(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0034415**

(51)[2019.01] **C07D 241/18**; A61P 35/00; A61P 35/02; C07D 498/10; C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 471/10; C07D 491/107; A61K 31/00; C07D 241/20

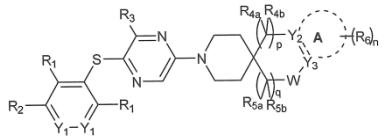
(13) **B**

(21) 1-2019-05818
(22) 23/03/2018
(86) PCT/IB2018/051973 23/03/2018
(87) WO2018/172984 27/09/2018
(30) PCT/IB2017/051690 23/03/2017 IB
(45) 26/12/2022 417
(43) 25/03/2020 384ASC

(73) JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
Unit 2, Building 5, BYBP, No.88 Kechuang Street 6th, Business Development Area, Daxing, Beijing 101111, China
(72) MA, Cunbo (CN); GAO, Panliang (CN); HU, Shaojing (CN); XU, Zilong (CN); HAN, Huifeng (CN); WU, Xinping (CN); KANG, Di (CN).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHATAZA TƯƠNG ĐỒNG SRC-2 (SHP2)

(57) Sáng chế đề cập đến một số hợp chất pyrazin (Công thức I) làm chất ức chế SHP2, chất này được thể hiện bằng công thức I, việc tổng hợp chúng và được sử dụng để điều trị rối loạn gây ra qua trung gian SHP2. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dẫn xuất nhóm dị vòng được ngưng tụ hữu hiệu làm chất ức chế SHP2, phương pháp tạo ra các hợp chất này và mô tả phương pháp điều trị rối loạn gây ra qua trung gian SHP2.



Công thức I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất pyrazin mới (Công thức I, II, III hoặc IV) làm chất ức chế SHP2 chất này được thể hiện dưới dạng Công thức I, II, III hoặc IV, việc tổng hợp nó và sử dụng nó để điều trị rối loạn gây ra qua trung gian SHP2. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dẫn xuất dị vòng được ngưng tụ hữu hiệu làm chất ức chế SHP2, phương pháp tạo ra các hợp chất này và phương pháp điều trị rối loạn gây ra qua trung gian SHP2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

SHP2 (*Src Homolgy-2 phosphatase*: phosphataza tương đồng src-2) là một protein tyrosin phosphataza không thụ thể được mã hóa bởi gen PTPN11 ẩn chứa một vùng tyrosin phosphataza cổ điển và hai vùng tương đồng Src 2 (*Src homology 2*: SH2) tận cùng N và đuôi tận cùng C. Hai vùng SH2 kiểm soát định vị dưới tế bào và quy định chức năng của SHP2. Ở trạng thái không hoạt động, vùng SH2 tận cùng N sẽ chặn vùng PTP và tính tự động này được giảm bớt bằng cách liên kết vùng SH2 với các vị trí phosphotyrosin đặc hiệu trên các thụ thể hoặc protein điều hợp liên quan đến thụ thể. Sự kích thích, ví dụ, bởi các xytokin hoặc các yếu tố tăng trưởng dẫn đến việc tiếp xúc với vị trí xúc tác dẫn đến hoạt hóa enzym của SHP2.

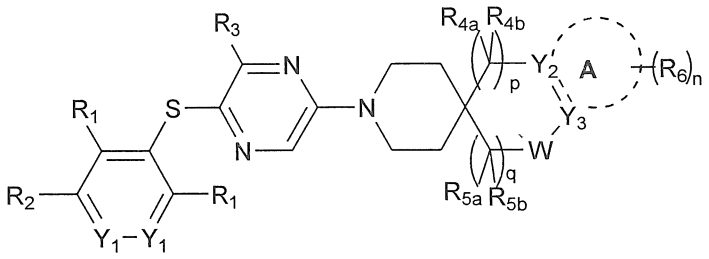
SHP2 được thể hiện rộng rãi và tham gia vào nhiều quá trình tín hiệu tế bào, như Ras-Erk, PI3K-Akt, Jak-Stat, Met, FGFR, EGFR, và các thụ thể insulin và con đường NF-kB, trong đó nó đóng vai trò quan trọng trong sự tăng sinh, biệt hóa, duy trì chu kỳ tế bào và di chuyển.

Sự tăng hoạt động của hoạt tính xúc tác SHP2 gây ra bởi đột biến mầm hoặc soma ở PTPN11 đã được xác định ở những bệnh nhân mắc hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, hội chứng loạn

sản tủy, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tế bào B/ung thư mô bạch huyết, và bệnh bạch cầu tùy xương cấp. Ngoài ra, việc kích hoạt đột biến PTPN11 cũng đã được tìm thấy trong các khối u rắn, như ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, u hắc sắc tố, u nguyên bào thần kinh, caxinom tế bào gan. Do đó, sự hiện diện của protein SHP2 được kích hoạt hoặc điều hòa tăng trong bệnh ung thư ở người và các bệnh khác làm cho SHP2 trở thành mục tiêu tuyệt vời để phát triển các liệu pháp mới. Các hợp chất theo sáng chế đáp ứng nhu cầu của các phân tử nhỏ nhằm ức chế hoạt động của SHP2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazin dị vòng hữu hiệu làm chất ức chế SHP2 và for để điều trị các tình trạng gây ra qua trung gian SHP2. Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc chung là Công thức I hoặc muối dược dụng của nó:



I

Mỗi R_1 độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

R_2 là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, $-N_3$, carboxyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$alkyl, $-CON(C_{1-6}alkyl)_2$, $-COC_{1-6}$alkyl, $-NHCOC_{1-6}$alkyl, $-NC_{1-6}$alkyl-CO-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C_{5-10}$dị vòng; hoặc

R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành aryl có từ 6 đến 10 cạnh, vòng heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

Mỗi Y_1 độc lập là N hoặc CR_{1a};

Mỗi R_{1a} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

R_3 là -H hoặc $-NH_2$;

Mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành CO, C=NH, hoặc C=N-OH;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

Mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh hoặc $C=NR_{5c}$, và R_{5c} là -H, hoặc $-C_{1-6}$alkyl; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

q là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

W là không có mặt, -O, -S hoặc $-NR_w$; và R_w là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-CO-C_{1-6}$alkyl, $-CO-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkyl-O- C_{1-6}alkoxy, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Vòng A không có mặt hoặc vòng có 3 đến 10 cạnh;

=== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Khi vòng A không có mặt, Y_2 là $CR_{2a}R_{2b}$, NR_{2a} hoặc O, và Y_3 là $CR_{3a}R_{3b}$, NR_{3a} hoặc O;

Khi vòng A là vòng có 3 đến 10 cạnh,

i) Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N, khi ⎓ là liên kết đơn;

hoặc

ii)Y_2 là C, và Y_3 là C, khi ⎓ là liên kết đôi;

Mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_6 độc lập là -H, halogen, $-NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, $-NO_2$, oxo, =O, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-O-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-CO-OR_{6a}, $-C_{1-6}$alkylen-C_{3-10}dị vòng, $-C_{1-6}$alkylen-C_{5-10}heteoaryl, $-C_{1-6}$alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{3-10}$carboxyclic, $-C_{3-10}$dị vòng, -CO-C_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-C_{3-10}dị vòng, -O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -O-C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{3-10}carboxyclic, -O-C_{3-10}dị vòng, $-NR_{6a}$-CO-C_{1-6}alkyl, $-NR_{6a}$-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-CO-C_{5-10}heteoaryl, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}dị vòng, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, $-NR_{6a}$-SO_2C_{1-6}alkyl, -S-C_{1-6}alkyl, $-SONR_{6a}R_{6b}$, $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$, -SO-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, $-PO(C_{1-6}alkyl)_2$, $-PO(C_{1-6}alkoxy)_2$, $-C_{3-10}$dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl; mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý; và n là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc

Hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, $-C_{3-6}$dị vòng hoặc $-C_{3-6}$carboxyclic, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

Mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế.

Sáng chế còn đề xuất một số giải pháp kỹ thuật được ưu tiên liên quan đến hợp chất có Công thức I.

Theo một số phương án của Công thức I:

Mỗi R_1 độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc được thế hoặc không được thế C_{1-6}alkyl;

R_2 là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, $-N_3$, carboxyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-CONH_2$, $-CONHC_{1-6}$alkyl, $-CON(C_{1-6}alkyl)_2$, $-COC_{1-6}$alkyl, -NH-CO-C_{1-6}alkyl, $-NC_{1-6}$alkyl-CO-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C_{5-10}$dị vòng; hoặc

R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành vòng heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

Mỗi Y_1 độc lập là N hoặc CR_{1a};

Mỗi R_{1a} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

R_3 là -H hoặc $-NH_2$;

Mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành CO;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

Mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

q là 1, 2, 3 hoặc 4;

W là không có mặt, O, NR_w hoặc S;

R_w là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-CO-C_{1-6}$alkyl, $-CO-OC_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Vòng A không có mặt hoặc vòng có 3 đến 10 cạnh;

=== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Khi vòng A không có mặt, Y_2 là $-CR_{2a}R_{2b}$, $-NR_{2a}$ hoặc -O, và Y_3 là $-CR_{3a}R_{3b}$, $-NR_{3a}$ hoặc O;

Khi vòng A là vòng có 3 đến 10 cạnh,

i) Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N, khi === là liên kết đơn; hoặc

ii) Y_2 là C, và Y_3 là C , khi === là liên kết đôi;

Mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_6 độc lập là -H, halogen, $-NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, $-NO_2$, oxo, =O, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-O-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-$CO-OR_{6a}$, $-C_{1-6}$alkylen-C_{3-10}dị vòng, $-C_{1-6}$alkylen-C_{5-10}heteoaryl, $-C_{1-6}$alkylen-$CO-NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-$CO-NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-$CO-C_{1-6}$alkyl, -CO-

$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-C_{3-10}dị vòng, -O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -O-C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{3-10}carboxyclic, -NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-CO-C_{5-10}heteoaryl, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}dị vòng, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -S-C_{1-6}alkyl, -$SONR_{6a}R_{6b}$, -$SO_2NR_{6a}R_{6b}$, -SO-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -$PO(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{3-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý; và n là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc

Hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, -C_{3-6}dị vòng hoặc -C_{3-6}carboxyclic, và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý;

Mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_1 độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; -C_{1-6}alkyl; -C_{1-6}alkoxy; -C_{1-6}alkyl được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc -C_{1-6}alkoxy được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_1 độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; -C_{1-3}alkyl; -C_{1-3}alkoxy; -C_{1-6}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc -C_{1-6}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy.

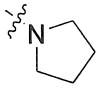
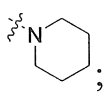
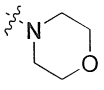
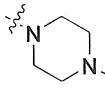
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_1 độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; -C_{1-3}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_1 độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_1 độc lập là -Cl, hoặc -H.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; -N_3; carboxyl; -C_{1-6}alkyl; -C_{1-6}alkoxy; -NHC_{1-6}alkyl; -$N(C_{1-6}alkyl)_2$; -$CONH_2$; -$CONHC_{1-6}$alkyl; -$CON(C_{1-6}alkyl)_2$; -COC_{1-6}alkyl; -$NHCOC_{1-6}$alkyl; -$N(C_{1-6}alkyl)$-CO-C_{1-6}alkyl; -C_{5-10}dị vòng; -C_{1-6}alkyl được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc -C_{1-6}alkoxy được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; -N_3; carboxyl; -C_{1-3}alkyl; -C_{1-3}alkoxy; -NHC_{1-3}alkyl; -$N(C_{1-3}alkyl)_2$; -$CONH_2$; -$CONHC_{1-3}$alkyl; -$CON(C_{1-3}alkyl)_2$; -COC_{1-3}alkyl; -$NHCOC_{1-3}$alkyl; -$N(C_{1-3}alkyl)$-CO-C_{1-3}alkyl; -C_{5-10}dị vòng; -C_{1-6}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc -C_{1-6}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; -N_3; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$; -$CONH_2$; -$CONHCH_3$; -$CON(CH_3)_2$; -$COCH_3$; -NH-$COCH_3$; -$N(CH_3)$-$COCH_3$;  ;  ;  ;  ; -C_{1-3}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy;

isopropoxy; hoặc metyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 là -NH_2.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành vòng heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-COOH, -C_{1-6}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-6}alky)$_2$, -C_{1-6}alkylen-NHCO-C_{1-6}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -$SOCH_3$, -SO_2CH_3, -C_{5-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh hoặc dị vòng có 9 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, C1-3alkoxy được thế hoặc không được thế, C1-3alkyl được thế hoặc không được thế, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-COOH, -C_{1-3}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-3}alky)$_2$, -C_{1-3}alkylen-NHCO-C_{1-3}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -$SOCH_3$ hoặc -SO_2CH_3.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh hoặc dị vòng có 8 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; oxo; =O; -$CONH_2$; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; -CH_2OCH_3; -CH_2COOH; -$CH_2NHCONH_2$; -$CON(CH_3)_2$; -$CH_2NHCOCH_3$; -CO-$CON(CH_3)_2$; -$COCH_3$; -C_{1-}

$_3$alkyl được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2 hoặc carboxyl; hoặc -C_{1-3}alkoxy được thế bằng halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2 hoặc carboxyl.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 kết hợp với R_1 mà liền kề với nó để tạo thành dị vòng có 5 cạnh, và tùy ý được thế bằng -F hoặc -$COCH_3$.

