с получением (S)-1'-(6-((2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (0,015 г, 0,034 ммоль, 68% выход) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д, 2H,  $J=8,2$  Гц), 6,15 (с, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,64 (ш, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,14 (д, 1H,  $J=15,7$  Гц), 2,68 (д, 1H,  $J=14,9$ ), 1,76 (м, 4H), 1,20 (м, 3H);  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 440,2$ .

Пример 19.



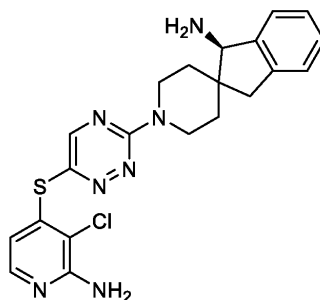
(S)-1'-(6-((2-Амино-3-циклопропилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. 4-Бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (0,013 г, 0,061 ммоль), три(добензилиден)ацетондипалладия (0) (0,0044 г, 0,0048 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0035 г, 0,0061 ммоль), и трет-бутил (S)-1'-(6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамат (0,025 г, 0,061 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (0,30 мл, 0,061 ммоль). Добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,022 мл, 0,12 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Сырой материал загружали в 60 г C-18 колонку и выделяли по градиенту 5-95% MeCN:H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФО. Фракции конденсировали, снова суспендировали в ДХМ, промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и сушили над  $Na_2SO_4$ . Раствор фильтровали и конденсировали с получением (R)-N-((S)-1'-(6-((2-амино-3-циклопропилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,0089 г, 0,016 ммоль, 27%) в виде твердого вещества.  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 550,2$ .

Стадия В. (R)-N-((S)-1'-(6-((2-Амино-3-циклопропилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,0080 г, 0,015 ммоль) загружали в дихлорметан (0,10 мл, 0,015 ммоль). Добавляли гидрохлоридную кислоту (4,0 н. в диоксане)

(0,018 мл, 0,073 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенный продукт реакции фильтровали с вакуумным отсосом. Осадок растворяли в MeOH и конденсировали, затем снова суспендировали в ДХМ. Раствор промывали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  с последующим добавлением воды. Органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и конденсировали с получением (s)-1'-((6-((2-амино-3-циклопропилпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин) (0,0054 г, 0,011 ммоль, 76% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 (д, 1H,  $J=6,3$  Гц), 7,18 (м, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,75 (д, 2H,  $J=2,2$  Гц), 4,57 (ш, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,87 (м, 3H), 3,13 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,71 (м, 5H), 1,20 (м, 2H), 0,85 (м, 2H), 0,58 (м, 2H);  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 446,2$ .

Пример 20.

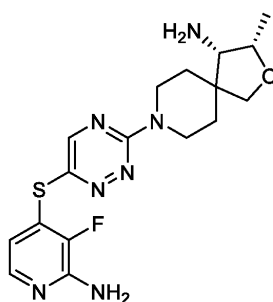


(R)-1'-((6-((2-Амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. трет-Бутил (1R)-1-(3,3-диметил-1-оксидо-1,2-тиазиридин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,2 г, 3,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (8,0 мл, 3,2 ммоль). Добавляли раствор гидрохлоридной кислоты (4,0М в 1,4-диоксане, 7,9 мл, 32 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный продукт реакции фильтровали, и осадок промывали эфиром с получением (R)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (0,82 г, 3,0 ммоль, 94%) в виде Г твердого вещества,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 203,2$ .

Стадия В. (R)-1,3-Дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (0,494 г, 2,44 ммоль) и 3,6-дибром-1,2,4-триазин (,58 г, 2,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (9,8 мл, 2,4 ммоль). Добавляли триэтиламин (1,0 мл, 7,3 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором 3:1 ДХМ: ИПС (25 мл) и промывали 2М  $\text{NaCO}_3$  (15 мл). Органические фазы отделяли от водного слоя. Органические слои объединяли и промывали водой и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Сырой материал сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и конденсировали с получением (R)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин) (0,88 г, 2,4 ммоль) загружали в N,N-диметилацетамид (9,8 мл, 2,4 ммоль). Добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиперидин-4-тиолат (0,450 г, 2,4 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина гидрохлорида (0,34 г, 2,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт реакции разбавляли 3:1 ИПС:ДХМ. Органические фазы промывали 2М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Органические фазы объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и конденсировали. Сырой материал загружали на 80 г силикагелевую колонку и элюировали 0-10% MeOH:EtOAc с получением (R)-1'-((6-((2-амино-3-хлорпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин) (0,14 г, 0,33 ммоль, 13,5% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,48 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,31 (д, 1H,  $J=6,2$  Гц), 7,18 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 5,93 (д, 1H,  $J=5,3$  Гц), 4,54 (ш, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,13 (д, 1H,  $J=15,6$  Гц), 2,67 (д, 1H,  $J=15,6$ ), 1,85 (м, 5H), 1,59 (д, 1H,  $J=13,2$  Гц), 1,20 (м, 3H);  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 440,1$ .

Пример 21.

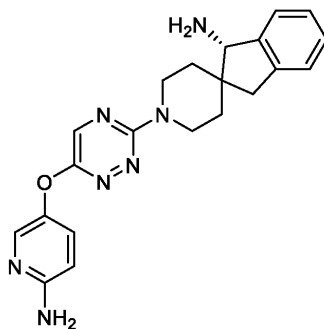


(3S,4S)-8-(6-((2-Амино-3-фторпиперидин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

(3S,4S)-Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (0,026 г, 0,090 ммоль) и

метил 3-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)пропаноата (0,023 г, 0,099 ммоль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (0,50 мл, 0,10 ммоль). Добавляли трет-бутоксид калия (0,090 мл, 0,090 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Неочищенный продукт реакции загружали в 40 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 0-8% MeOH:ДХМ + NH<sub>4</sub>OH с получением (3S,4S)-8-(6-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,0092 г, 0,024 ммоль, 26,0% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,23 (с, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 6,67 (с, 2H), 5,73 (с, 2H), 3,99 (м, 1H), 3,64 (д, 3H, J=8,4 Гц), 2,88 (д, 2H, J=5,0 Гц), 1,96 (с, 2H), 1,54 (м, 4H), 1,15 (м, 1H), 1,05 (д, 2H, J=6,2 Гц); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 393,2.

Пример 22.

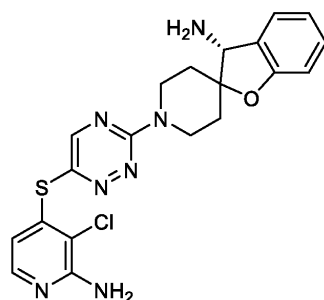


(S)-1'-((6-((2-Аминопиридин-3-ил)окси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. (S)-N-((S)-1'-((6-Бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,10 г, 0,22 ммоль), 2-амино-5-гидроксипиридин HCl (0,033 г, 0,23 ммоль), и цезия карбонат (0,22 г, 0,66 ммоль) растворяли в (метилсульфинил)метане (2,0 мл, 0,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Сырой материал загружали в 40 г силикагелевую колонку и выделяли по изократическому способу 10% MeOH:EtOAc + NH<sub>4</sub>OH с получением (R)-N-((S)-1'-((6-((2-аминопиридин-3-ил)окси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,015 г, 0,030 ммоль, 14 % выход), m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 494,2.

Стадия В. (R)-N-((S)-1'-((6-((2-аминопиридин-3-ил)окси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,015 г, 0,030 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,10 мл, 0,030 ммоль). Добавляли гидрохлоридную кислоту (4,0 н. в диоксане, 0,076 мл, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт реакции фильтровали с вакуумным отсосом с получением осадка. Осадок промывали в отдельную фильтрующую колбу из MeOH. Сырой материал загружали в 4 г силикагелевую колонку и выделяли по изократическому градиенту 10% MeOH:EtOAc + NH<sub>4</sub>OH с получением (S)-1'-((6-((2-аминопиридин-3-ил)окси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (0,0050 г, 0,013 ммоль, 42% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,37 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,17(м, 2H), 6,46 (д, 1H, J=8,8 Гц), 5,87 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,08 (д, 2H, J=16,0 Гц), 2,65 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,21 (с, 1H), 1,15 (м, 2H); m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 390,2.

Пример 23.



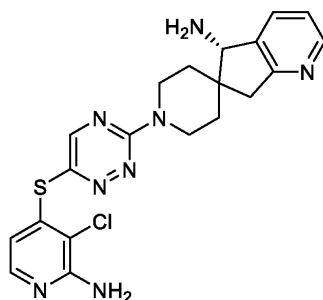
(R)-1'-((6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амин.

Стадия А. (R)-N-((R)-1'-((6-Хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,037 г, 0,088 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,034 г, 0,18 ммоль) разбавляли в N,N-диметилацетамиде (0,44 мл, 0,088 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,049 мл, 0,35 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. Сырой материал загружали в 40 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 0-10% MeOH:EtOAc с получением (R)-N-((R)-1'-((6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3H-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 546,1.

Стадия В. (R)-N-((R)-1'-((6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3H-

спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,039 г, 0,071 ммоль) загружали в 1,4-диоксан (0,71 мл, 0,071 ммоль). Добавляли гидрохлоридную кислоту (4,0М в 1,4-диоксане, 0,14 мл, 0,57 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2,0 мл), пока раствор не имел pH 9 и экстрагировали EtOAc. Неочищенный продукт реакции загружали в 24 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 0-10% MeOH:EtOAc +  $\text{NH}_4\text{OH}$  с получением (R)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3Н-спиро[бензофуран-2,4'-пиперидин]-3-амина (0,0077 г, 0,017 ммоль, 24% выход) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (с, 1H), 7,71 (д, 1H, J=4,4 Гц), 7,34 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,23 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,84 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,14 (д, 1H, J=5,4 Гц), 4,80 (ш, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,49 (с, 1H), 2,00 (м, 4H), 1,81 (м, 1H), 1,26 (м, 3H); m/z (esi/APCI)  $M^+1 = 442,1$ .

Пример 24.



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

Стадия А. трет-Бутил (S)-5-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (0,20 г, 0,49 ммоль) загружали в дихлорметан (2,5 мл, 0,49 ммоль). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,38 мл, 4,9 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь конденсировали с получением (R)-N-((S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,15 г, 0,49 ммоль, 99% выход) в виде стекловидного твердого вещества, m/z (esi/APCI)  $M^+1 = 308,2$ .

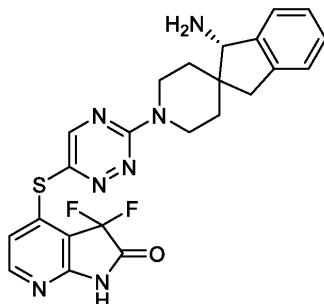
Стадия В. (R)-N-((S)-5,7-Дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,15 г, 0,49 ммоль) и 3,6-дихлор-1,2,4-триазин (0,084 г, 0,56 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,5 мл, 0,375 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,47 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Сырой материал загружали в 40 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 50-100% EtOAc/гексан с получением (R)-N-((S)-1'-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,099 г, 0,23 ммоль, 47% выход) в виде твердой вещества m/z (esi/APCI)  $M^+1 = 421,2$ .