Theo một số phương án của Công thức I, R_2 và R_1 là liền kề với nhau, cùng với vòng thơm mà chúng gắn vào tạo thành .

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi Y_1 độc lập là N hoặc CH.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O, C=NH, hoặc C=N-OH.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; -C_{1-3}alkyl; -C_{1-3}alkoxy; -C_{1-6}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-3}alkyl hoặc -C_{1-3}alkoxy; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{4a} hoặc R_{4b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; C_{1-3}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là -H, $-NH_2$, -OH, metyl, etyl, metoxy, etoxy; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O.

Theo một số phương án của Công thức I, p là 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -I; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; $-C_{1-3}$alkyl; $-C_{1-3}$alkoxy; $-C_{1-6}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặc $-C_{1-6}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặcR_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh, dị vòng có 9 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh; và mỗi nhóm trong số dị vòng hoặc heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, được thế hoặc không được thế $-C_{1-3}$alkoxy, hoặc $-C_{1-3}$alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{5a} hoặc R_{5b} độc lập là -H, $-NH_2$, -OH, metyl, etyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh; và mỗi nhóm trong số dị vòng hoặc heteroaryl chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{5a} hoặc R_{5b} độc lập là -H hoặc $-NH_2$.

Theo một số phương án của Công thức I, W là không có mặt, O, hoặc NR_w.

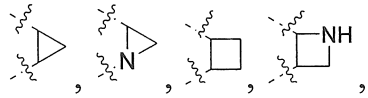
Theo một số phương án của Công thức I, W là NRw, và R_w là -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-CO-C_{1-3}$alkyl, $-COOC_{1-3}$alkyl, $-C_{1-3}$alkyl-CO-C_{1-}

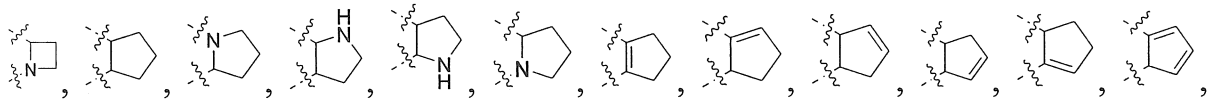
$_3$alkyl, -C_{1-3}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-3}alkyl được thế hoặc không được thế.

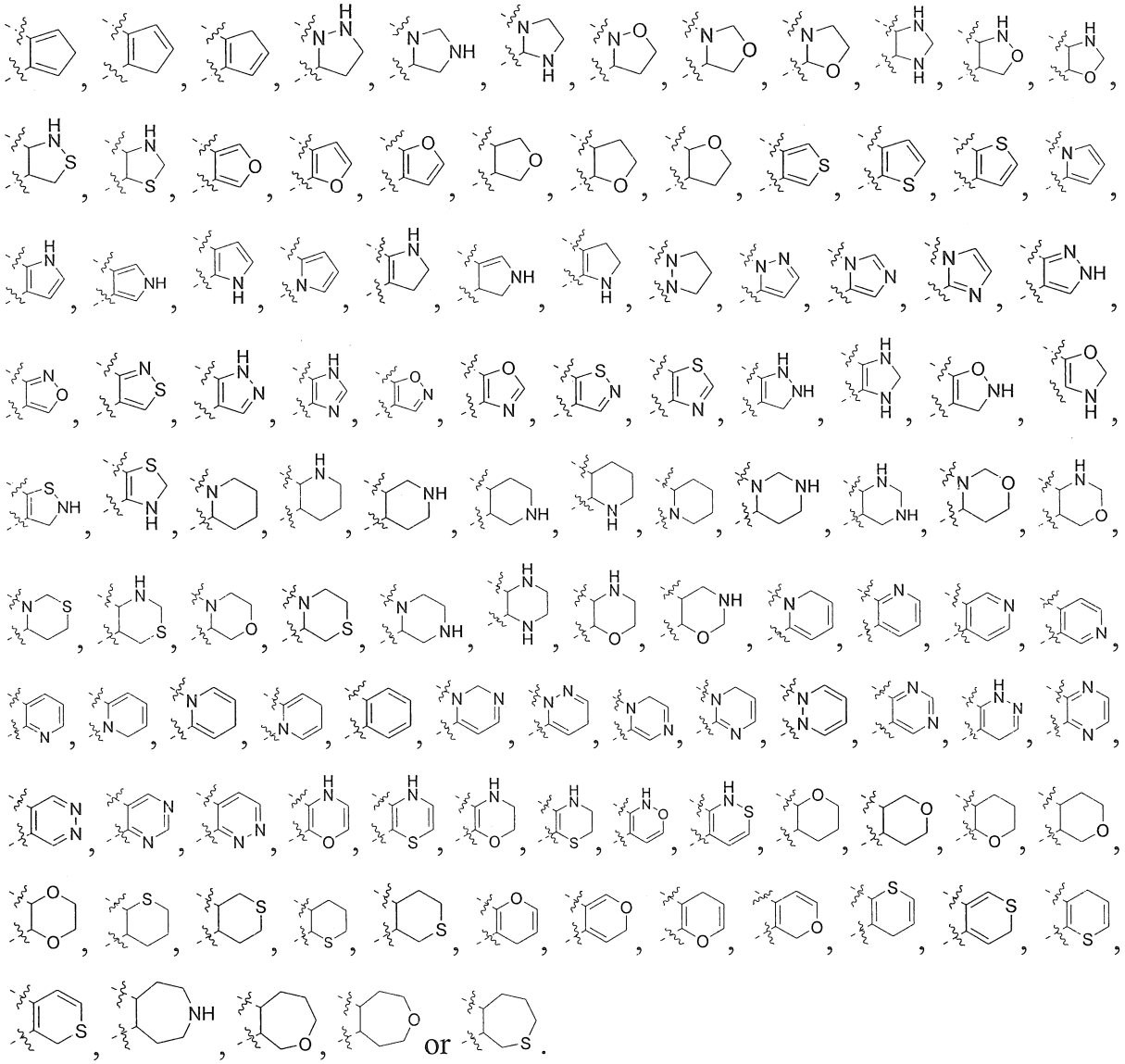
Theo một số phương án của Công thức I, W là NRw, và R_w là -H; -F; -Cl; -Br; -NH_2; -CN; -OH; -NO_2; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; metyl-CO- metyl; -C_{1-3}alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

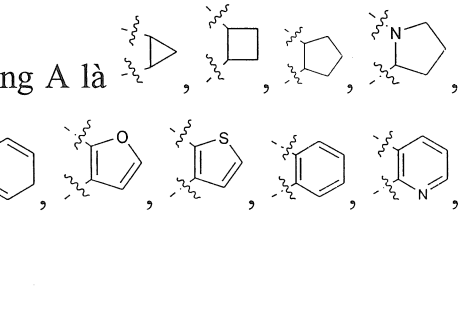
Theo một số phương án của Công thức I, vòng A là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh, aryl có 10 cạnh; heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh, heteroaryl có 10 cạnh; dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh, dị vòng có 9 cạnh, dị vòng có 10 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, carboxyclic có 7 cạnh, carboxyclic có 8 cạnh, carboxyclic có 9 cạnh hoặc carboxyclic có 10 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một số phương án của Công thức I, vòng A là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh; heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh; dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, carboxyclic có 7 cạnh hoặc carboxyclic có 8 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một số phương án của Công thức I, vòng A là 





Theo một số phương án của Công thức I, vòng A là  .

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N.

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là CR_{2a} và Y_3 là CR_{3a}.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; $-C_{1-3}$alkyl; $-C_{1-3}$alkoxy; $-C_{1-6}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặc $-C_{1-6}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-C_{1-3}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H hoặc metyl.

Theo một số phương án của Công thức I, R_{2a} là -H hoặc metyl, và R_{2b} là -H.

Theo một số phương án của Công thức I, R_{2a} và R_{2b} are cả hai -H.

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là CH hoặc N, và Y_3 là CH hoặc N.

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là CH, và Y_3 là CH.

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là CH, và Y_3 là N.

Theo một số phương án của Công thức I, Y_2 là N, và Y_3 là CH.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl, $-C_{1-3}$alkoxy, hoặc $-C_{1-6}$alkyl hoặc $-C_{1-6}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy.

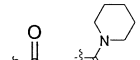
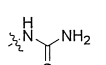
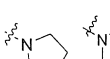
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_6 độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -$NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, oxo, =O, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -C_{1-6}alkylen-C_{5-10}dị vòng, -C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteoaryl, -C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -C_{1-6}alkylen-NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -C_{1-6}alkylen-NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-NR_{6a}-C_{5-10}dị vòng, -CO-NR_{6a}-C_{5-10}dị vòng, -CO-C_{5-10}dị vòng, -O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -O-C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{5-10}carboxyclic, -NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-CO-C_{5-10}heteoaryl, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}dị vòng, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -S-C_{1-6}alkyl, -$SO_2NR_{6a}R_{6b}$, -SO_2C_{1-6}alkyl, -$PO(CH_3)_2$, -C_{5-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl; hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh; heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh; dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh hoặc dị vòng có 6 cạnh; và và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý với halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, =O, oxo, carboxyl, -$CONH_2$, -$PO(C_{1-6}alkyl)_2$, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế.

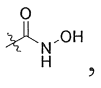
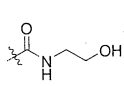
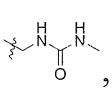
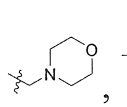
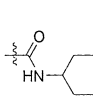
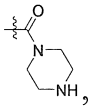
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_6 độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, -$NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, oxo, =O, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -C_{1-6}alkylen-C_{5-10}dị vòng, -C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteoaryl, -C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -C_{1-6}alkylen-NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-6}alkyl, -CO-NR_{6a}-C_{5-10}dị vòng, -CO-C_{5-10}dị vòng, -O-C_{5-10}carboxyclic, -NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}dị vòng, -S-C_{1-6}alkyl, -$SO_2NR_{6a}R_{6b}$, -SO_2C_{1-6}alkyl, -C_{5-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý -F, -Cl, Br, -NH_2, -OH, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh; carboxyclic có 5 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh

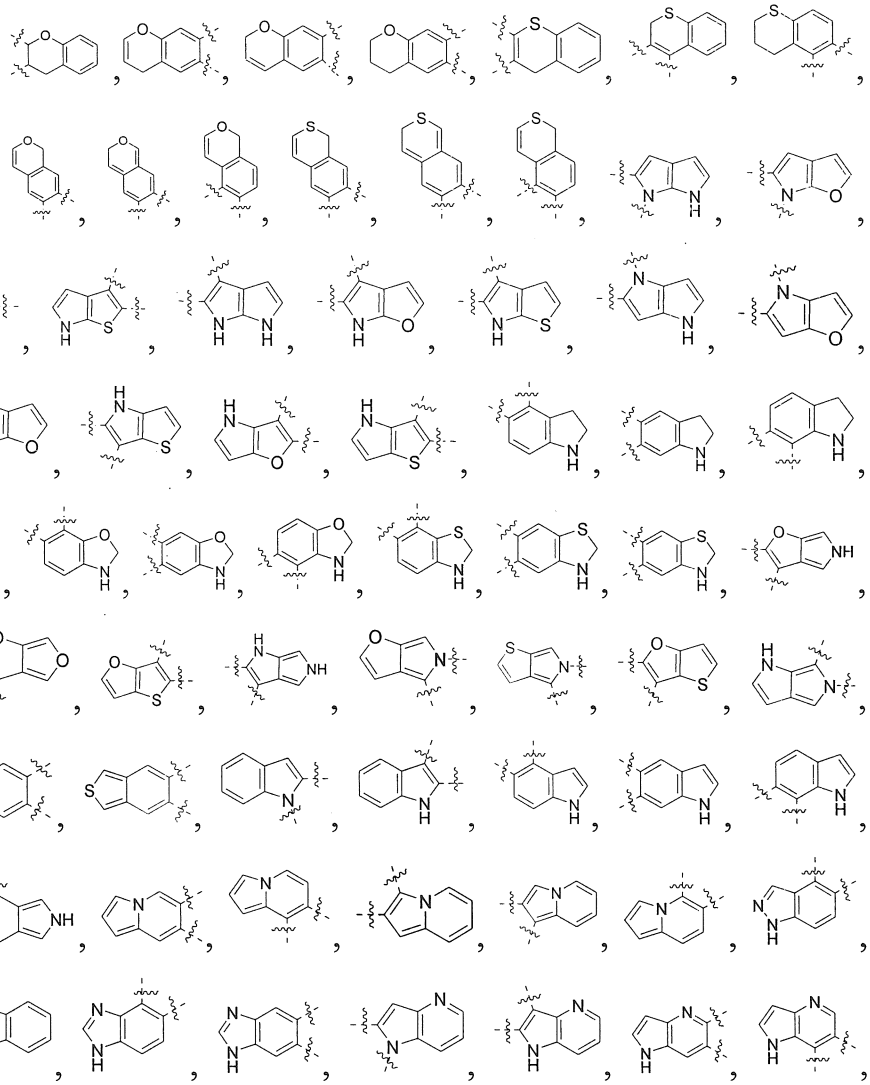
hoặc dị vòng có 5 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, =O, oxo, carboxyl, $-CONH_2$, $-PO(CH_3)_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