Стадия С. (R)-N-((S)-1'-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,099 г, 0,23 ммоль) и натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (0,10 г, 0,56 ммоль) загружали в N,N-диметилацетамид (1,2 мл, 0,23 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,94 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Неочищенный продукт реакции загружали в 40 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 0-10% MeOH:EtOAc с получением (R)-N-((S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,027 г, 0,050 ммоль, 21% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi/APCI)  $M^+1 = 545,1$ .

Стадия D. (R)-N-((S)-1'-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,027 г, 0,05 ммоль) загружали в 1,4-диоксан (0,50 мл, 0,05 ммоль). Добавляли раствор гидрохлоридной кислоты (4,0М в 1,4-диоксане, 0,099 мл, 0,40 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ , и желаемый продукт экстрагировали EtOAc. Органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , конденсировали и загружали в 24 г силикагелевую колонку и выделяли по градиенту 0-20% MeOH:EtOAc +  $\text{NH}_4\text{OH}$  с получением (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (0,0073 г, 0,017 ммоль, 33% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,45 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,77 (д, 1H, J=5,2 Гц), 7,65 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,15 (м, 1H), 6,15 (д, 1H, J=5,3 Гц), 4,91 (с, 3H), 4,79 (ш, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,26 (д, 1H, J=16,3), 2,93 (д, 1H, J=16,3 Гц), 1,86 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,43 (д, 1H, J=13,2 Гц), 1,25 (с, 1H); m/z (esi/APCI)  $M^+1 = 441,2$ .



Пример 25.

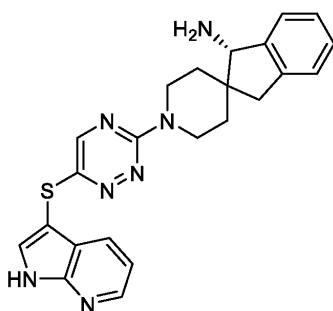


(S)-4-((3-(1-Амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-он.

Стадия А. DIEA (0,030 мл, 0,17 ммоль) добавляли к смеси с 3,3-дифтор-4-йод-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ону (0,028 г, 0,093 ммоль), трет-бутил (S)-(1'-(6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,035 г, 0,085 ммоль), три(дибензилдетилацетон)дипалладия (0) (0,0039 г, 0,0042 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,0049 г, 0,0085 ммоль) в 1,4-диоксане (0,85 мл, 0,085 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании. Смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин до нагревания до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH в EtOAc с добавлением 2% NH<sub>4</sub>OH, с получением трет-бутил (S)-(1'-(6-((3,3)-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (предполагаемый количественный выход), m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 582,2.

Стадия В. трет-Бутил (S)-(1'-(6-((3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамат суспендировали в 5 мл ДХМ и обрабатывали ТФО (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали в вакууме и снова суспендировали в 25 мл смеси 3:1 ДХМ:ИПС. Добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и затем экстрагировали большинство органических фаз из водного слоя ДХМ:ИПС (2×15 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-4-((3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-она (0,023 г, 0,048 ммоль, 57% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,54 (с, 1H), 8,09 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 4H), 6,56 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,55 (ш, 2H), 3,94 (с, 1H), 3,41 (ш, 2H), 3,14 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,72 (д, J=15,85 Гц, 1H), 1,86 - 1,66 (м, 2H), 1,60 (д, J=13,5 Гц, 1H), 1,24 (м, 2H). m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 482,1.

Пример 26.

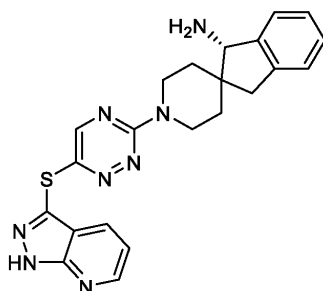


(S)-1'-(6-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Смесь из 3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,015 г, 0,061 ммоль), трет-бутил (S)-(1'-(6-меркапто-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)карбамата (0,025 г, 0,061 ммоль), калия карбоната (0,015 г, 0,091 ммоль) и меди(I) иодида (0,0031 мл, 0,091 ммоль) в ДМФ (0,61 мл, 0,061 ммоль) нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем гасили EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Данную двухфазную смесь фильтровали через бумагу GF/F и затем разделяли слои. Органическую фазу промывали солевым насыщенным раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток снова суспендировали в ДХМ (5 мл) и обрабатывали ТФО (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали в вакууме и снова суспендировали в ДХМ:ИПС (3:1) (25 мл). Добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ:ИПС (2×15 мл)

из водного слоя. Полученные органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой материал чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20%  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$  с добавлением 2%  $\text{NH}_4\text{OH}$  с получением (S)-1'-(6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (0,011 г, 0,025 ммоль, 41% выход) в виде твердого вещества. (0,011 г, 0,025 ммоль, 41% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,28 (с, 1H), 8,30 (дд,  $J=4,7, 1,6$  Гц, 1H), 8,18 (ш, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J=8,2, 1,6$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 4 H), 7,15 (дд,  $J=7,8, 4,7$  Гц, 1H), 4,45 - 4,31 (м, 3H), 3,24 (т,  $J=12,9$  Гц, 2H), 3,15 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 2,97 (д,  $J=16,2$  Гц, 1H), 1,71 - 1,56 (м, 2H), 1,47 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 430,2$ .

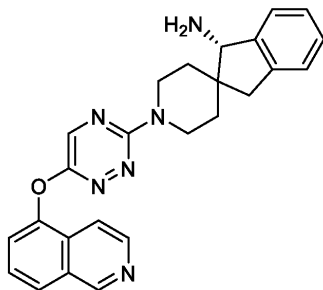
Пример 27.



(S)-1'-(6-((1H-Пирроло[3,4-b]пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Смесь из 1-вос-3-йод-1H-пирроло[3,4-b]пиридина (0,027 г, 0,079 ммоль), (R)-N-((S)-1'-(6-меркапто)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,030 г, 0,072 ммоль), калия карбоната (0,015 г, 0,11 ммоль) и меди(I) иодида (0,0037 мл, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,72 мл, 0,072 ммоль) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили  $\text{EtOAc}$  (25 мл) и водой (25 мл). Данную двухфазную смесь фильтровали через бумагу GF/F и разделяли слои. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток снова суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и обрабатывали 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (5 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение 15 мин. Концентрировали в вакууме и снова суспендировали в ДХМ:ИПС (3:1) (25 мл). Добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ:ИПС (2×15 мл) из водного слоя. Полученные органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой материал чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом от 5 до 95%  $\text{ACN}$  в воду с модификатором 0,1% ТФО. Фракции продукта высвобождали от основания, используя насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Полученную в результате двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ:ИПС (2×15 мл) из водного слоя. Полученные в результате органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-1'-(6-((1H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (0,011 г, 0,025 ммоль, 41% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,59 (дд,  $J=4,5, 1,6$  Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,12 (дд,  $J=8,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,27 (дд,  $J=8,2, 4,5$  Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 3 H), 4,42 (т,  $J=14,3$  Гц, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,24 (м, 2H), 3,08 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 2,65 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 1,73 (тд,  $J=12,3, 4,5$  Гц, 1H), 1,62 (тд,  $J=12,7, 4,3$  Гц, 1H), 1,51 (д,  $J=13,3$  Гц, 1H), 1,13 (д,  $J=13,7$  Гц, 1H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 431,2$ .

Пример 28.



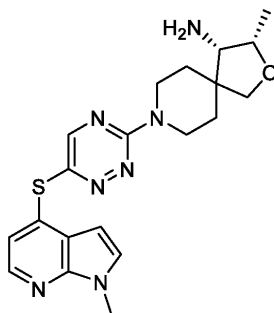
(S)-1'-(6-(Изохинолин-5-илокси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. Раствор 5-гидроксиизохинолина (0,031 г, 0,22 ммоль), (R)-N-((S)-1'-(6-бром-1,2,4-

триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,050 г, 0,11 ммоль) и цезия карбоната (0,11 г, 0,32 ммоль) в ДМСО (1,1 мл, 0,11 ммоль) нагревали до 100°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли в воду (25 мл) и EtOAc (25 мл). Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Снова суспендировали в ДХМ (2 мл) и чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 20 до 100% EtOAc в гексанах, получая (R)-N-((S)-1'-(6-(изохинолин-5-илокси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (предполагаемый количественный выход), m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 529,2.

Стадия В. (R)-N-((S)-1'-(6-(Изохинолин-5-илокси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и 4н. HCl в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем снова суспендировали в ДХМ (15 мл). Сырой продукт переводили в свободное основание насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную в результате двухфазную смесь разделяли, и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой материал чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% модификатором ТФО. Фракции продукта переводили в свободное основание добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и затем добавляли ДХМ (25 мл). Полученную в результате двухфазную смесь разделяли, и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ (2×15 мл) из водного слоя. Полученные в результате органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-1'-(6-(изохинолин-5-илокси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (0,0013 г, 0,0031 ммоль, 3% выход в две стадии) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 9,22 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=4,3 Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (м, 4H), 4,69 (м, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,22 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,91 (д, J=15,5 Гц, 1H), 1,93 - 1,78 (м, 2H), 1,66 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,52 (д, J=13,9 Гц, 1H). m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 425,2.

Пример 29.



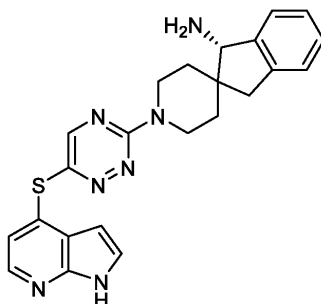
(3S,4S)-3-Метил-8-(6-((1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

Стадия А. DIEA (0,77 мл, 4,32 ммоль) добавляли к раствору 3,6-дихлор-1,2,4-триазина (0,19 г, 1,23 ммоль) и (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина дигидрохлорида (0,30 г, 1,23 ммоль) в 1,4-диоксане (6,2 мл, 1,23 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь давали остыть и разбавляли 3:1 ДХМ:ИПС (25 мл) и 1М натрия карбонатом (25 мл). Слои разделяли и дополнительные органические фазы в водном слое экстрагировали ДХМ:ИПС (3×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток чистили с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 15% MeOH в ДХМ с 1% модификатором NH<sub>4</sub>OH с получением (3S,4S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (0,25 г, 0,88 ммоль, 71% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 284,1.

Стадия В. 1-Метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-4-тиол, натриевая соль (0,035 г, 0,19 ммоль), (3S,4S)-8-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (0,035 г, 0,12 ммоль) и DIEA (0,065 мл, 0,37 ммоль) загружали в DMA (1,23 мл, 0,12 ммоль), и смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали и чистили с использованием флеш хроматографии с использованием градиента от 0 до 20% MeOH в ДХМ с добавлением 2% NH<sub>4</sub>OH. Фракции продукта концентрировали в вакууме и дополнительно чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом от 5 до 95% ACN в воде с 0,1% ТФО модификатором. Фракции продукта переводили в свободное основание путем добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и затем добавляли 3:1 ДХМ:ИПС (25 мл). Полученную в результате двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ:ИПС (2×15

мл) из водного слоя. Полученные в результате органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3S,4S)-3-метил-8-(6-((1-метил-)1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (0,013 г, 0,032 ммоль, 26% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,11 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,06 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,68 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,48 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,92 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,58 - 1,45 (м, 2H), 1,07 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 412,2$ .

Пример 30.

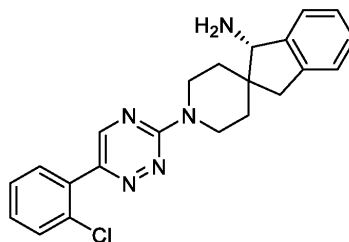


(S)-1'-(6-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. 1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-тиол (0,043 г, 0,29 ммоль), основание Хунига (0,17 мл, 0,95 ммоль) и N-((S)-1'-(6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,080 г, 0,19 ммоль) загружали в DMA (1,90 мл, 0,19 ммоль) и нагревали смесь до  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и чистили непосредственно с использованием флеш хроматографии, элюируя градиентом от 0 до 20% MeOH в ДХМ с 2%  $\text{NH}_4\text{OH}$  в качестве добавки с получением (S)-N-((S)-1'-(6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. Предполагаемый количественный выход,  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 534,2$ .

Стадия В. (S)-N-((S)-1'-(6-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и 4н. HCl в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали в вакууме и снова суспендировали в 3:1 ДХМ:ИПС (25 мл). Сырой продукт переводили в свободное основание насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную в результате двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали несколько раз ДХМ:ИПС (2×15 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой материал чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, элюируя от 5 до 95% ACN в воду градиентом с 0,1% ТФО модификатором. Фракции продукта переводили в свободное основание путем добавления насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл) и добавляли ДХМ:ИПС (25 мл). Полученную в результате двухфазную смесь разделяли и остаточные органические фазы экстрагировали ДХМ:ИПС (2×15 мл) из водного слоя. Полученные в результате органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-1'-(6-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (0,015 г, 0,035 ммоль, 19% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,87 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,09 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,51 (т,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 3H), 6,73 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,36 (дд,  $J=3,3, 1,4$  Гц, 1H), 4,64 - 4,42 (ш, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,12 (д,  $J=15,5$  Гц, 1H), 2,66 (д,  $J=15,8$  Гц, 1H), 1,80 (тд,  $J=12,5, 3,7$  Гц, 1H), 1,69 (тд,  $J=12,3, 4,1$  Гц, 1H), 1,58 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 1,17 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 430,2$ .

Пример 31.



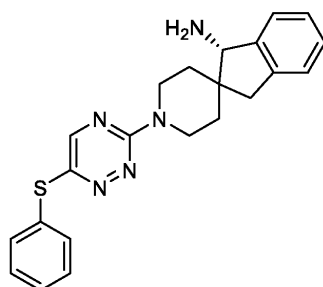
(S)-1'-(6-(2-Хлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. N-((S)-1'-(6-Бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (50 мг, 0,11 ммоль), (2-хлорфенил)бороновую кислоту (20 мг, 0,13 ммоль) и

Тетраakis (12 мг, 0,011 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл), с последующим добавлением  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (135 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до  $90^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 12 ч реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли. Этилацетат сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле, элюируя 20-70% этилацетат/гексаны с получением N-((S)-1'-(6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (20 мг, 0,040 ммоль, 37% выход),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 496,2$ .

Стадия В. N-((S)-1'-(6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (20 мг, 0,040 ммоль) разбавляли ДХМ (500 мкл) и  $\text{HCl}$  (101 мкл 4М раствор, 0,4 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Смесь перемешивали в течение 10 мин и загружали в делительную воронку. Слои разделяли. Этилацетат сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанол/этилацетат с получением (S)-1'-(6-(2-хлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (9,5 мг, 0,024 ммоль, 60% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 7,75 (дд,  $J=7,04$ , 2,3 Гц, 1H), 7,48 (дд,  $J=7,82$ , 1,57 Гц, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 3H), 4,74 (с, 2H), 4,03 (с, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,15 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 2,79 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 1,84 (м, 4H), 1,66 (м, 1H), 1,42 (м, 1H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 392,1$ .

Пример 32.

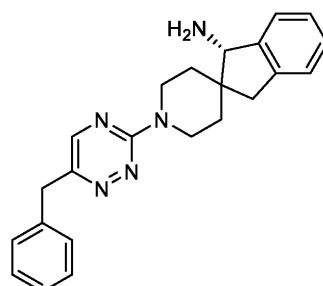


(S)-1'-(6-(Фенилтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. N-((S)-1'-(6-Бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (50 мг, 0,11 ммоль) разбавляли ДМСО (300 мкл), с последующим добавлением бензолтиола (24 мг, 0,22 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (88 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до  $100^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли. Этилацетат сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 30% этилацетат/гексаны с получением 2-метил-N-((S)-1'-(6-(фенилтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)пропан-2-сульфинамида (25 мг, 0,051 ммоль, 47% выход),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 494,1$ .

Стадия В. 2-метил-N-((S)-1'-(6-(фенилтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)пропан-2-сульфинамид (25 мг, 0,051 ммоль) разбавляли ДХМ (500 мкл) и  $\text{HCl}$  (127 мкл 4М раствор, 0,51 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Смесь перемешивали в течение 10 мин и загружали в делительную воронку. Слои разделяли. Этилацетат сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанолом/этилацетатом с получением (S)-1'-(6-(фенилтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (11 мг, 0,028 ммоль, 56% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (м, 3H), 4,62 (с, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,11 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 1,35-1,85 (м, 6H),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^+1 = 390,2$ .

Пример 33.



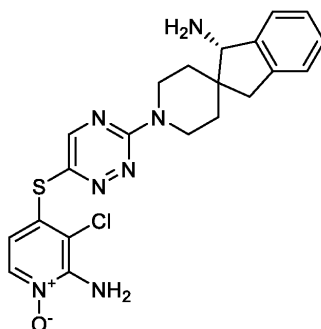
(S)-1'-(6-Бензил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. N-((S)-1'-(6-Бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (20 мг, 0,043 ммоль) и Тетраakis (5,0 мг, 0,0043 ммоль) разбавляли бензилцинк (II) бромидом (129 мкл, 0,065 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилаце-

татом и насыщенным бикарбонатом натрия. Слои разделяли, и этилацетат сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 30% этилацетатом/гексанами с получением N-((S)-1'-(6-бензил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5 мг, 0,011 ммоль, 24% выход),  $m/z$  (esi/APCI)  $M^{+1} = 476,2$ .

Стадия В. N-((S)-1'-(6-Бензил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8 мг, 0,017 ммоль) разбавляли ДХМ (100 мкл) и HCl (42 мкл, 0,17 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Смесь перемешивали в течение 10 мин и загружали в делительную воронку. Слои разделяли, и этилацетат сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Материал чистили на силикагеле, элюируя 10% метанолом/этилацетатом с получением (S)-1'-(6-бензил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (5 мг, 0,013 ммоль, выход 80%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 (с, 1H), 7,20-7,35 (м, 9H), 4,61 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,28 (м, 2H), 3,11 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=15,65$  Гц, 1H), 1,50-1,85 (м, 5H), 1,34 (м, 1H).  $m/z$  (esi/APCI)  $M^{+1} = 372,2$ .

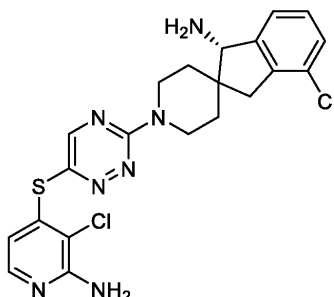
Пример 34.



(S)-2-Амино-4-((3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин 1-оксид.

(S)-1'-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (100 мг, 0,23 ммоль) загружали в MeOH (36,4 мл, 0,23 ммоль), и добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (m-CPBA) (84,0 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали до примерно 10 мл и добавляли насыщенный бикарбонат и экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный в результате остаток чистили с использованием хроматографии с обратной фазой (5-70% ACN:вода с 0,1% ТФО). Материал переносили в 10% MeOH в ДХМ. Добавляли насыщенный бикарбонат, и разделяли слои. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-амино-4-((3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-1-оксида (3,6 мг, 0,0079 ммоль, выход 3%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  8,47 (с, 1H), 7,99 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц), 7,31 (д, 1H,  $J=5,5$  Гц), 7,26-7,11 (м, 5H), 6,21 (д, 1H,  $J=7,3$  Гц), 4,54 (ш, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,12 (д, 1H,  $J=14,6$  Гц), 2,68 (с, 1H), 1,86-1,54 (м, 3H), 1,19 (м, 1H);  $m/z$  (esi/APCI)  $M^{+1} = 456,1$ .

Пример 35.



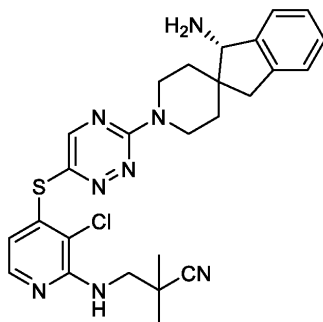
(S)-1'-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

Стадия А. трет-Бутил (S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (100 мг, 0,227 ммоль) растворяли в  $CH_2Cl_2$  (0,1 мл) и затем добавляли 4н. HCl в диоксане (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые вещества дополнительно осаждали добавлением  $Et_2O$  (3 мл) и фильтровали. Липкое твердое вещество сушили в вакуумном шкафу и использовали без дополнительной характеристики.

Стадия В. (S)-4-Хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина дигидрохлорид (35 мг, 0,113 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл). 3,6-дибром-1,2,4-триазин (27,0 мг, 0,113 ммоль) добавляли к суспензии, с последующим добавлением триэтиламина (78,8 мкл, 0,565 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $50^\circ C$  в течение 30 мин. Реакционную смесь продували азотом. Добавляли натрия 3-

амино-2-хлорбензолтиолат (20,5 мг, 0,113 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и чистили на силикагеле (0-10% MeOH в EtOAc с 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением (S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (25,1 мг, 0,053 ммоль, 47% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (с, 1H), 7,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 3H), 6,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (ш с, 2H), 4,04 (с, 1H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,20 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,81 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,73-1,66 (м, 1H), 1,47-1,41 (м, 1H). m/z (esi/APCI) M<sup>+</sup>1 = 474,1.

Пример 36.



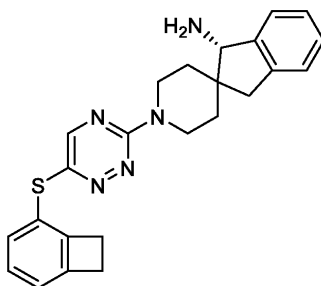
(S)-3-((4-((3-(1-Амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрил.

Стадия А. 3-Амино-2,2-диметилпропаннитрил (115 мг, 1,16 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (250 мг, 0,97 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили, концентрировали полученный в результате остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (30% EtOAc-гексан) с получением 3-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрила (250 мг, 77% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 335,7.

Стадия В. DIEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-((3-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрила (250 мг, 0,74 ммоль) и метил 3-меркаптопропаноата (0,09 мл, 0,82 ммоль) в диоксане (5 мл) и дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли xantphos (22 мг, 0,03 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 мг, 0,04 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали EtOAc. Растворитель упаривали и сырой материал чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (50% EtOAc-гексан) с получением метил 3-((3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (230 мг, 94% выход) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 327,9.