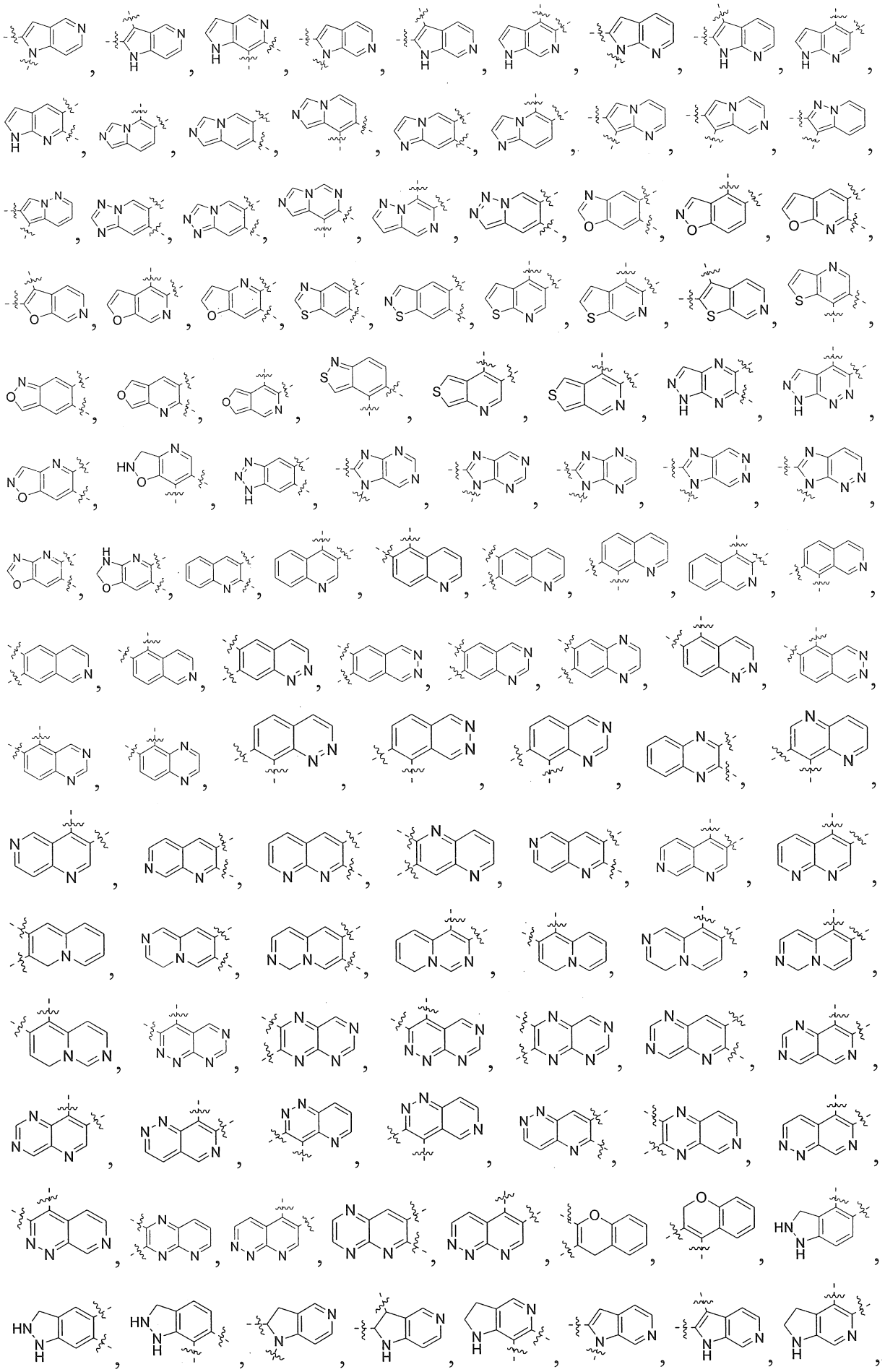
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_6 độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, $-NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, oxo, =O, carboxyl, $-C_{1-3}$alkoxy, $-C_{1-3}$alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-3}$alkylen-O-C_{1-3}alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-CO-OR_{6a}, $-C_{1-3}$alkylen-C_{5-6}dị vòng, $-C_{1-3}$alkylen-C_{5-6}heteoaryl, $-C_{1-3}$alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-3}$alkylen-NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-3}alkyl, -CO-NR_{6a}-C_{5-6}dị vòng, -CO-C_{5-6}dị vòng, -O-C_{5-6}carboxyclic, $-NR_{6a}$-CO-C_{1-6}alkyl, $-NR_{6a}$-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-C_{1-3}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-C_{3-6}dị vòng, -S-C_{1-3}alkyl, $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, -C_{5-6}dị vòng hoặc -C_{5-6}heteroaryl, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -OH, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh; carboxyclic có 5 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc dị vòng có 5 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, =O, oxo, carboxyl, $-CONH_2$, $-PO(CH_3)_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

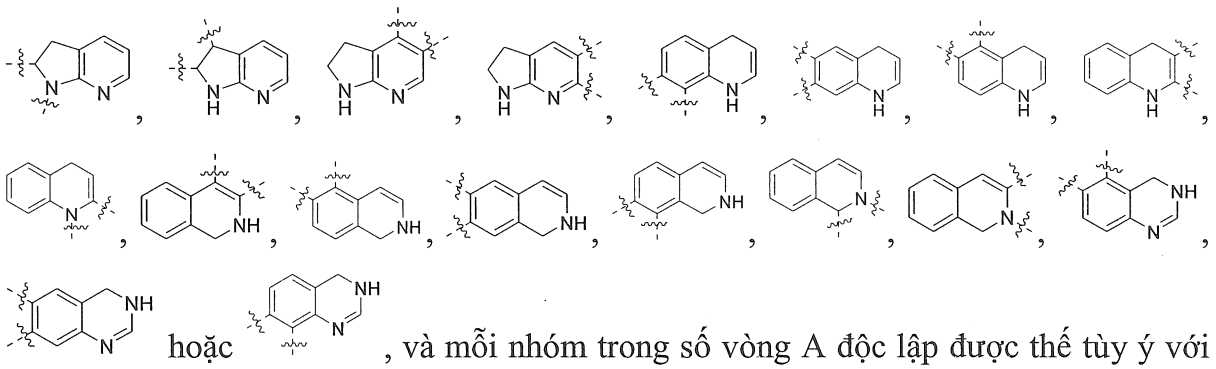
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_6 độc lập là -F, -Cl, -Br, =O, -OH, -CN, $-NH_2$, , $-CH_3$, , $-CF_3$, , $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-PO(CH_3)_2$, $-PO(OC_2H_5)_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, ,  , $-NHCOCH_3$,  , $-NHCONHCH_3$, ,  , , , , ,

, hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành , , hoặc, .

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_6 độc lập là metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, =O, oxo, -OH, -CN, -NH_2, -Cl, -Br, -CF_3, -OCF_3, -SO_2NH_2, -SO_2CH_3, -F, -CH_2NH_2, -SCH_3, , , , , , , ,  ,  , , , , , , , , ,  , ,  ,  ,  , hoặc .

Theo một số phương án của Công thức I, vòng A và the hai nhóm liền kề R_6 cùng nhau để tạo thành  .





hoặc , và mỗi nhóm trong số vòng A độc lập được thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm khácR_6.

Theo một số phương án của Công thức I, n là 0, 1, 2 hoặc 3.

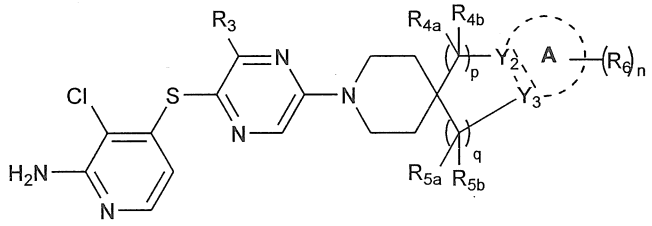
Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H; -F;- Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; $-C_{1-3}$alkyl; $-C_{1-3}$alkoxy; $-C_{1-3}$alkyl được thế bằng halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, -carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-C_{1-3}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; carboxyl; metyl; etyl; isopropyl; metoxy; metyl được thế bằng -F, -Cl, $-NH_2$, -OH, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; etyl được thế bằng -F, -Cl, $-NH_2$, -OH, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc propyl được thế bằng -F, -Cl, $-NH_2$, -OH, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Theo một số phương án của Công thức I, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, $-CH_3$, -OH, hoặc $-CH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án của Công thức I, hợp chất có Công thức II:



II

R_3 là -H hoặc $-NH_2$;

Mỗi R_{4a} hoặc R_{4b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O, C=NH, hoặc C=N-OH;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

Mỗi R_{5a} hoặc R_{5b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý;

q là 0,1, 2, 3 hoặc 4;

Vòng A không có mặt hoặc vòng có 3 đến 10 cạnh;

--- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Khi vòng A không có mặt, Y_2 là $CR_{2a}R_{2b}$, NR_{2a} hoặc O, và Y_3 là $CR_{3a}R_{3b}$, NR_{3a} hoặc O;

Khi vòng A là vòng có 3 đến 10 cạnh, và,

i) Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N, khi --- là liên kết đơn; hoặc

ii) Y_2 là C, và Y_3 là C, khi --- là liên kết đôi;

Mỗi R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

Mỗi R_6 độc lập là -H, halogen, $-NR_{6a}R_{6b}$, -CN, -OH, $-NO_2$, oxo, =O, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-O-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-CO-OR_{6a}, $-C_{1-6}$alkylen-C_{3-10}dị vòng, $-C_{1-6}$alkylen-C_{5-10}heteoaryl, $-C_{1-6}$alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-C_{1-6}$alkylen-NR_{6a}-CO-C_{1-6}alkyl, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-NR_{6a}-C_{3-10}dị vòng, -CO-C_{3-10}dị vòng, -O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_{6a}, -O-C_{1-6}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -O-C_{3-10}carboxyclic, $-NR_{6a}$-CO-C_{1-6}alkyl, $-NR_{6a}$-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-CO-C_{5-10}heteoaryl, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}dị vòng, $-NR_{6a}$-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -S-C_{1-6}alkyl, -$SONR_{6a}R_{6b}$, $-SO_2NR_{6a}R_{6b}$, -SO-C_{1-6}alkyl, $-SO_2$-C_{1-6}alkyl, $-PO(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{3-10}$dị vòng hoặc $-C_{5-10}$heteroaryl, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý; và n là 0, 1, 2 hoặc 3; hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, $-C_{3-6}$dị vòng hoặc $-C_{3-6}$carboxyclic, và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý;

Mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{4a} hoặc R_{4b} độc lập là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{4a} hoặc R_{4b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; carboxyl; metyl; etyl; metoxy; etoxy; metyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, metoxy hoặc etoxy; etyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, metoxy hoặc etoxy; metoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc etoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc R_{4a} và R_{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành C=O.

Theo một số phương án của Công thức II, p là 0, 1 hoặc 2.