Стадия С. NaOEt (21% по массе в EtOH) (0,25 мл, 0,77 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-((3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-ил)тио)пропаноата (210 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь концентрировали при 25°C и добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Полученное в результате твердое вещество фильтровали с получением натрия 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-тиолата (130 мг, выход 90%) в виде твердого вещества, m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 242,1. Стадия D: Натрия 3-хлор-2-((2-циано-2-метилпропил)амино)пиридин-4-тиолат (132,34 мг, 0,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (60,0 мг, 0,1 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь концентрировали, и сырой материал чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (30-95% ACN:вода (0,1% NH<sub>3</sub>)) с получением (S)-3-((4-((3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)-2,2-диметилпропаннитрила (8 мг, 0,017 ммоль, 9% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 7,76 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,05 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,98 (с, 1H), 1,40-1,22 (м, 7H), 3,72 (с, 2H), 3,51-3,35 (м, 2H), 3,20 (д, J=15,7 Гц, 1H), 2,84 (д, J=15,8 Гц, 1H), 1,97-1,70 (м, 2H), 1,65 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,46 (д, J=13,4 Гц, 1H), 1,36 (с, 6H); m/z (esi) M<sup>+</sup>1 = 521,5.

Пример 37.



(S)-1'-(6-(Бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-илтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин.

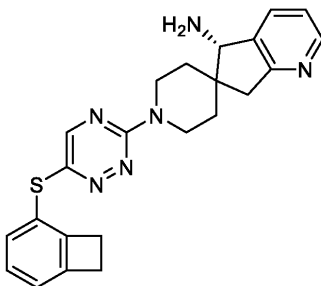
Стадия А. *t*-BuLi (56 мл, 96 ммоль, 1,7 М в пентане) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 1-фтор-2-(2-йодетил)бензола (6,0 г, 24,0 ммоль) в пентане (60 мл) и Et<sub>2</sub>O (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 мин и добавляли безводный ТГФ (12,0 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин. I<sub>2</sub> (7,31 г, 28,8 ммоль) добавляли путем растворения в Et<sub>2</sub>O (60 мл). Перед добавлением эфирный раствор I<sub>2</sub> дегазировали в течение 5 мин аргоном. Реакционную смесь гасили NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Объединенный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали с получением 2-йодбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триена (6,6 г, неочищенный продукт), который использовали на следующей стадии, *m/z* (gc-ms) *M* = 230.

Стадия В. DIEA (4,24 мл, 24,35 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-йодбицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триена (6,6 г, неочищенный продукт) и метил 3-меркаптопропаноат (1,48 мл, 13,39 ммоль) в диоксане (25 мл) и дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли Xantphos (352 мг, 0,61 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (164 мг, 0,73 ммоль) и дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали на предварительно нагретой масляной бане в герметизированной пробирке при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом. Растворитель упаривали, и неочищенный продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ) с получением метил 3-(бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-илтио)пропаноата (2,5 г, 46% выход, на 2 стадии) в виде твердого вещества, *m/z* (esi) *M*+1 = 223.

Стадия С. NaOEt (1,7 мл, 5,40 ммоль, 21% по массе в EtOH) добавляли к перемешиваемому раствору метил 3-(бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-илтио)пропаноата (1 г, 4,50 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт растирали с эфиром. Твердые вещества фильтровали с получением натрия бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-тиолата (520 мг, выход 73%) в виде твердого вещества, *m/z* (esi) *M*-Na=134,9.

Стадия D. Натрия бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-тиолат (88 мг, 0,56 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-1'-(6-бром)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (100 мг, 0,28 ммоль) в бутаноле (5 мл) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (50-90% АСН:0,1% NH<sub>4</sub>ОН в H<sub>2</sub>O) с получением (S)-1'-(6-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-илтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин (30 мг, 26% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,36 (с, 1H), 7,30 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 5H), 7,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,40 - 3,34 (м, 1H), 3,29 - 3,21 (м, 1H), 3,16 - 3,03 (м, 3H), 2,82 (т, J=4,2 Гц, 2H), 2,66 (д, J=15,3 Гц, 1H), 2,16 - 1,83 (м, 2H), 1,77 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,66 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,55 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,14 (д, J=13,1 Гц, 1H). *m/z* (esi) *M*<sup>+</sup>1 = 416,2.

Пример 38.



(S)-1'-(6-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-илтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин.

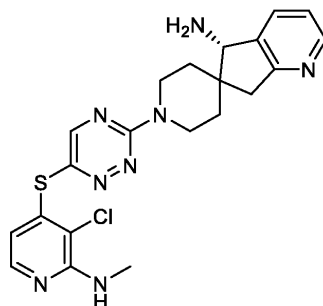
Стадия А. Триэтиламин (0,30 мл, 2,12 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору дигидрохлоридной соли (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (117 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 3,6-дибром-1,2,4-триазин (100 мг, 0,42 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и



нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и чистили с использованием силикагелевой хроматографии (3% MeOH-ДХМ) с получением (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (75 мг, выход 49%) в виде твердого вещества.  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 360,8$ .

Стадия В. Натрия бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-2-тиолат (63,2 мг, 0,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (72 мг, 0,2 ммоль) в н-бутаноли (4 мл) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь испаряли, и неочищенный продукт реакции растворяли в ДМСО и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (30-70% ACN:вода (0,1% NH<sub>3</sub>)), получая (S)-1'-(6-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-2-илтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (19,3 мг, 24% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8,37 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 3H), 7,01 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,20-3,02 (м, 3H), 2,86-2,73 (м, 3H), 2,18-2,13 (м, 2H), 1,85-1,62 (м, 2H), 1,58 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,17 (д, J=13,6 Гц, 1H).  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 417,2$ .

Пример 39.

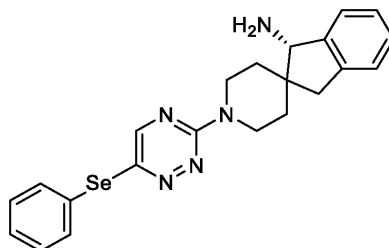


(S)-1'-(6-((3-Хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин.

Стадия А. ТЕА (0,15 мл, 1,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина гидрохлорида (58,47 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1,4 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 3,6-дибром-1,2,4-триазин (50 мг, 0,21 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (7-14% MeOH/ДХМ) с получением (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (70 мг, 91% выход) в виде твердого вещества.  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 362,9$ .

Стадия В. 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиол (72,5 мг, 0,42 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (50 мг, 0,14 ммоль) в n-BuOH (5 мл) и нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (20-50% ACN:вода (0,1% NH<sub>3</sub>)) с получением (S)-1'-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (13 мг, 21% выход) в виде липкого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (с, 2H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,30 (т, J=6,3 Гц, 1H), 5,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,79-4,67 (м, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,02 (д, J=16,7 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,98-1,76 (м, 2H), 1,69 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,52 (д, J=13,4 Гц, 1H).  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 455,4$ .

Пример 40.



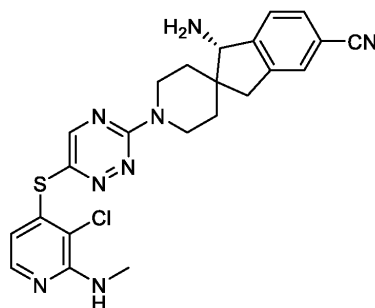
(S)-1'-(6-(фенилселанил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин

Стадия А: NaBH<sub>4</sub> (163 мг, 4,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору дифенилдиселена (161 мг, 0,5 ммоль) в PEG-400 (5 мл) и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли N-((S)-1'-(6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (200 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь снова нагревали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на воду, экстрагировали этилацетатом (3×150 мл), сушили над без-

водным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток чистили, используя колоночную хроматографию на силикагеле с использованием 70% этилацетата в гексане с получением 2-метил-N-((S)-1'-(6-(фенилселанил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)пропан-2-сульфинамида (100 мг, 43%) в виде твердого вещества. MS (m/z) = 542,2 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Стадия В. 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-метил-N-((S)-1'-(6-(фенилселанил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-ил)пропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,09 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (Xbridge C18 (50×19 мм, 5 мк)), работающей при температуре окружающей среды и со скоростью потока 20 мл/минуту. Подвижная фаза: А = 20 mM аммония бикарбонат в воде, В=ацетонитрил, Профиль градиента: начальный состав подвижной фазы 80% А и 20% В, затем до 20% А и 80% В на 12 минуте, затем до 5% А и 95% В на 13 минуте, удерживали данный состав вплоть до 15 мин) с получением (S)-1'-(6-(фенилселанил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро [инден-2,4'-пиперидин]-1-амина (15 мг, 37%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,52 (дд, J=3,1, 6,5 Гц, 2H), 7,39-7,26 (м, 4H), 7,23-7,10 (м, 3H), 4,46 (т, J=13,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,24 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,10 (д, J=15,6 Гц, 1H), 2,64 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,54 (д, J=13,4 Гц, 1H), 1,13 (д, J=14,2 Гц, 1H); MS (m/z) = 438,4 ( $\text{M}^+\text{H}$ ).

Пример 41.

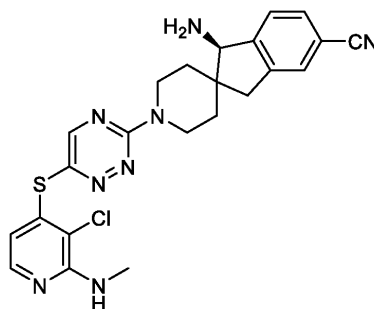


(S)-1-Амино-1'-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрил.

Стадия А. Триэтиламин (0,26 мл, 1,88 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3,6-дибром-1,2,4-триазина (180 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 5 мин. 1-Амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрила гидрохлорид (224 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органическую часть высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10%  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) с получением (S)-1-амино-1'-(6-бром-1,2,4)-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрила (200 мг, 69% выход) в виде твердого вещества. m/z(es)  $\text{M}^+1 = 385,2$ .

Стадия В. Натрия 3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-тиолат (92 мг, 0,46 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (S)-1-амино-1'-(6-бром-)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрила (90 мг, 0,23 ммоль) в н-бутаноле (5 мл) и перемешивали под действием микроволнового излучения при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный в результате остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (40-75%  $\text{ACN}$ : вода (0,1%  $\text{NH}_3$ )) с получением рацемического продукта, который подвергали хиральному разделению (chiralpak OJ-H (250×20 мм) 5 мк, Поток: 25 г/мин, Подвижная фаза: 60%  $\text{CO}_2$  + 40% (0,5% изопропиламин в метаноле), АВРР: 120 бар, температура:  $35^\circ\text{C}$ ). Сбор первого пика элюирования давал (S)-1-амино-1'-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрил (10 мг, 9% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,48 (с, 1H), 7,80 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,93 (с, 1H), 3,20 (д, J=15,9 Гц, 1H), 2,85 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,72 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,15 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,76 (м, 2H), 1,64 (т, J=14,3 Гц, 2H), 1,11 (д, J=13,8 Гц, 1H), m/z (esi)  $\text{M}^+1 = 479,1$ .

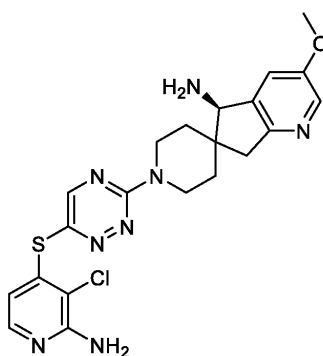
Пример 42.



(R)-1-Амино-1'-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрил.

(R)-1-Амино-1'-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-5-карбонитрил (10 мг, 9% выход) получали в соответствии с примером 41, собирая второй пик элюирования на стадии В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 7,76 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,00 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,31-3,17 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,88 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 2,02-1,88 (м, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,69 (д,  $J=13,3$  Гц, 1H), 1,38 (д,  $J=14,0$  Гц, 1H), 1,30 (с, 2H), 0,91 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H),  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 479,1$ .

Пример 43.

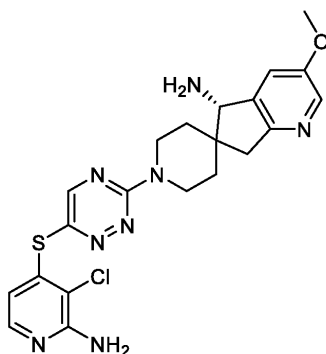


(R)-1'-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин.

Стадия А. Триэтиламин (0,74 мл, 5,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина гидрохлорида (418 мг, 1,37 ммоль) в диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 3,6-дибром-1,2,4-триазин (249 мг, 1,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали досуха и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением 1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (410 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества. Неочищенную массу использовали на следующей стадии без очистки.  $m/z(\text{esi}) M^+1 = 391,1$ .

Стадия В. Натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (93 мг, 0,511 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (100 мг, 0,256 ммоль) в н-бутаноле (2,0 мл) и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрия 2-амино-3-хлорпиридин-4-тиолат (93 мг, 0,51 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Неочищенный продукт смешивали с другой партией (S)-1'-((6-бром-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амина (100 мг) и чистили с использованием хиральной ВЭЖХ (Chiralpak IG (21,0x250 мм), 5 мк, ДХМ/ЭтОН/изопропиламин 40/60/0,1, 9,0 мл/минуту). Сбор первого пика элюирования давал (S)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (12 мг, 5% выход в три стадии) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,77-4,66 (м, 2H), 4,46 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,28-3,12 (м, 2H), 1,95-1,60 (м, 4H).

Пример 44.

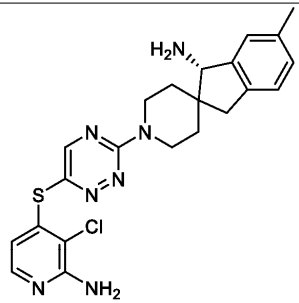
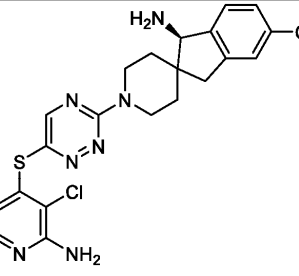
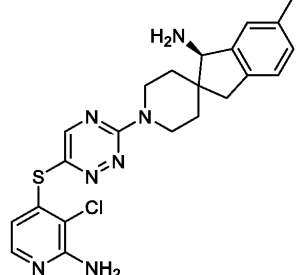
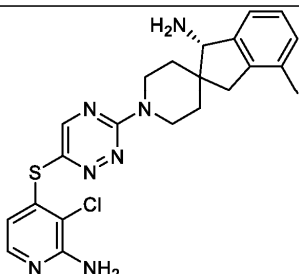
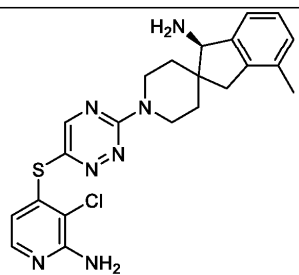


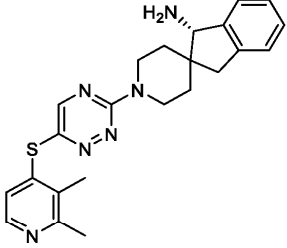
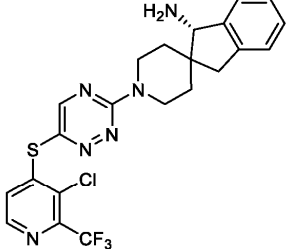
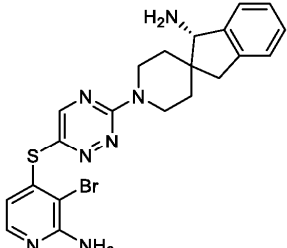
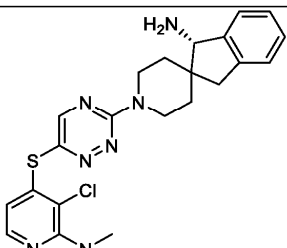
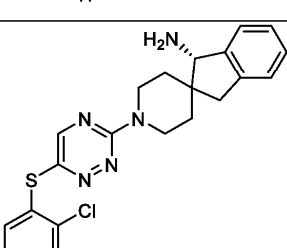
(S)-1'-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин.

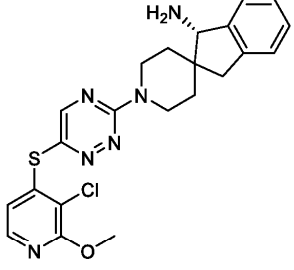
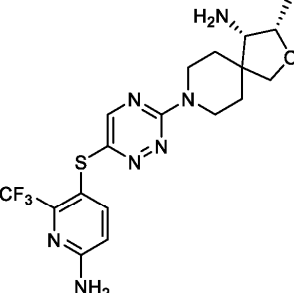
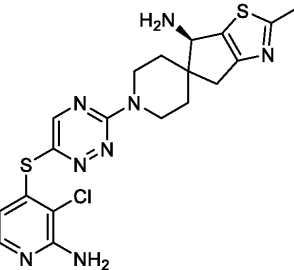
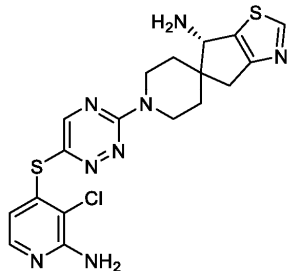
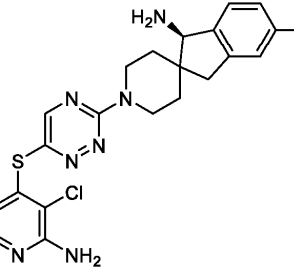
(S)-1'-(6-((2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метокси-5,7-дигидроспиро[циклопента[b]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин (5 мг, 5% выход за две стадии) получали в соответствии с примером 43, собирая второй пик элюирования в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,66 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,04 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,84-4,64 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,44 (т,  $J=12,7$  Гц, 2H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,06 (д,  $J=16,5$  Гц, 1H), 1,94-1,75 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 2H);  $m/z$  (esi)  $M+1 = 471,1$ .

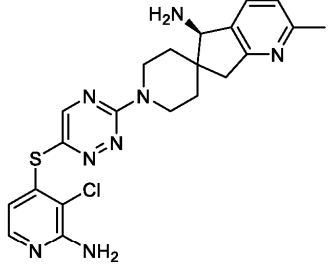
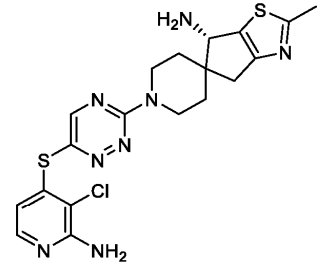
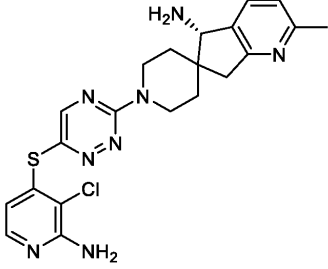
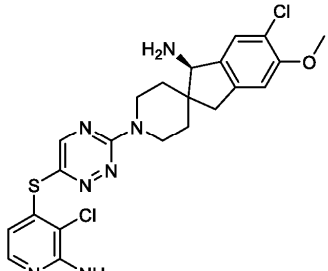
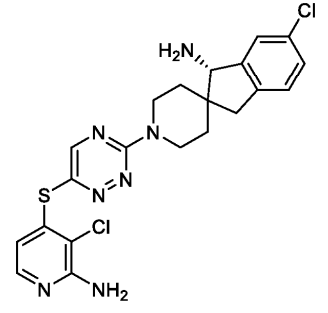
Следующие соединения в табл. 4 получали в соответствии с указанными выше процедурами с использованием соответствующих исходных материалов и промежуточных соединений.

Таблица 4

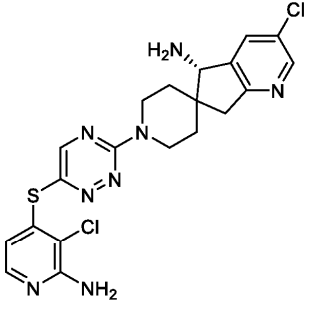
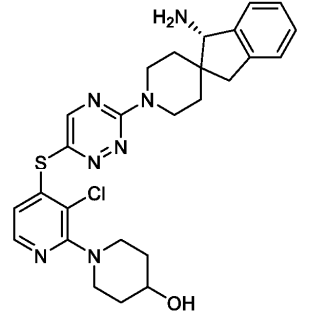
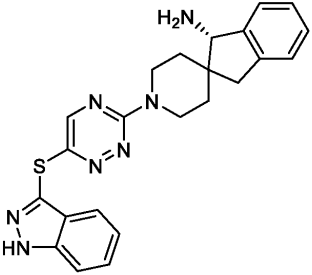
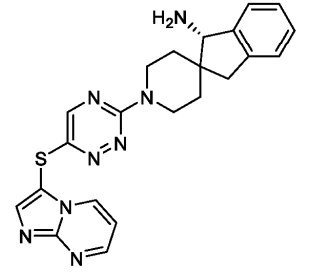
Пр. #	Структура	Название	Получ.	МС
45		( <i>S</i> )-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	454,1
46		( <i>R</i> )-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	474,1
47		( <i>R</i> )-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	454,1
48		( <i>S</i> )-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	454,1
49		( <i>R</i> )-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	454,1

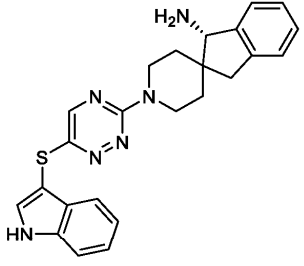
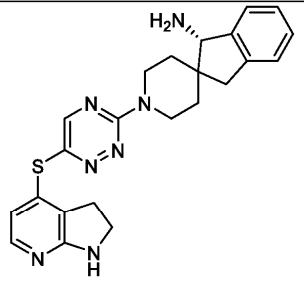
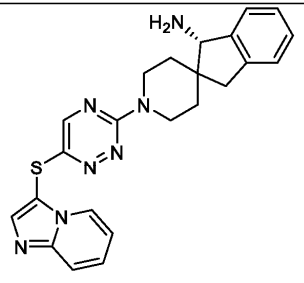
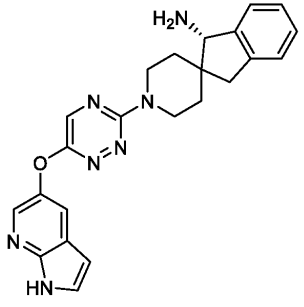
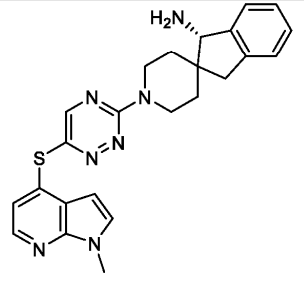
50		(S)-1'-(6-((2,3-диметилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	419,2
51		(S)-1'-(6-((3-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	493,1
52		(S)-1'-(6-((2-амино-3-бромпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	486,1
53		(S)-1'-(6-((3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	454,2
54		(S)-1'-(6-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	439,1