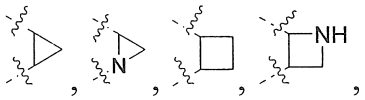
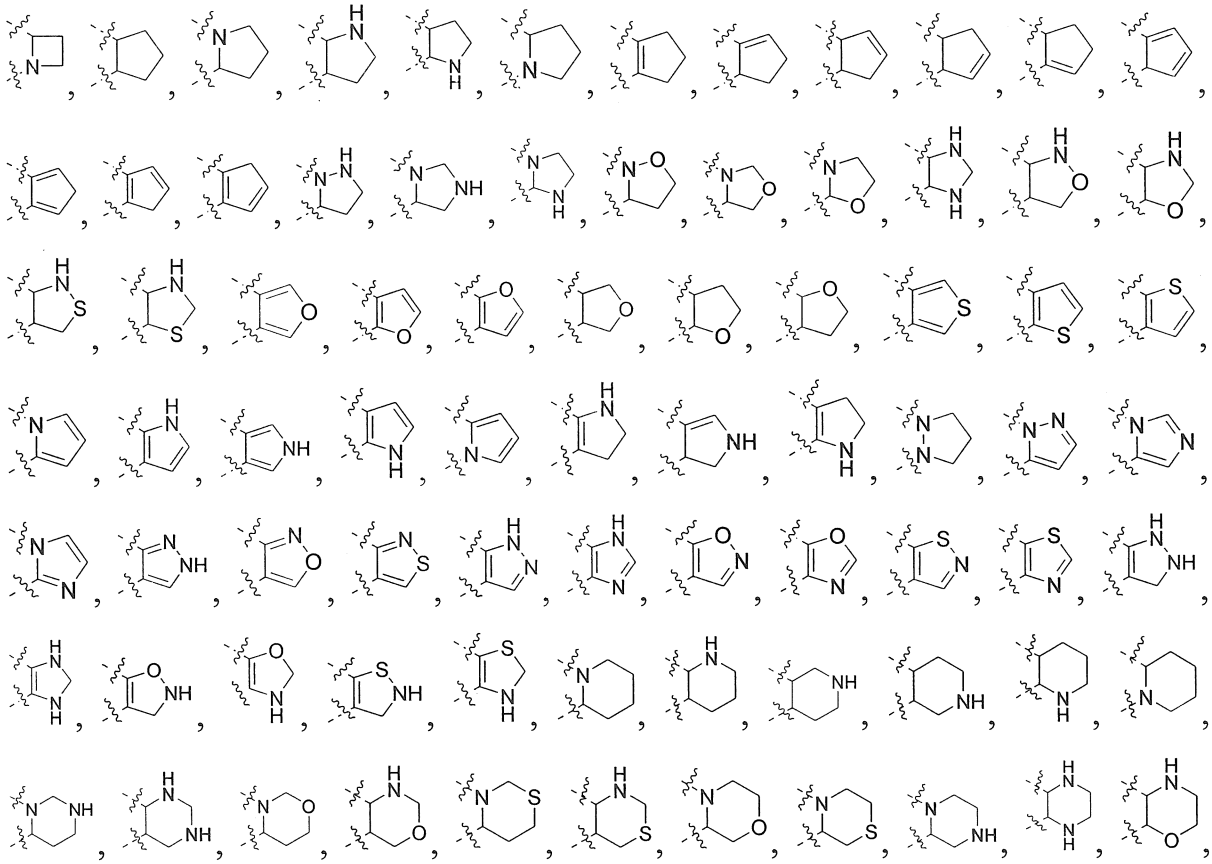
Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{5a} và R_{5b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; carboxyl; $-C_{1-3}$alkyl;- C_{1-3}alkoxy; $-C_{1-3}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy; hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh hoặc dị vòng có 6 cạnh; và mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkyl, hoặc $-C_{1-6}$alkoxy.

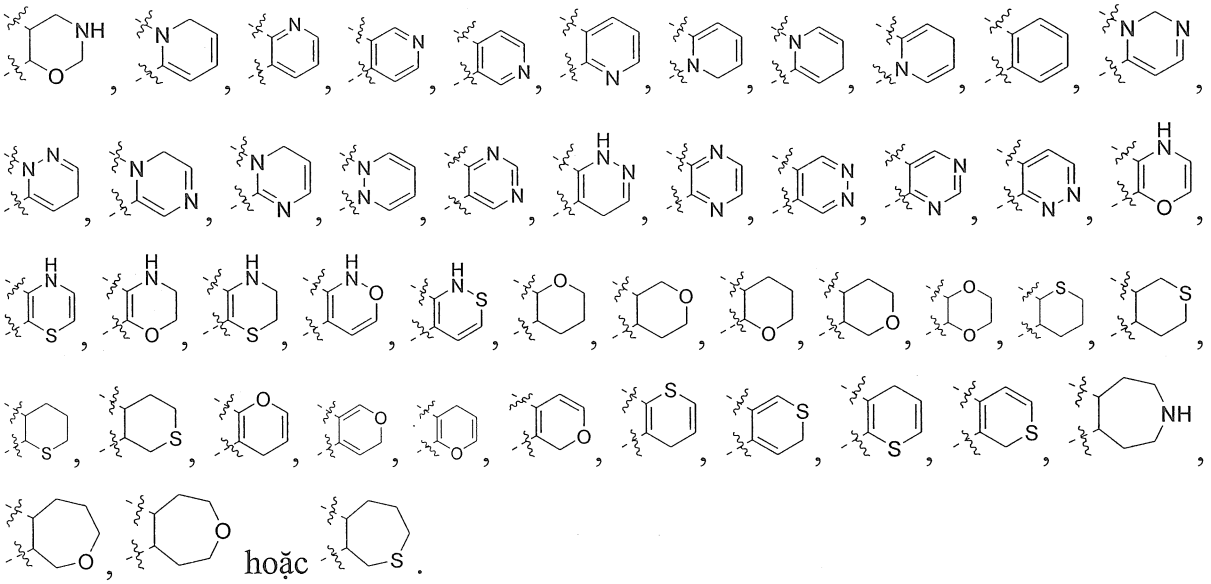
Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{5a} hoặc R_{5b} độc lập là -H; -Cl; -Br; $-NH_2$; -OH; carboxyl; metyl; etyl; metoxy; etoxy; metyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl hoặc metoxy; etyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl hoặc metoxy; metoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl hoặc metoxy; hoặc etoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl hoặc metoxy; hoặc R_{5a} và R_{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà cả hai chúng cùng gắn vào tạo thành , và *C là nguyên tử cacbon mà R_{5a} và R_{5b} gắn vào.

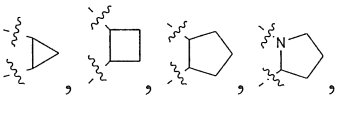
Theo một số phương án của Công thức II, vòng A là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh; heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh; dị vòng có 3 cạnh, dị

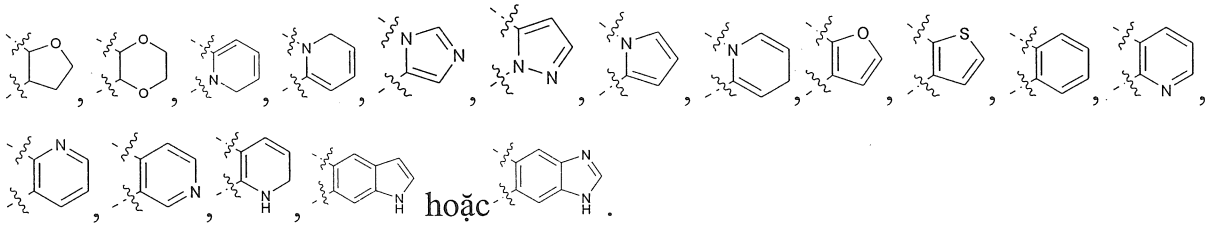
vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh, dị vòng có 9 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, carboxyclic có 7 cạnh, carboxyclic có 8 cạnh hoặc carboxyclic có 9 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một số phương án của Công thức II, vòng A là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh; heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh; dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, carboxyclic có 7 cạnh hoặc carboxyclic có 8 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O.

Theo một số phương án của Công thức II, vòng A là  , 



Theo một số phương án của Công thức II, vòng A là 



Theo một số phương án của Công thức II, Y_2 là CR_{2a} hoặc N, Y_3 là CR_{3a} hoặc N.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-C_{1-3}$alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy; hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

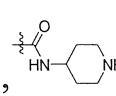
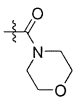
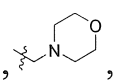
Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} và R_{3b} độc lập là -H hoặc metyl.

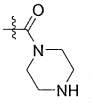
Theo một số phương án của Công thức II, R_{2a}, R_{2b}, R_{3a} và R_{3b} đều là -H.

Theo một số phương án của Công thức II, Y_2 là CH hoặc N, và Y_3 là CH hoặc N.

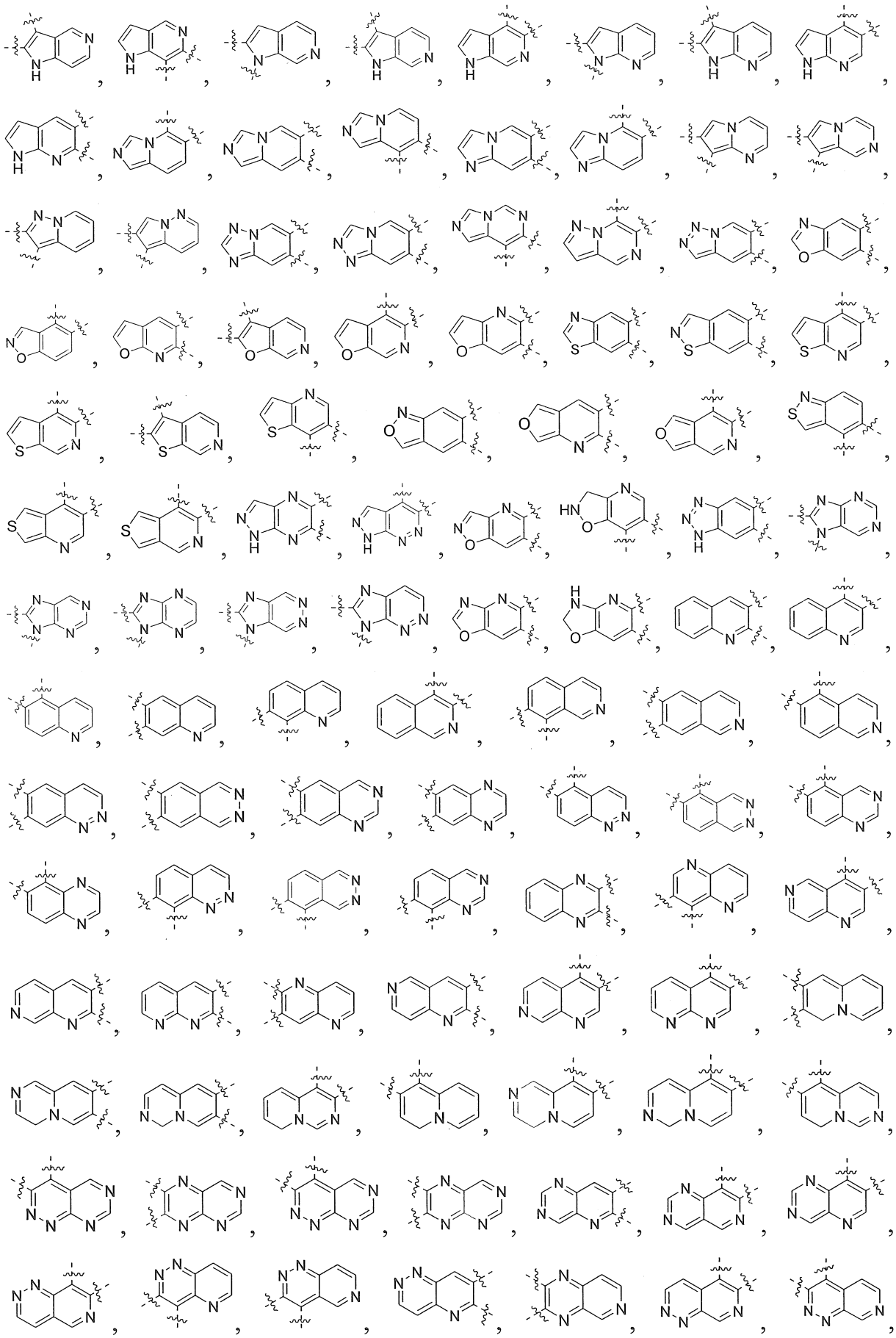
Theo một số phương án của Công thức II, Y_2 là C, và Y_3 là C.

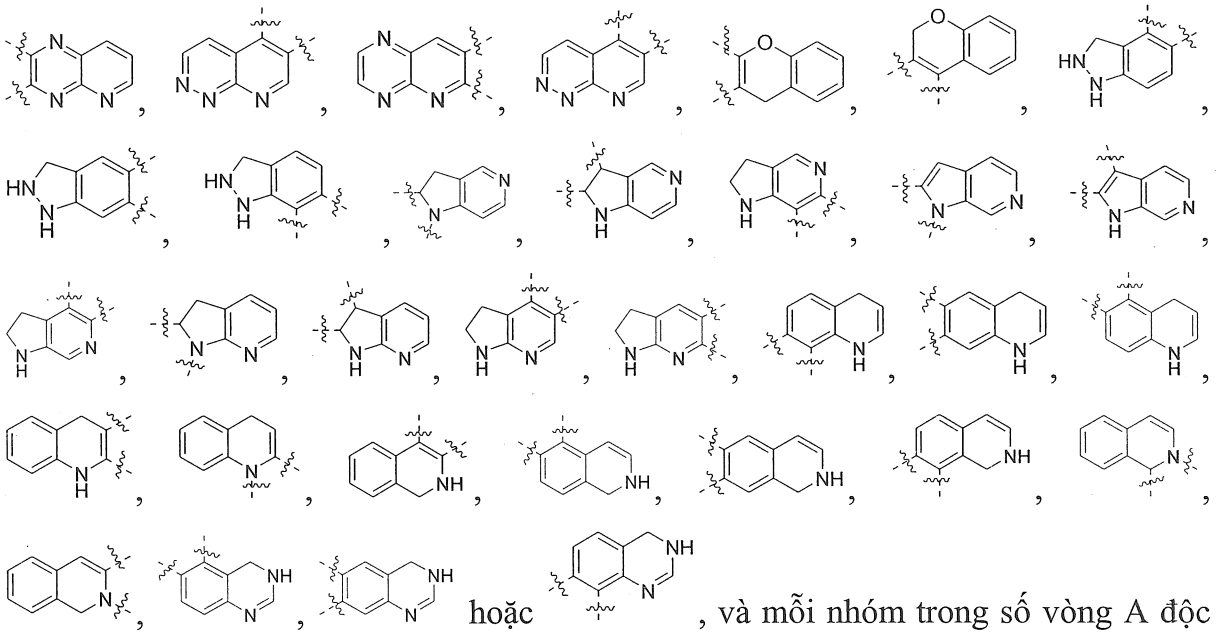
Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_6 độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -CN, -OH, oxo, =O, carboxyl, -C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkyl, -CH_2NH_2, -C_{1-3}alkylen-OCH_3, -CH_2-COOH, -CH_2-COO-C_{1-3}alkyl, -CH_2-C_{5-10}dị vòng, -C_{1-3}alkylen-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CH_2NH-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -COCO-$NR_{6a}R_{6b}$, -CO-C_{1-3}alkyl, -CONH-C_{5-10}dị vòng, -CO-dị vòng có 5 cạnh, -CO-dị vòng có 6 cạnh, -O-carboxyclic có 5 cạnh, -O-carboxyclic có 6 cạnh, -NH-CO-C_{1-3}alkyl, -NR_{6a}-CO-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-3}alkylen-$NR_{6a}R_{6b}$, -NR_{6a}-C_{1-3}alkylen-C_{5-10}dị vòng, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2NH_2, -SO_2CH_3, dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, oxo, =O, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl; hoặc hai nhóm liền kề R_6 có thể kết hợp cùng nhau để tạo thành aryl có 6 cạnh; carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh hoặc dị vòng có 5 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi vòng trong hệ vòng này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, =O, oxo, carboxyl, -$CONH_2$, -$PO(C_{1-3}alkyl)_2$, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_6 độc lập là -F, -Cl, -Br, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -CN, -OH, oxo, =O, carboxyl, metoxy, etoxy, metyl, etyl, isopropyl, -CH_2NH_2, -$CH_2CH_2OCH_3$, -CH_2-COOH, -CH_2NH-$CONHCH_3$, -$CONH_2$, -$CON(CH_3)_2$, -CONHOH, -$CONHCH_2CH_2OH$, -CO-$CON(CH_3)_2$, -$COCH_3$, -SO_2NH_2, -SO_2CH_3, -SCH_3, -NH-$COCH_3$,  , ,  ,  , , , , , , hoặc , và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với -F, -NH_2, -OH, oxo, =O, hoặc được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_6 độc lập là metyl, metoxy, =O, oxo, -OH, -CN, $-NH_2$, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, -F, $-CH_2NH_2$,  , hoặc .

Theo một số phương án của Công thức II, vòng A và hai nhóm liền kề R_6 cùng nhau để tạo thành , .





và mỗi nhóm trong số vòng A độc lập được thế tùy ý với một hoặc nhiều nhóm R_6.

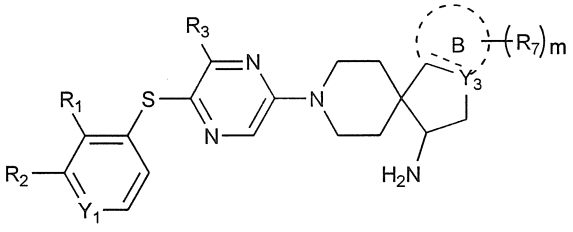
Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-3}$alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, -Cl, -Br, $-NH_2$, -OH, carboxyl, metyl, etyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, metyl được thế bằng -OH, hoặc etyl được thế bằng -OH.

Theo một số phương án của Công thức II, mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là -H, $-CH_3$, -OH, hoặc $-CH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án của Công thức II, n là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án của Công thức I, hợp chất là có công thức III:



III

R_1 là -H, -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế;

R_2 là -H, -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc -CO-C_{1-6}alkyl;

Y_1 là N hoặc CH;

R_3 là -H hoặc -NH_2;

Vòng B là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, carboxyclic có 3 đến 6 cạnh hoặc dị vòng có 3 đến 6 cạnh;

Y_3 là CH, N hoặc C;

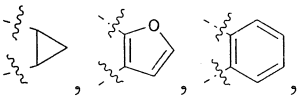
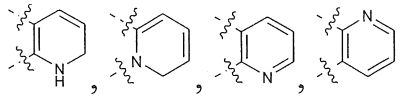
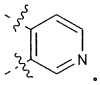
R_7 là halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -NH-$COCH_3$, -C_{1-6}alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc -C_{1-6}alkyl được thế hoặc không được thế; và m là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án của Công thức III, R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh, dị vòng có 9 cạnh hoặc dị vòng có 10 cạnh; và mỗi nhóm trong số dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, -NH_2, -CN, -OH, oxo, =O, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkoxy, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl, hoặc -CO-C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án của Công thức III, R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành ; và hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F hoặc -$COCH_3$.

Theo một số phương án của Công thức III, R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành .

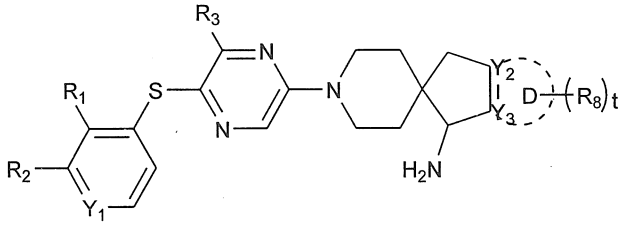
Theo một số phương án của Công thức III, vòng B là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh hoặc dị vòng có 6 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Theo một số phương án của Công thức III, vòng B là  ,  hoặc  .

Theo một số phương án của Công thức III, R_7 là $-NH_2$, -CN, oxo, =O, $-CONH_2$, $-NH-COCH_3$, metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án của Công thức III, m là 0 hoặc 1.

Theo một số phương án của Công thức I, hợp chất có Công thức IV:



IV

R_1 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc được thế hoặc không được thế- C_{1-6}alkyl;

R_2 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-NHC_{1-6}$alkyl, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc

R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 12 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc $-CO-C_{1-6}$alkyl;

Y_1 là N hoặc CH;

R_3 là -H hoặc $-NH_2$;

Vòng D là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh, hoặc dị vòng có 6 cạnh;

=== là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; và

i) Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N, khi === là liên kết đơn; hoặc

ii) Y_2 là C, và Y_3 là C, khi === là liên kết đôi;

Mỗi R_{2a} và R_{3a} là -H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế;

R_8 là halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$, $-S-C_{1-6}$alkyl, $-SO-C_{1-6}$alkyl, $-SO_2-C_{1-6}$alkyl, $-CO-NR_{8a}R_{8b}$, $-PO(C_{1-6}alkyl)_2$, $-PO(C_{1-6}alkoxy)_2$, $-NR_{8a}-CO-C_{1-6}$alkyl, $-NR_{8a}-CO-NR_{8a}R_{8b}$, $-O-C_{5-10}$carboxyclic, $-O-C_{5-10}$dị vòng, $-C_{5-10}$dị vòng hoặc $-C_{5-10}$heteroaryl, $-C_{5-10}$aryl, $-C_{1-6}$alkoxy, hoặc $-C_{1-6}$alkyl; và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý; và t là 0, 1, 2 hoặc 3; và

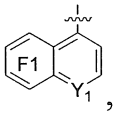
Mỗi R_{8a} và R_{8b} độc lập là H, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế.

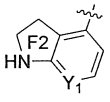
Theo một số phương án của Công thức IV, R_2 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc

O, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, $-C_{1-6}$alkoxy được thế hoặc không được thế, $-C_{1-6}$alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc $-CO-C_{1-6}$alkyl;

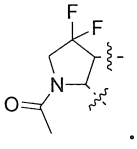
Theo một số phương án của Công thức IV, R_2 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-NHC_{1-3}$alkyl, $-N(C_{1-3}alkyl)_2$, $-C_{1-3}$alkoxy, $-C_{1-3}$alkyl; hoặc R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành vòng dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metoxy, etoxy, metyl, etyl, -CO-metyl, hoặc -CO-etyl;

Theo một số phương án của Công thức IV, R_2 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, metoxy, etoxy, metyl, hoặc etyl; hoặc R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành dị vòng có 5 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi vòng thuộc hệ vòng độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metoxy, etoxy, metyl, etyl, -CO-metyl, hoặc -CO-etyl;

Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 và R_2, cùng với vòng thơm mà chúng gắn vào tạo thànhto 

, hoặc 

và ring F1 hoặc F2 độc lập được thế tùy ý với -F hoặc $-COCH_3$.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 kết hợp với R_2 mà liền kề với nó để tạo thành 

.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_2 là $-NH_2$.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, được thế hoặc không được thế $-C_{1-3}$alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế $-C_{1-3}$alkyl.

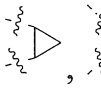
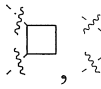
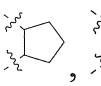
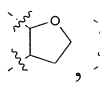
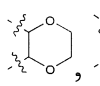
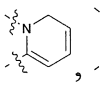
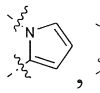
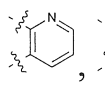
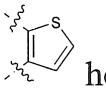
Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metoxy, etoxy, metyl, hoặc metyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; metyl; hoặc metyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ -F, -Cl, hoặc -Br.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_1 là -Cl.

Theo một số phương án của Công thức IV, vòng D là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, dị vòng có 3 cạnh, dị vòng có 4 cạnh, dị vòng có 5 cạnh hoặc dị vòng có 6 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Theo một số phương án của Công thức IV, vòng D là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, carboxyclic có 3 cạnh, carboxyclic có 4 cạnh, carboxyclic có 5 cạnh, dị vòng có 5 cạnh hoặc dị vòng có 6 cạnh; và mỗi nhóm trong số heteroaryl hoặc dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Theo một số phương án của Công thức IV, vòng D là  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  hoặc .

Theo một số phương án của Công thức IV, Y_2 là CR_{2a} hoặc N, và Y_3 là CR_{3a} hoặc N.

Theo một số phương án của Công thức IV, mỗi R_{2a} và R_{3a} là -H, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, được thế hoặc không được thế $-C_{1-3}$alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế $-C_{1-3}$alkyl.

Theo một số phương án của Công thức IV, mỗi R_{2a} và R_{3a} là -H, metyl hoặc metoxy.

Theo một số phương án của Công thức IV, Y_2 là CH hoặc N, và Y_3 là CH hoặc N.

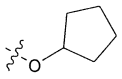
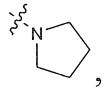
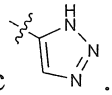
Theo một số phương án của Công thức IV, cả hai Y_2 và Y_3 là C.