55		(S)-1'-6-((3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 18	455,2
56		(3S,4S)-8-(6-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин	Пр. 21	442,2
57		(R)-1'-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин	Пр. 24	461,1
58		(S)-1'-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4,6-дигидроспиро[циклопента[d]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин	Пр. 24	447,1
59		(R)-1'-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 24	454,1

60		<p>(<i>R</i>)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-метил-5,7-дигидроспиро[циклопента[<i>b</i>]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин</p>	Пр. 24	455,2
61		<p>(<i>S</i>)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-метил-4,6-дигидроспиро[циклопента[<i>d</i>]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин</p>	Пр. 24	461,1
62		<p>(<i>S</i>)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-5-метил-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин</p>	Пр. 24	455,1
63		<p>(<i>R</i>)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-хлор-5-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин</p>	Пр. 24	504,1
64		<p>(<i>S</i>)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин</p>	Пр. 24	474,1



65		<p>(<i>S</i>)-1'-6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-3-хлор-5,7-дигидроспиро[циклопента[<i>b</i>]пиридин-6,4'-пиперидин]-5-амин</p>	Пр. 24	475,1
66		<p>(<i>S</i>)-1-(4-((3-(5-амино-5,7-дигидроспиро[циклопента[<i>b</i>]пиридин-6,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ол</p>	Пр. 17	524,3
67		<p>(<i>S</i>)-1'-6-((1<i>H</i>-индазол-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин</p>	Пр. 25	430,2
68		<p>(<i>S</i>)-1'-6-(имидазо[1,2-<i>a</i>]пиримидин-3-илтио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин</p>	Пр. 26	431,2

69		(S)-1'-((1 <i>H</i> -индол-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 26	429,2
70		(S)-1'-((2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пироло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 27	432,2
71		(S)-1'-((имидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-3-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 27	430,2
72		(S)-1'-((1 <i>H</i> -пироло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)окси)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 28	414,2
73		(S)-1'-((1-метил-1 <i>H</i> -пироло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 30	444,2

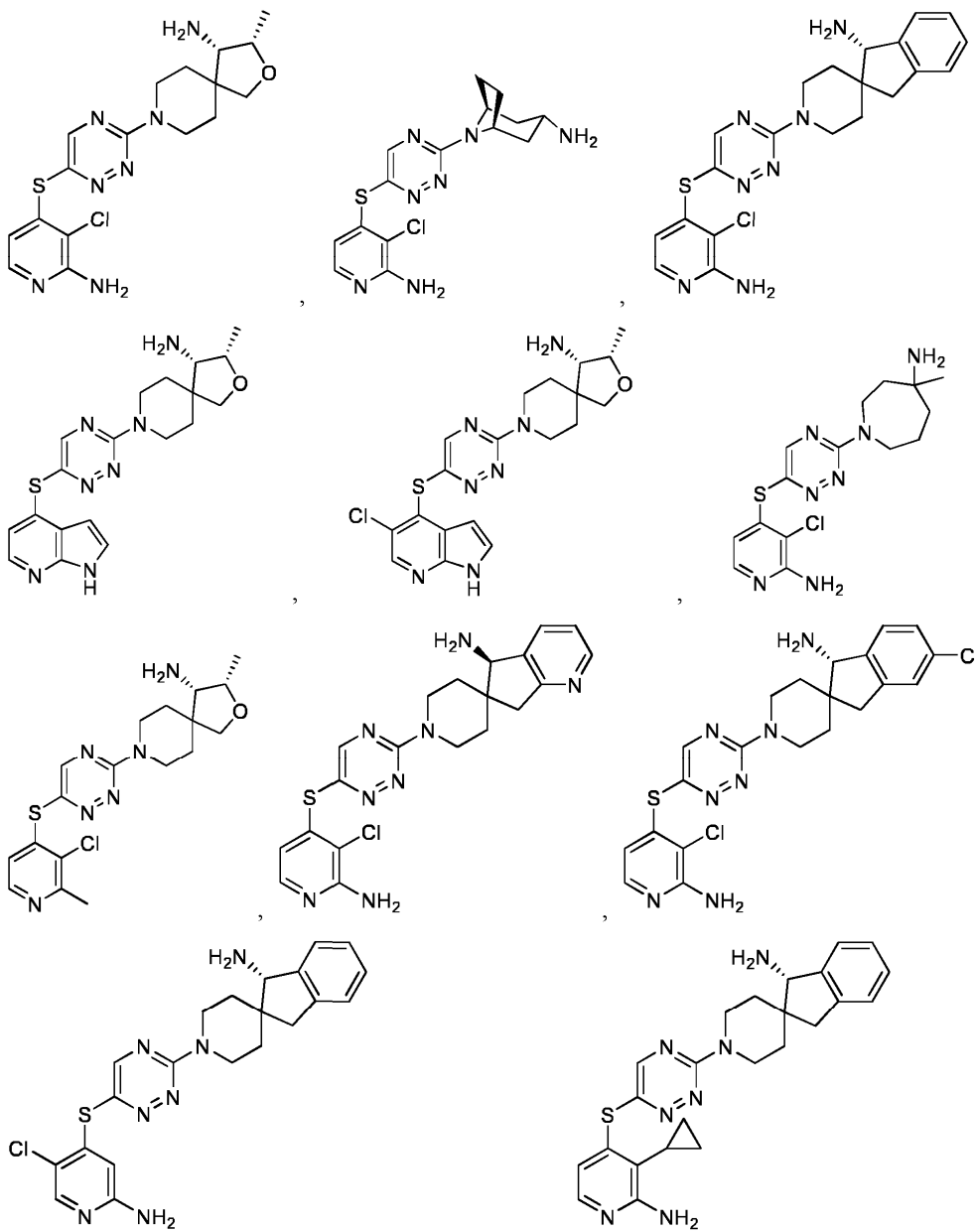
74		(S)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1- <i>d</i> -1-амин	Пр. 17	442,1
75		(R)-1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1- <i>d</i> -1-амин	Пр. 17	442,1
76		1'-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-2-хлор-4,6-дигидроспиро[циклопента[ <i>d</i> ]тиазол-5,4'-пиперидин]-6-амин	Пр. 17	483,0
77		(S)-1'-((4-фторфенокси)пиридо[2,3- <i>b</i> ]пиразин-2-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 17	443,1
78		(1' <i>S</i> )-8-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-1',3'-дигидро-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-инден]-1'-амин	Пр. 17	466,1

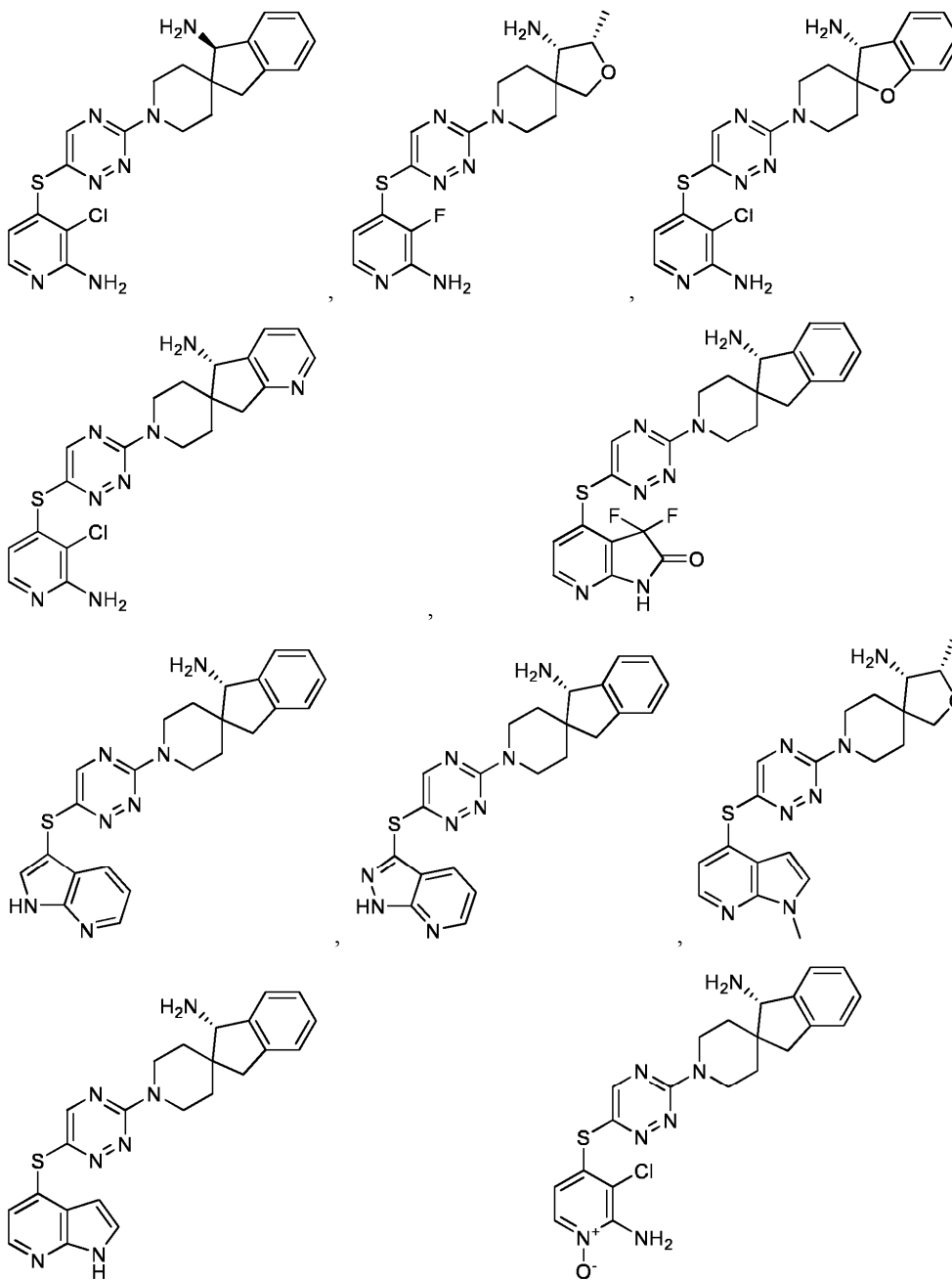
79		(S)-1'-(6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 31	358,2
80		(S)-1'-(6-(3-хлорфенил)-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 31	392,1
81		(S)-1'-(6-фенокси-1,2,4-триазин-3-ил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 32	374,2
82		(R)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-4-хлор-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 35	474,1
83		(S)-2-((4-((3-(1-амино-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)тио)-3-хлорпиридин-2-ил)амино)этан-1-ол	Пр. 17	484,5
84		(S)-1'-(6-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)-1,2,4-триазин-3-ил)-6-метокси-1,3-дигидроспиро[инден-2,4'-пиперидин]-1-амин	Пр. 6	470,2