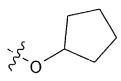
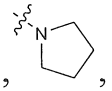
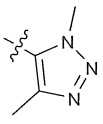
Theo một số phương án của Công thức IV, R_8 là -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$, -S-C_{1-6}alkyl, -CO-$NR_{8a}R_{8b}$, $-NR_{8a}$-CO-C_{1-6}alkyl, $-NR_{8a}$-CO-$NR_{8a}R_{8b}$, -O-C_{5-10}carboxyclic, -C_{5-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl, -C_{1-6}alkoxy, hoặc -C_{1-6}alkyl; và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, =O, được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkoxy, hoặc được thế hoặc không được thế -C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_8 là -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$, -S-C_{1-3}alkyl, -CO-$NR_{8a}R_{8b}$, -NH-CO-C_{1-3}alkyl, -NH-CO-$NR_{8a}R_{8b}$, -O-C_{5-10}carboxyclic, -C_{5-10}dị vòng, -C_{5-10}heteroaryl, -C_{1-3}alkoxy, hoặc -C_{1-3}alkyl; và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, =O, -C_{1-3}alkoxy, hoặc -C_{1-3}alkyl.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_8 là -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, proproyl, isopropoyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$, -S-C_{1-3}alkyl, -CO-$NR_{8a}R_{8b}$, -NH-CO-C_{1-3}alkyl, -NH-CO-$NR_{8a}R_{8b}$, -O-C_{5-10}carboxyclic, -C_{5-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl; và mỗi nhóm trong số này độc lập được thế tùy ý với -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, =O, metoxy, etoxy, metyl, hoặc etyl.

Theo một số phương án của Công thức IV, the C_{5-10}carboxyclic is carboxyclic có 5 cạnh, carboxyclic có 6 cạnh, carboxyclic có 7 cạnh, carboxyclic có 8 cạnh, carboxyclic có 9 cạnh hoặc carboxyclic có 10 cạnh; the C_{5-10}dị vòng is dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh, dị vòng có 7 cạnh, dị vòng có 8 cạnh, dị vòng có 9 cạnh hoặc dị vòng có 10 cạnh; và the C_{5-10}heteroaryl is heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh hoặc heteroaryl có 10 cạnh; và mỗi nhóm trong số dị vòng hoặc heteroaryl chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Theo một số phương án của Công thức IV, R_8 là -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, =O, metyl, etyl, isopropoyl, metoxy, $-SO_2CH_3$, $-SCH_3$, $-CONH_2$, $-NH-COCH_3$, $-NH-CONHCH_3$,  ,  , hoặc  .

Theo một số phương án của Công thức IV, R_8 là -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, =O, metyl, metoxy, $-SO_2CH_3$, $-SCH_3$, $-CONH_2$, $-NH-COCH_3$, $-NH-CONHCH_3$, ,  ,  , hoặc  .

Theo một số phương án của Công thức IV, t là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án của Công thức I, II, III hoặc IV, hợp chất này là:

1	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
2	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
3	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-amin
4	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-amin
5	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
6	(R)-1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
7	1-(4-((3-amino-5-((2R)-2-aminospiro[bixyclo[3.1.0]hexan-3,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
8	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin
9	(R)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7',8'-dihydro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amin
10	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-

	dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
11	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
12	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin
13	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril
14	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
15	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
16	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-carbonitril
17	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-carboxamit
18	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
19	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
20	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin
21	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin
22	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
23	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
24	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfonyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
25	(1S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfinyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
26	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-

	dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit
27	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-N,N-dimetyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit
28	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
29	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
30	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
31	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[xyclopenta[a]naphtalen-2,4'-piperidin]-3-amin
32	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
33	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,6-diamin
34	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-yl)dimetylphosphin oxit
35	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(triflometyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
36	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
37	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-pyrol-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
38	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
39	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-diflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
40	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-diflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
41	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)dimetylphosphin oxit
42	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-

	flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril
43	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit
44	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
45	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin
46	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)ure
47	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
48	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
49	(S)-1'-(5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
50	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
51	(S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
52	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
53	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
54	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
55	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
56	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin
57	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)dimetylphosphin oxit
58	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-

	((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
59	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)(piperidin-1-yl)metanone
60	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-morpholino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
61	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6,7-triflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
62	(S)-4-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)morpholin-3-on
63	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)metansulfonamit
64	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[xyclopenta[b]quinolin-2,4'-piperidin]-1-amin
65	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
66	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
67	(1R,3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,3-diamin
68	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin
69	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin
70	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-on
71	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[indolin-2,4'-piperidin]-3-amin
72	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin
73	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3-clo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
74	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-

	(metylthio)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
75	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
76	(S)-1'-(5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
77	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
78	(S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
79	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-(tert-butyl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin
80	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxylic acid
81	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-2-amin
82	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin
83	(S)-1'-(5-(quinolin-4-ylthio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
84	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
85	(S)-1'-(5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
86	(S)-1'-(5-(pyridin-4-ylthio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
87	(S)-1'-(6-amino-5-((3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
88	(S)-1'-(6-amino-5-((3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
89	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
90	dietyl(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-

	yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)phosphonat
91	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
92	(S)-1'-(5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
93	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
94	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
95	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
96	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[furo[2,3-b]pyridin-2,4'-piperidin]-3-amin
97	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
98	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
99	(S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
100	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
101	(S)-1'-(5-((5-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
102	(S)-1'-(6-amino-5-((5-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
103	(S)-1-(4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
104	(S)-1'-(5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
105	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
106	(S)-1'-(5-((4-clopyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-

	dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
107	(S)-1'-(6-amino-5-((4-clopyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
108	(S)-1'-(5-((3-aminopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
109	(S)-1'-(6-amino-5-((3-aminopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
110	(S)-1'-(5-((3,5-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
111	(S)-1'-(6-amino-5-((3,5-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
112	(S)-1'-(5-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
113	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
114	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
115	(S)-1'-(5-((3-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
116	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
117	(S)-3-((5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)picolinonitril
118	(S)-3-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)picolinonitril
119	(S)-1'-(5-((2-clo-5-(triflometyl)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
120	(S)-1'-(6-amino-5-((2-clo-5-(triflometyl)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
121	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
122	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-

	dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
123	1'-(6-amino-5-((3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
124	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
125	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
126	1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
127	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
128	1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
129	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
130	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
131	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
132	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
133	(S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol
134	(S)-4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol
135	(S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol
136	(S)-4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol
137	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol
138	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-

	dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-ol
139	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin
140	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-on (2mg)
141	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-on
142	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-imino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
143	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-imino-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
144	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(4-imino-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
145	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-bromo-4-imino-4H,6H-spiro[xyclopenta[c]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
146	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(4-imino-4H,6H-spiro[xyclopenta[c]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
147	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(2-bromo-4-imino-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin
148	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
149	(Z)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on oxim
150	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-metoxy-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
151	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
152	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin

153	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
154	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin
155	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin
156	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin
157	(S)-1'-(6-amino-5-((3-flo-1H-indol-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
158	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)etan-1-on
159	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-yl)etan-1-on
160	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[indolin-2,4'-piperidin]-3-amin
161	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
162	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-amin
163	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-amin
164	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin
165	(1'S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin
166	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin
167	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin
168	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-

	dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin
169	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin
170	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin
171	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-2-amin
172	1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-3'-on
173	(1'S)-1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-3'-on
174	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-2,4'-piperidin]-3-amin
175	(3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-2,4'-piperidin]-3-amin
176	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2,0,5^{4},3^{3}]dodecan-7-yl)pyrazin-2-amin
177	1-(4-((3-amino-5-(2-aminospiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
178	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-4-amin
179	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-4-amin
180	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,2,0]heptan-3,4'-piperidin]-2-amin
181	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,2,0]heptan-3,4'-piperidin]-2-amin
182	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydro-1H-spiro[pentalen-2,4'-piperidin]-1-amin
183	(1R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydro-1H-spiro[pentalen-2,4'-piperidin]-1-amin
184	1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-

	yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
185	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
186	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
187	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,5-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amin
188	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,5-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amin
189	1-(4-((3-amino-5-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2,0,5^4,3^3]dodecan-7-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on
190	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amin
191	(5S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amin
192	6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-on
193	(R)-6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-on
194	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-5H-spiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-on
195	(S)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-5H-spiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-on
196	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[croman-4,4'-piperidin]-3-amin
197	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[croman-4,4'-piperidin]-3-amin
198	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
199	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin
200	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7',8'-dihydro-5'H-

	spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amin
201	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin
202	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin
203	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin
204	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin
205	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dimetoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
206	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dimetoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
207	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol
208	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
209	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin
210	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril
211	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
212	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,6-diamin
213	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-ol
214	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
215	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
216	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-

	dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2,5-diamin
217	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2,5-diamin
218	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
219	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin
220	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin
221	(S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin
222	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin
223	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carboxamit
224	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carboxamit
225	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carbonitril
226	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carbonitril
227	N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-yl)acetamit
228	(R)-N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-yl)acetamit
229	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(pyrolidin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
230	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(pyrolidin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
231	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
232	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1,4-

	dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
233	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylthio)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
234	2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)propan-2-ol
235	(S)-2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)propan-2-ol
236	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfonyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
237	N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)acetamit
238	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)acetamit
239	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit
240	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(xyclopentyloxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
241	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(xyclopentyloxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
242	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-on
243	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol
244	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol
245	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[xyclopenta[f]indole-6,4'-piperidin]-7-amin
246	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[xyclopenta[f]indole-6,4'-piperidin]-7-amin
247	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amin
248	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-

	1H-spiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amin
249	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
250	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin
251	1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)-3-metylure
252	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)-3-metylure
253	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV và ít nhất một tá dược dược dụng. Ngoài ra, trong chế phẩm, hợp chất nêu trên hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV có tỷ lệ khối lượng với tá dược nêu trên nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10,

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng dược phẩm nêu trên để bào chế thuốc.

Theo một số phương án, thuốc là để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là Ung thư, di căn do ung thư, bệnh tim mạch, rối loạn miễn dịch, xơ hóa, hoặc rối loạn mắt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là một hoặc nhiều bệnh được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, caxinom tế bào có vảy đầu và cổ, bệnh bạch cầu tùy xương cấp, bệnh ung thư vú, khối u thực quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đầu, caxinom dạ dày, ung thư mô bạch huyết, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV để bào chế thuốc.

Theo một số phương án, thuốc là để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là ung thư, di căn do ung thư, bệnh tim mạch, rối loạn miễn dịch, xơ hóa, hoặc rối loạn mắt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là một hoặc nhiều bệnh được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, caxinom tế bào có vảy đầu và cổ, bệnh bạch cầu tùy xương cấp, bệnh ung thư vú, khối u thực quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đầu, caxinom dạ dày, ung thư mô bạch huyết, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc dược phẩm được mô tả ở trên, để bào chế thuốc.

Theo một số phương án, thuốc là để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là Ung thư, di căn do ung thư, bệnh tim mạch, rối loạn miễn dịch, xơ hóa, hoặc rối loạn mắt.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là một hoặc nhiều bệnh được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, caxinom tế bào có vảy đầu và cổ, bệnh bạch cầu tùy xương cấp, bệnh ung thư vú, khối u thực quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đầu, caxinom dạ

dày, ung thư mô bạch huyết, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân có tình trạng which is gây ra bởi hoạt tính của SHP2, phương pháp này bao gồm việc dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc dược phẩm được mô tả ở trên.

Theo một số phương án, tình trạng gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là ung thư, di căn do ung thư, bệnh tim mạch, rối loạn miễn dịch, xơ hóa, hoặc rối loạn mắt.

Theo một số phương án, tình trạng gây ra bởi hoạt tính của SHP2 là hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, bệnh ung thư gan, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, caxinom tế bào có vảy của đầu và cổ, bệnh bạch cầu tùy xương cấp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đầu, caxinom dạ dày, u nguyên bào thần kinh, ung thư mô bạch huyết, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu đơn nhân to tủy xương tuổi thanh niên, bệnh ung thư gan, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, caxinom tế bào có vảy của đầu và cổ, bệnh bạch cầu tùy xương cấp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đầu, caxinom dạ dày, u nguyên bào thần kinh, ung thư mô bạch huyết, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tụy, và hỗn hợp của nó, chứa administering to động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc dược phẩm được mô tả ở trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "halogen", như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là flo, clo, bromo hoặc iodo. Nhóm halogen được ưu tiên bao gồm F, Cl và Br. Thuật ngữ "haloC_{1-6}alkyl", "haloC_{2-6}alkenyl", "haloC_{2-6}alkynyl" và "haloC_{1-6}alkoxy" có nghĩa là C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl hoặc C_{1-6}alkoxy trong đó một hoặc nhiều (cụ thể là, 1,2 hoặc 3) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên

tử halogen, đặc biệt là nguyên tử flo hoặc clo. Theo một số phương án, được ưu tiên là các nhóm floC$_{1-6}$alkyl, floC$_{2-6}$alkenyl, floC$_{2-6}$alkynyl và floC$_{1-6}$alkoxy, cụ thể là floC$_{1-3}$alkyl, ví dụ, các nhóm CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3 và floC$_{1-3}$alkoxy, ví dụ, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OCH_2CH_2F, OCH_2CHF_2 hoặc OCH_2CF_3, và most đặc biệt là CF_3, OCF_3 và $OCHF_2$.

Như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, alkyl bao gồm gốc hydrocacbon đơn hóa trị bão hòa có các nhóm mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Ví dụ, các gốc alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, 3- (2-metyl) butyl, 2-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, xyclopentyl, n- hexyl, 2-hexyl, 2-metylpentyl và xyclohexyl. Tương tự, C$_{1-8}$, như trong C$_{1-8}$alkyl được xác định là nhóm có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon sắp xếp mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Alkylen có nghĩa là nhóm đa chức thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi nhóm alkyl mà được xác định ở trên. Ví dụ, metylen (tức là, -CH_2-), etylen (tức là, -CH_2-CH_2- hoặc –$CH(CH_3)$-) và propylen (tức là, -CH_2-CH_2- CH_2-, -$CH(-CH_2-CH_3)$- hoặc –CH_2-$CH(CH_3)$-).

Gốc alkoxy là oxy ete được tạo thành từ các nhóm alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng được mô tả ở trên.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, tự nó hoặc là 1 phần của nhóm thế khác, dùng để chỉ hydrocacbon vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng. Phenyl và naphtyl là aryl được ưu tiên. Aryl được ưu tiên nhất là phenyl.

Thuật ngữ “dị vòng”, như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, tự nó hoặc là 1 phần của nhóm thế khác, dùng để chỉ hệ vòng không thơm đơn vòng hoặc đa vòng, bão hòa một phần hoặc bão hòa hoàn toàn, không được thế hoặc được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại được ưu tiên bao gồm N, O, và S, bao gồm cả N-oxit, sulfur oxit, và dioxit. Tốt hơn là, vòng là có từ 3 đến 8 cạnh và hoặc bão hòa đầy đủ hoặc có một hoặc nhiều mức chưa bão hòa.

Nhiều mức chưa bão hòa, tốt hơn là 1, 2 hoặc 3, như được bao gồm trong phạm vi định nghĩa nêu trên.

Ví dụ về các nhóm dị vòng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, oxopiperidinyl, oxoazepinyl, azepinyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, tetrahydroimidazolyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon và oxadiazolyl.

Thuật ngữ "heteroaryl", như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, tự nó hoặc là 1 phần của nhóm thế khác, dùng để chỉ hệ vòng thơm chứa cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại. Heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, được thế hoặc không được thế. Nhóm heteroaryl đơn vòng có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong khi đó heteroaryl đa vòng có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại. Vòng heteroaryl đa vòng có thể chứa chỗ nối vòng ngưng tụ, spiro hoặc nối cầu, ví dụ, heteroaryl hai vòng là heteroaryl đa vòng. Hệ vòng heteroaryl hai vòng có thể chứa từ 8 đến 12 nguyên tử thành phần. Vòng heteroaryl đơn vòng có thể chứa từ 5 đến 8 nguyên tử thành phần (cacbon và nguyên tử khác loại). Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thienyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, indolyl, azaindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl adeninyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, tự nó hoặc là 1 phần của nhóm thế khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không thơm một vòng, hai vòng hoặc đa vòng, được thế hoặc không được thế, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần, nhóm này tùy ý bao gồm liên kết alkylen mà qua đó nhóm xycloalkyl có thể được gắn vào. Nhóm "xycloalkyl" tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và tương tự như thế.

Thuật ngữ “carbonyl”, “-C=O”, “C=O”, “-CO”, “-C(O)”, và “CO” dùng để chỉ nhóm .

Thuật ngữ “oxo"dùng để chỉ gốc =O.

Bất cứ khi nào thuật ngữ "alkyl" hoặc "aryl" hoặc một trong các gốc tiền tố của chúng xuất hiện trong tên của một nhóm thế (ví dụ: aralky hoặc dialkylamino), trừ khi có quy định khác, bởi chính nó hoặc là một phần của nhóm thế khác, nó sẽ được hiểu là bao gồm cả những hạn chế được đưa ra ở trên đối với "alkyl" và "aryl". Số lượng nguyên tử cacbon được chỉ định (ví dụ, Cl-6) sẽ tham chiếu độc lập với số lượng nguyên tử cacbon trong một nhóm alkyl hoặc đến phần alkyl của một nhóm thế lớn hơn trong đó alkyl xuất hiện dưới dạng gốc tiền tố của nó.

Các nhóm thế của hai nhóm “R_1” của Công thức I, II, III hoặc IV có thể giống nhau hoặc khác nhau. Tương tự với “R_1”, và hai nhóm “Y_1” của Công thức I, II, III hoặc IV có thể giống hoặc khác nhau.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này, chẳng hạn như các hợp chất nhất định của Công thức I, II, III hoặc IV có thể chứa các nguyên tử cacbon thay thế không đối xứng (hoặc tâm bất đối) trong cấu hình R hoặc S. Sáng chế bao gồm các hỗn hợp raxemic, các đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối và các hỗn hợp của các đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối này.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này, khi được chỉ định cụ thể là đồng phân R- hoặc S-, trong tên hóa học hoặc trong bản vẽ, nên được hiểu tương ứng là đồng phân R hoặc đồng phân S được làm giàu. Ví dụ, trong phương án bất kỳ được mô tả trong tài liệu này, các đồng phân được chỉ định R hoặc S được làm giàu như vậy có thể hoàn toàn không chứa (ví dụ, với ít hơn 5%, dưới 1% hoặc không thể phát hiện được, như được xác định bởi phương pháp HPLC bất đối) các đồng phân khác đối với tâm bất đối tương ứng. Các đồng phân R- hoặc S được làm giàu có thể được điều chế bằng các phương pháp được minh họa trong ứng dụng này, chẳng hạn như bằng cách sử dụng một chất phụ trợ bất đối như R- hoặc S-tert-butylsulfinamit trong quy trình tổng hợp. Các phương pháp khác để điều chế các chất đồng phân R- hoặc S được làm

giàu ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh chế HPLC bất đối hỗn hợp đồng phân lập thể, như hỗn hợp raxemic. Các phương pháp chung để tách các đồng phân lập thể (chẳng hạn như chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang) bằng phương pháp HPLC đã biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể tồn tại ở dạng đồng vị hoặc được làm giàu có chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Đồng vị có thể là đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các đồng vị của các nguyên tử như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot bao gồm, nhưng không giới hạn ở ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, và ^{125}I. Các hợp chất có chứa các đồng vị khác của chúng và/hoặc các nguyên tử khác nằm trong phạm vi của sáng chế. Trong một số phương án, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của bất kỳ hợp chất nào được mô tả trong tài liệu này có thể được thay thế bằng deuteri để tạo ra các hợp chất được dán nhãn deuteri hoặc được làm giàu deuteri tương ứng.

Thuật ngữ "đối tượng" (sau đay được gọi tắt là "bệnh nhân"), như được sử dụng trong sáng chế này dùng để chỉ một loài động vật, tốt nhất là động vật có vú, tốt nhất là con người, là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ "hệ vòng" như được sử dụng trong sáng chế này, trừ khi có quy định khác, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng carboxyclic, vòng dị vòng, vòng dị thơm, v.v., cũng có thể chỉ bao gồm vòng dị vòng, và/hoặc vòng dị thơm, và tương tự, đặc biệt bao gồm các vòng cần được xác định theo bối cảnh, nhưng dù sao thì "hệ vòng" không bao gồm xycloalkyl dựa trên nhóm C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-3} alkyl, và không bao gồm xycloalkoxy dựa trên nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-3} alkoxy.

Các hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV có thể có các dạng đồng phân khác nhau. Ví dụ, nguyên tử cacbon bất đối bất kỳ có thể có mặt trong cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S), tốt hơn là trong cấu hình (R)- hoặc (S). Các nhóm thế ở liên kết đôi hoặc đặc biệt là vòng có thể có mặt ở dạng cis-(= Z-) hoặc trans (= E-). Do đó, các hợp chất có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc tốt hơn là dưới dạng chất đồng phân tinh khiết, tốt hơn là dưới dạng chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Khi dạng số nhiều (ví dụ: các hợp chất, muối) được sử dụng, bao gồm số ít (ví dụ: một hợp chất đơn, một muối duy nhất). "Một hợp chất" không loại trừ rằng (ví dụ: trong dược phẩm) có nhiều hơn một hợp chất của Công thức I, II, III hoặc IV (hoặc một loại muối của chúng), "a" chỉ là mạo từ không xác định. "A" do đó tốt nhất có thể được đọc là "một hoặc nhiều", tốt nhất là thay thế cho "một".

"SHP2" có nghĩa là "Src Homolgy-2 phosphataza" và còn được gọi là SH-PTP2, SH-PTP3, Syp, PTPlD, PTP2C, SAP-2 hoặc PTPNl1.

Bệnh ung thư ẩn chứa "đột biến PTPNll" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: N58Y, D61Y, V; E69K; A72V, T, D; E76G, Q, K (ALL); G60A: D61Y; E69V; F71K; A72V; T731; E76G, K; R289G; G503V (AML); G60R, D61Y, V, N; Y62D; E69K; A72T, V; T731; E76K, V,g, A, Q; El39D; G503A, R; Q506P (JMML); G60V; D61V; E69K; F71 lít; A72V; E76A (MDS), Y63C (CMML); Y62C; E69K; T507K (u nguyên bào thần kinh); V46L; N58S; E76V (Bệnh ung thư phổi), R138Q (u hắc sắc tố); E76G (bệnh ung thư kết tràng)

Thuật ngữ "chế phẩm", như được sử dụng ở đây, nhằm mục đích bao gồm một sản phẩm bao gồm các thành phần được chỉ định với số lượng được chỉ định, cũng như bất kỳ sản phẩm nào tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần được chỉ định với số lượng được chỉ định. Theo đó, các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế là thành phần hoạt chất cũng như phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế cũng là một phần của sáng chế. Hơn nữa, một số dạng tinh thể cho các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng đa hình và như vậy được dự định đưa vào sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất có thể tạo thành dung môi với nước (tức là hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường và các dung môi như vậy cũng được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt ở dạng muối dược dụng. Để sử dụng trong y học, muối của các hợp chất theo sáng chế này là để chỉ "muối dược dụng" không độc hại. Các dạng muối dược dụng có thể chấp nhận được bao gồm các muối có tính axit/anion hoặc axit cation dược dụng. Các muối axit/anion dược dụng thường có dạng trong đó nitơ cơ bản được proton hóa với một axit vô cơ hoặc hữu cơ. Các axit hữu cơ hoặc vô cơ đại diện bao gồm clohydric, bromhydric, hydriodic,

percloric, lưu huỳnh, nitric, phosphoric, percloric, sulfuric, nitric, phosphoric, axetic, propionic, glycolic, lactic, sucxinic, maleic, fumaric, malic oxalic, pamoic, 2-naphtalensulfonic, p-toluensulfonic, xyclohexansulfamic, salixylic, saccrarinic hoặc trifloaxetic. Các muối bazơ/cation dược dụng bao gồm và không giới hạn ở nhôm, canxi, cloprocain, cholin, diethanolamin, etylendiamin, lithi, magie, kali, natri và kẽm.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Nói chung, các tiền dược chất này là dẫn xuất chức năng của các hợp chất dễ dàng chuyển đổi *in vivo* thành hợp chất cần thiết. Do đó, trong các phương pháp điều trị của sáng chế, thuật ngữ "dùng" sẽ bao gồm việc điều trị các rối loạn khác nhau được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc bằng hợp chất có thể không được bộc lộ cụ thể, nhưng chuyển hóa thành hợp chất được chỉ định *in vivo* sau khi dùng thuốc cho đối tượng. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất phù hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu "Design of Prodrugs", ed. giờ. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Dự định rằng, định nghĩa của bất kỳ nhóm thế hoặc biến tại một vị trí cụ thể trong phân tử là độc lập với định nghĩa của nó ở nơi khác trong phân tử đó. Được hiểu rằng, các nhóm thế và kiểu thay thế trên các hợp chất của sáng chế có thể được chọn bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra các hợp chất ổn định về mặt hóa học và có thể dễ dàng tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng như các phương pháp được thiết lập ra đây.

Sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả là có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và do đó có thể tạo ra chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân quay quang. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể này cũng như hỗn hợp raxamic của chúng, chất đồng phân đối ảnh được phân giải hầu như tinh khiết, tất cả các chất đồng phân dị hình có thể có, và muối dược dụng của nó.