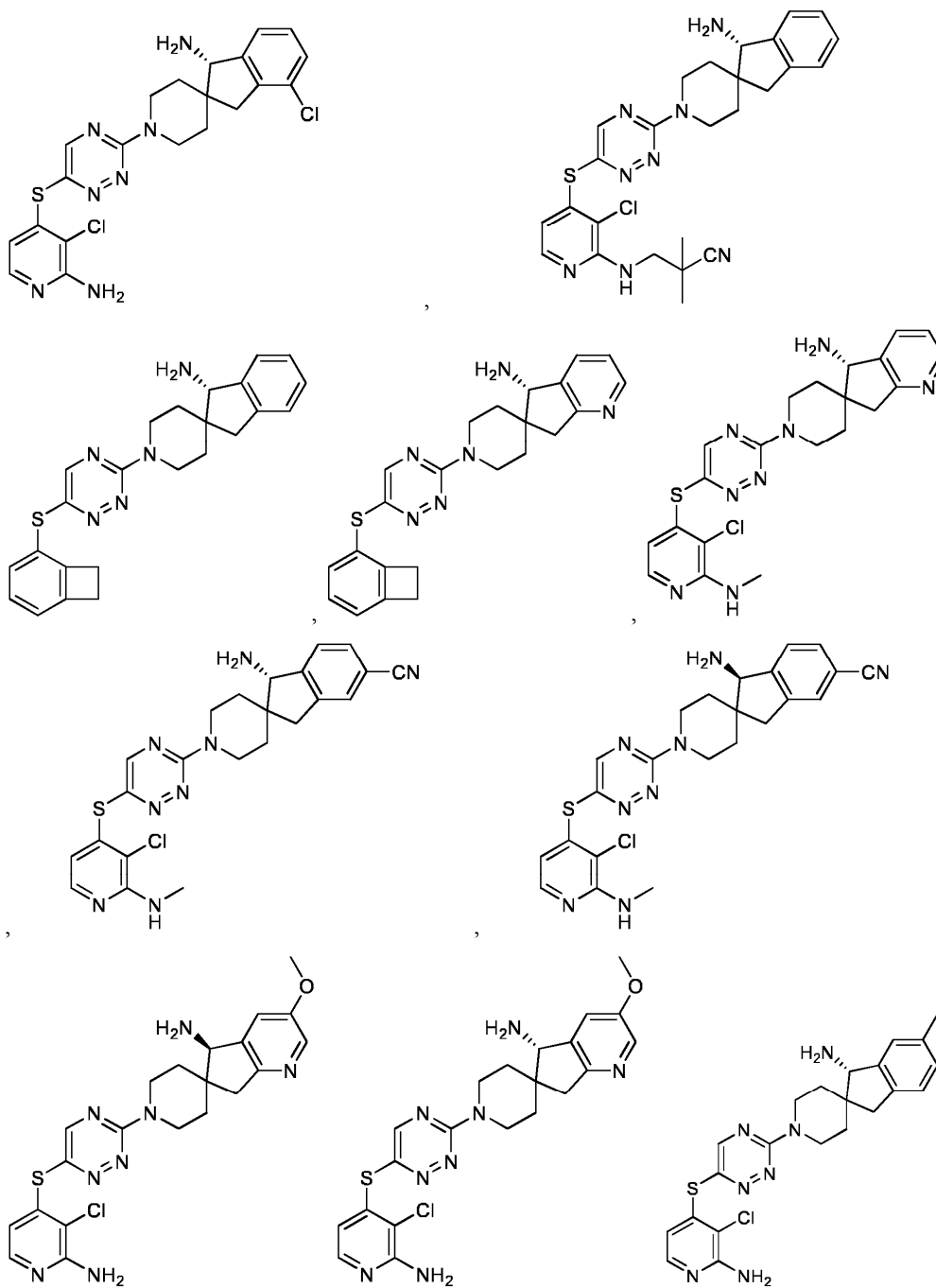
Будет понятно, что перечисленные варианты осуществления не предназначены для ограничения изобретения этими вариантами осуществления. Напротив, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Таким образом, приведенное выше описание рассматривается как иллюстративное только относительно принципов изобретения.

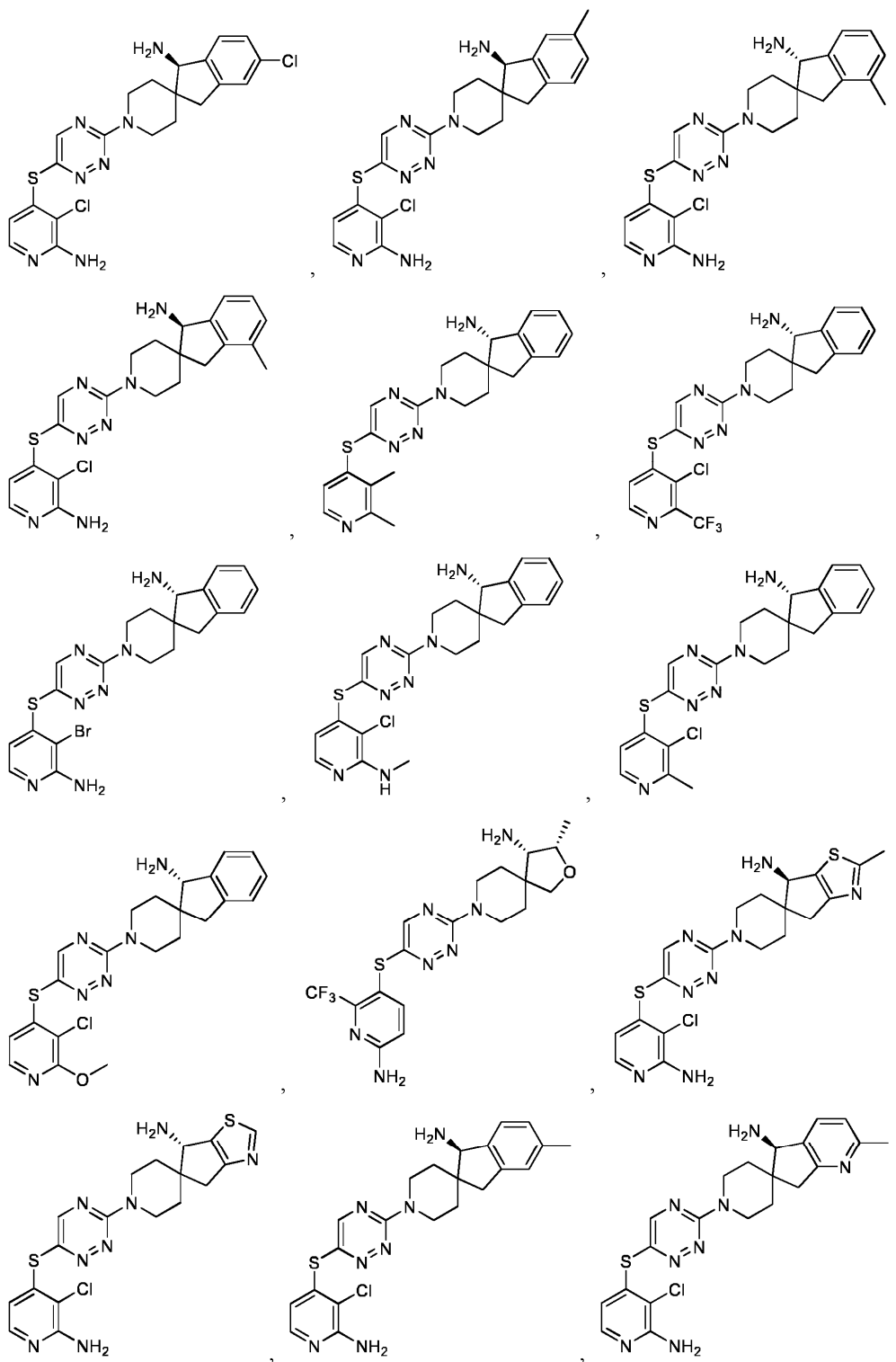
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:

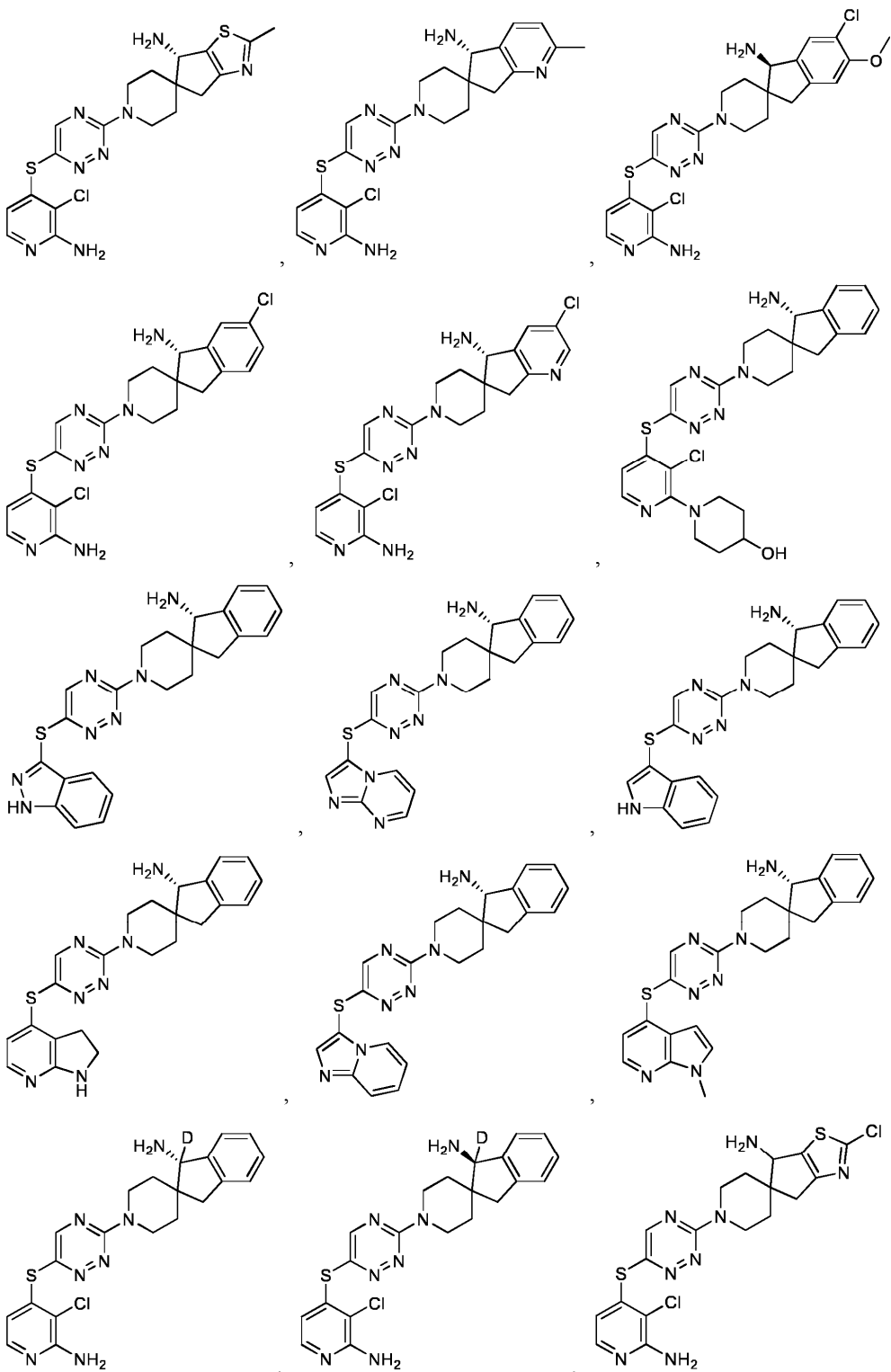


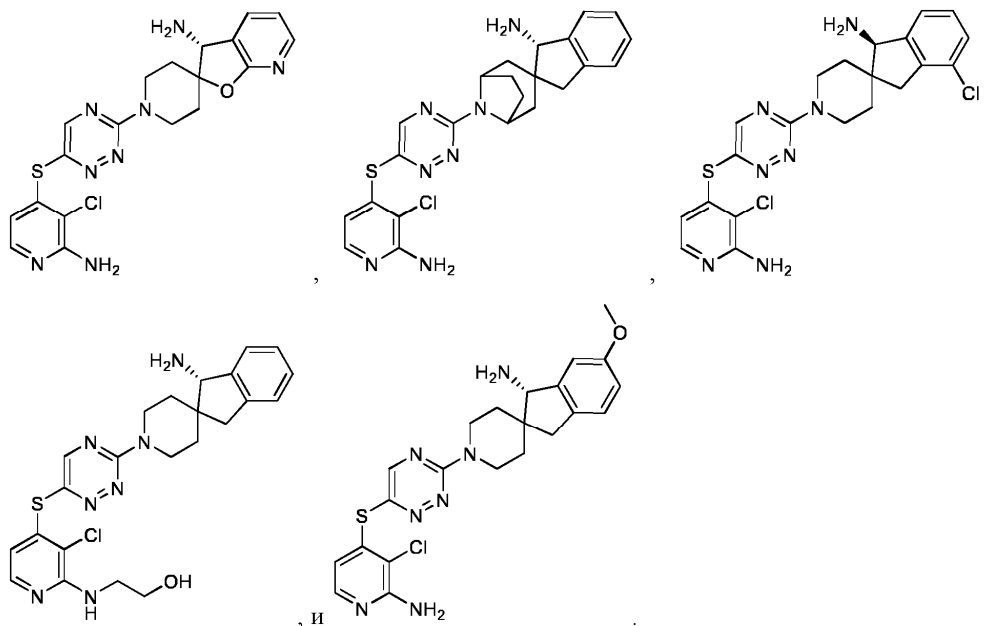




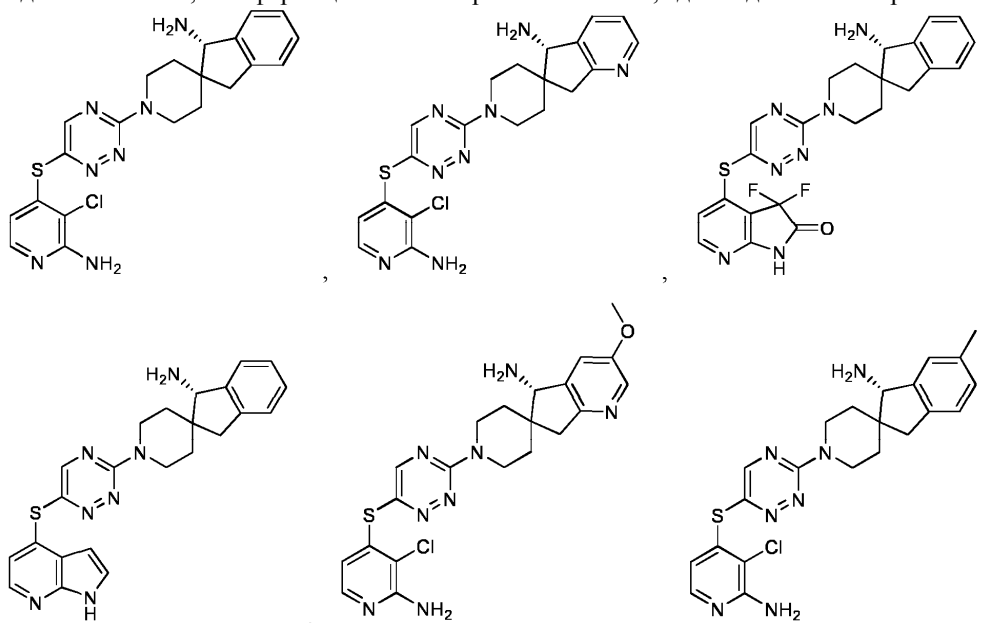


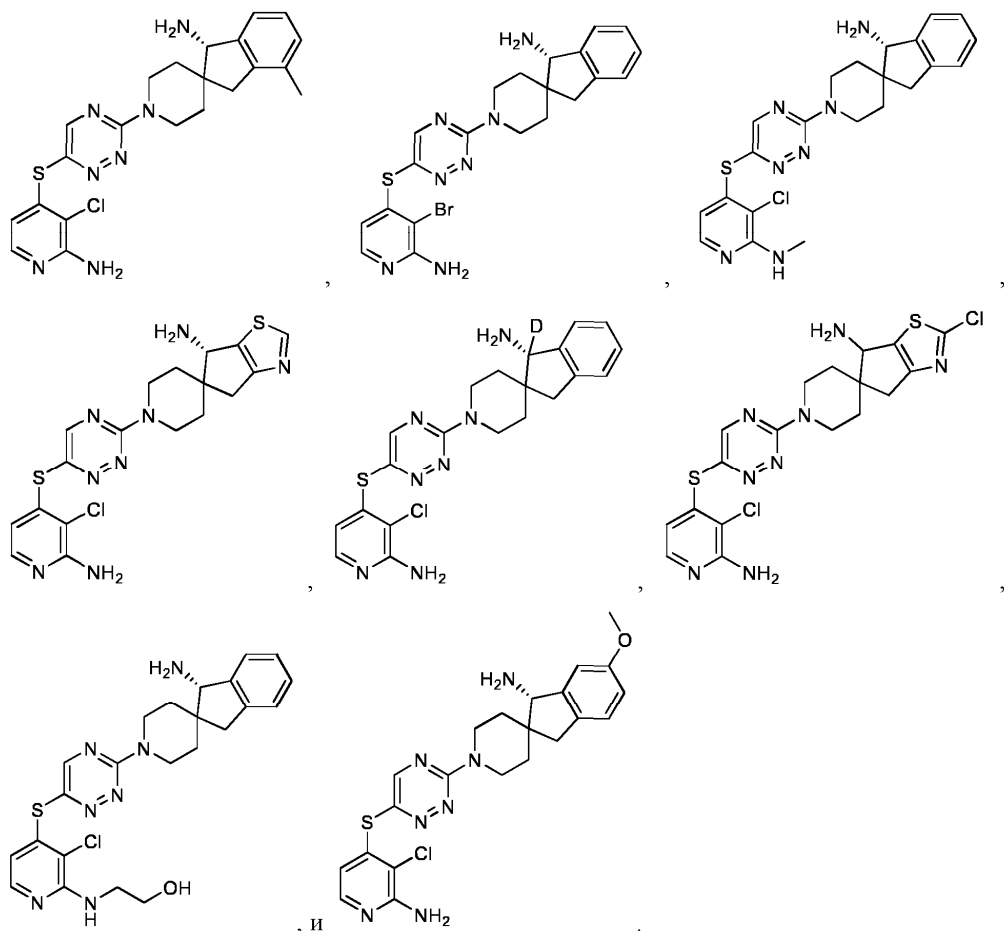




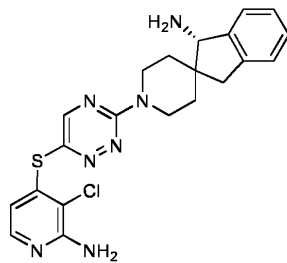


2. Соединение по п.1, или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из



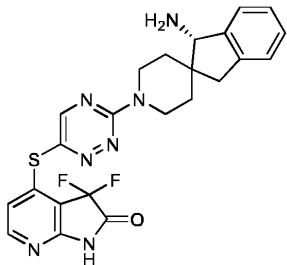


3. Соединение



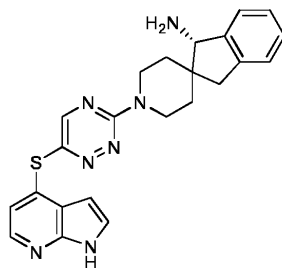
или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение



или фармацевтически приемлемая соль.

## 5. Соединение



или фармацевтически приемлемая соль.

6. Применение соединения по любому одному из пп.1-5, или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

7. Применение по п.6, в котором гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из меланомы, ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластомы, хронического миелоидного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой, острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой, острого миелоидного лейкоза, миелопролиферативные новообразования, рака молочной железы, рака легких, рака печени, колоректального рака, рака пищевода, рака желудка, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, глиобластомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, карциномы щитовидной железы и шпигелевидных новообразований.

8. Применение по любому одному из пп.6 или 7, в котором соединение по любому из пп.1-5, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль вводится совместно по меньшей мере с одним другим химиотерапевтическим агентом, используемым для лечения или ослабления гиперпролиферативного заболевания.

9. Применение по п.8, в котором другой химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, энкорафениба, вемурафениба, дабрафениба, лорлатиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригатиниба.

10. Применение по п.8, в котором другой химиотерапевтический агент представляет собой биниметиниб.

11. Применение по п.8, в котором другой химиотерапевтический агент представляет собой лорлатиниб.

12. Применение по п.8, в котором другой химиотерапевтический агент представляет собой энкорафениб.

13. Применение соединения по любому одному из пп.1-5, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения колоректального рака.

14. Применение по п.13, в котором соединение по любому одному из пп.1-5, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль совместно вводят по меньшей мере с одним другим химиотерапевтическим агентом, используемым для лечения колоректального рака.

15. Применение по п.14, в котором другой химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, энкорафениба, вемурафениба, дабрафениба, лорлатиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригатиниба.

16. Применение по п.14, в котором другой химиотерапевтический агент представляет собой энкорафениб.

17. Применение соединения по любому одному из пп.1-5, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака легких.

18. Применение по п.17, в котором соединение по любому одному из пп.1-9, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль совместно вводят по меньшей мере с одним другим химиотерапевтическим агентом, используемым для лечения рака легких.

19. Применение по п.18, в котором другой химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, энкорафениба, вемурафениба, дабрафениба, лорлатиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригатиниба.

20. Применение по п.18, в котором другой химиотерапевтический агент представляет собой лорлатиниб.