Các hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV ở trên được hiển thị mà không có hóa học lập thể dứt khoát tại các vị trí nhất định. Sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân lập thể của các hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV và muối dược dụng của nó. Hơn nữa, hỗn hợp của các đồng phân lập thể cũng như các đồng phân lập thể cụ thể riêng biệt cũng được đưa vào. Trong diễn biến của các quy trình tổng hợp được sử

dụng để điều chế các hợp chất này, hoặc trong việc sử dụng các quy trình raxemic hóa hoặc epime hóa mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, các sản phẩm của các quy trình đó có thể là một hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể.

Khi tautome của hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV tồn tại, sáng chế bao gồm tautome có thể bất kỳ và muối dược dụng của nó, và hỗn hợp của chúng, trừ khi có quy định khác.

Khi hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV và muối dược dụng của nó tồn tại ở dạng solvat hoặc dạng đa hình, sáng chế bao gồm solvat và dạng đa hình có thể bất kỳ. Loại dung môi mà tạo thành solvat

Các loại dung môi mà tạo thành solvat là không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi là chấp nhận được về mặt dược lý. Ví dụ, nước, etanol, propanol, axeton hoặc các loại tương tự khác đều có thể được sử dụng.

Thuật ngữ "muối dược dụng" là để chỉ muối được điều chế từ các bazơ hoặc axit không độc dược dụng. Khi hợp chất theo sáng chế là axit, muối tương ứng của nó có thể được điều chế một cách thuận tiện từ các bazơ không độc dược dụng, bao gồm cả các bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Khi hợp chất theo sáng chế là bazơ, muối tương ứng của nó có thể được điều chế một cách thuận tiện từ các axit không độc dược dụng, bao gồm cả các axit vô cơ và hữu cơ. Vì các hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV được dự định để sử dụng làm dược phẩm, tốt hơn chúng được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết, ví dụ ít nhất 60% tinh khiết, thích hợp hơn là ít nhất 75% tinh khiết, đặc biệt là ít nhất 98% tinh khiết (% là dựa trên khối lượng đối với cơ sở khối lượng).

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV (hoặc muối dược dụng của nó) làm hoạt chất, chất mang dược dụng và tùy ý các thành phần trị liệu hoặc tá dược khác. Dược phẩm chứa các thành phần thích hợp để dùng qua đường miệng, qua trực tràng, khu trú và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm cả dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch), mặc dù đường dùng thích hợp nhất trong trường hợp được cho bất kỳ sẽ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể, bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà hoạt chất sẽ được dùng. Dược phẩm có thể được trình bày một cách

thuận tiện ở dạng liều đơn vị và được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược.

Thực tế, các hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc tiền dược chất, hoặc chất chuyển hóa, hoặc muối dược dụng của nó, theo sáng chế có thể được kết hợp, làm hoạt chất trong hỗn hợp mật thiết, với chất mang dược tính theo quy ước kỹ thuật pha chế dược phẩm. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để dùng, ví dụ qua đường miệng hay ngoài đường tiêu hóa (kể cả tiêm trong tĩnh mạch). Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt phù hợp cho việc dùng qua đường miệng như viên nang, viên thuốc hình thoi hoặc viên nén, mỗi loại có chứa một lượng hoạt chất được xác định trước. Hơn nữa, các chế phẩm có thể được trình bày dưới dạng bột, dưới dạng viên cốm, dưới dạng dung dịch, dưới dạng huyền phù trong dịch lỏng nước, dưới dạng chất lỏng không chứa nước, dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu. Ngoài các dạng bào chế phổ biến được nêu ở trên, hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được dùng bằng các thiết bị giải phóng có kiểm soát và/hoặc cơ cấu giải phóng. Chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ của lĩnh vực dược. Nói chung, các phương pháp này bao gồm một bước kết hợp hoạt chất với chất mang tạo thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nói chung, các chế phẩm được điều chế bằng cách trộn đều và kết hợp chặt chẽ hoạt chất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được phân chia mịn hoặc cả hai. Sản phẩm sau đó có thể được định hình thuận tiện thành dạng trình bày mong muốn.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, có Công thức I, II, III hoặc IV. Hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV, hoặc muối dược dụng của nó, còn có thể được chứa trong dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu khác.

Chất mang dược dụng được sử dụng có thể, ví dụ, là chất rắn, lỏng hoặc khí. Ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, oxit magie, sucroza, đá talc, gelatin, aga, pectin, acaxia, magie stearat và axit stearic. Ví dụ về chất mang lỏng là xi-rô đường, dầu lạc, dầu ô liu và nước. Ví dụ về chất mang khí bao gồm cacbon dioxit và nitơ.

Trong việc bào chế các chế phẩm cho dạng liều dùng qua đường miệng, bmt dược tính thuận tiện bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương, chất bảo quản, chất tạo màu và các chất tương tự có thể được sử dụng để tạo thành chế phẩm dạng lỏng như hỗn dịch, cồn ngọt và dung dịch; trong khi các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân rã và các chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm rắn dùng qua đường miệng như bột, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là đơn vị liều dùng qua đường miệng được ưu tiên, theo đó chất mang dược tính rắn được sử dụng. Tùy ý, viên nén có thể được bao phủ bằng kỹ thuật có nước hoặc không có nước tiêu chuẩn.

Viên nén có chứa chế phẩm của sáng chế này có thể được điều chế bằng cách nén hoặc tạo khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ hoặc tá dược. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén, trong một máy thích hợp, hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý trộn với chất kết dính, chất bôi trơn, chất pha loãng trơ, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đúc khuôn có thể được tạo ra bằng cách đúc trong một máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất bột được làm ẩm bằng chất pha loãng chất lỏng trơ. Mỗi viên nén tốt nhất chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g hoạt chất và mỗi viên hoặc viên nang tốt nhất chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g hoạt chất. Ví dụ, chế phẩm dự định để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa từ khoảng 0,5mg đến khoảng 5g hoạt chất, được kết hợp với một lượng chất mang thích hợp và thuận tiện, có thể thay đổi từ khoảng 5 đến 95% tổng thành phần. Các dạng liều đơn vị thường sẽ chứa từ khoảng lmg đến khoảng 2g hoạt chất, thường là 25mg, 50mg, l00mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg hoặc l000mg.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch chứa hoạt chất trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được chứa trong đó như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Dịch phân tán còn có thể được bào chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng trong dầu. Ngoài ra, chất bảo quản có thể được chứa trong đó để ngăn ngừa sự phát triển bất lợi của vi sinh vật.

Dược phẩm theo sáng chế phù hợp cho việc sử dụng tiêm bao gồm các dung dịch hoặc thể phân tán trong nước vô trùng. Hơn nữa, chế phẩm có thể ở dạng bột vô trùng để điều chế ngay lập tức các dung dịch hoặc thể phân tán tiêm được vô trùng như vậy. Trong mọi trường hợp, dạng tiêm cuối cùng phải được vô trùng và phải có chất lỏng hiệu quả để dễ dàng tiêm. Các thành phần dược phẩm phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và lưu trữ; do đó, tốt nhất nên được bảo quản chống lại tác động gây ô nhiễm của các vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán có chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ: glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), dầu thực vật và hỗn hợp thích hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp cho việc sử dụng tại chỗ, ví dụ như khí dung, kem, thuốc mỡ, lotion, bột bụi hoặc tương tự. Hơn nữa, chế phẩm có thể ở dạng phù hợp để sử dụng trong các thiết bị qua da. Các chế phẩm này có thể được bào chế, sử dụng hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, thông qua các phương pháp chế biến thông thường. Ví dụ, một loại kem hoặc thuốc mỡ được bào chế bằng cách trộn lẫn vật liệu ưa nước và nước, cùng với khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng hợp chất, để tạo ra một loại kem hoặc thuốc mỡ có độ đặc mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng qua trực tràng và chất mang là chất rắn. Được ưu tiên là, hỗn hợp tạo thành viên đạn liều đơn vị. Các chất mang phù hợp bao gồm bơ ca cao và các vật liệu khác thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuốc đạn có thể được tạo thành một cách thuận tiện bằng cách trước hết kết hợp chế phẩm với chất mang được làm mềm hoặc tan chảy sau đó làm lạnh và tạo hình trong khuôn.

Ngoài các thành phần chất mang đã nói ở trên, dược phẩm được mô tả ở trên có thể bao gồm, nếu thích hợp, một hoặc nhiều thành phần chất mang khác như chất pha loãng, chất đệm, chất tạo hương, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất bôi trơn, chất bảo quản (kể cả chất chống oxy hóa) và các chất tương tự. Hơn nữa, các chất bổ trợ khác có thể được đưa vào để làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận. Chế phẩm có chứa hợp chất được mô tả bởi Công thức I, II, III

hoặc IV hoặc muối dược dụng của nó cũng có thể được điều chế ở dạng bột hoặc dạng lỏng cô đặc.

Thông thường, mức liều theo thứ tự từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 150mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày là hữu hiệu trong điều trị các tình trạng bệnh nêu trên, hoặc thay vào đó khoảng 0,5mg đến khoảng 7g mỗi bệnh nhân mỗi ngày. Ví dụ, viêm, ung thư, bệnh vẩy nến, dị ứng/hen suyễn, bệnh và các tình trạng của hệ thống miễn dịch, bệnh và các tình trạng của hệ thống thần kinh trung ương (CNS), có thể được điều trị hiệu quả bằng cách sử dụng khoảng 0,01 đến 50mg hợp chất mỗi kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày, hoặc thay thế khoảng 0,5mg đến khoảng 3,5g mỗi bệnh nhân mỗi ngày.

Tuy nhiên, người ta hiểu rằng mức liều cụ thể cho bất kỳ bệnh nhân cụ thể nào sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe nói chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, tỷ lệ bài tiết, phối hợp thuốc và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ theẻ đang trải qua liệu pháp.

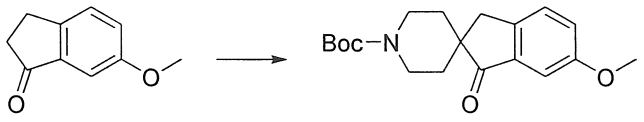
Những khía cạnh này và các khía cạnh khác sẽ trở nên rõ ràng từ mô tả sau đây của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây được đưa ra nhằm minh họa sáng chế rõ hơn. Tất cả các phần và phần trăm là trọng lượng và tất cả nhiệt độ là độ C, trừ khi có quy định khác. Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các Ví dụ.

DMF	N,N-Dimetylformamit
EA	Etyl axetat
Hex	Hexan
MeOH	Metanol
DCM	Diclometan
DCE	1,2-Dicloetan
EtOH	Etanol
t-BuOH	tert-Butanol
AcOH	Axit axetic băng
AcONa	Natri axetat
THF	Tetrahydrofuran
$Ti(OEt)_4$	Titani etoxit
NMP	1-Metyl-2-pyrolidinon
DMSO	Dimetyl sulfoxit
DIEA	N,N-Diisopropyletylamin
$(Boc)_2O$	Di-tert-butyl dicacbonat
LDA	Lithi diisopropylamit
PPA	Axit polyphosphoric
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin) paladi
DBU	1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
XantPhos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten
TEA	Trietylamin
CH_3I	Iodometan
$Pd(OAc)_2$	Paladi diaxetat
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidenaxeton)di paladi(0)
HATU	2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
$Cy_3PH{\cdot}BF_4$	Trixyclohexylphosphoni tetrafloborat
MsCl	Metansulfonyl clorua
n-BuLi	n-Butyllithi
LAH	Lithi nhôm hydrua
t-BuOK	Kali tert-butoxit
NaOEt	Natri etoxit
TFA	Trietylamin
HCl	Axit clohydric
RT	Nhiệt độ trong phòng
min	phút
h	Giờ
aq	Trong nước
sat	Bão hòa
TLC	Sắc ký lớp mỏng
Pre-TLC	Sắc ký lớp mỏng điều chế

Chất trung gian A1

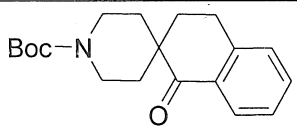
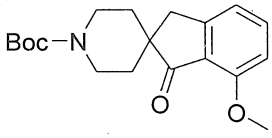
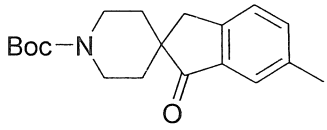
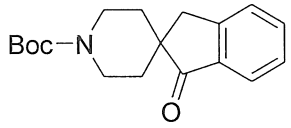
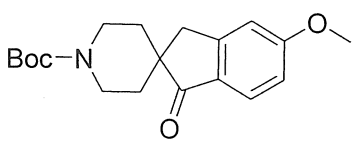
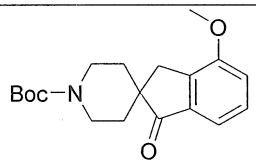


NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 1,11g, 27,75mmol) được thêm vào làm nhiều phần vào dung dịch chứa 6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (1,50g,

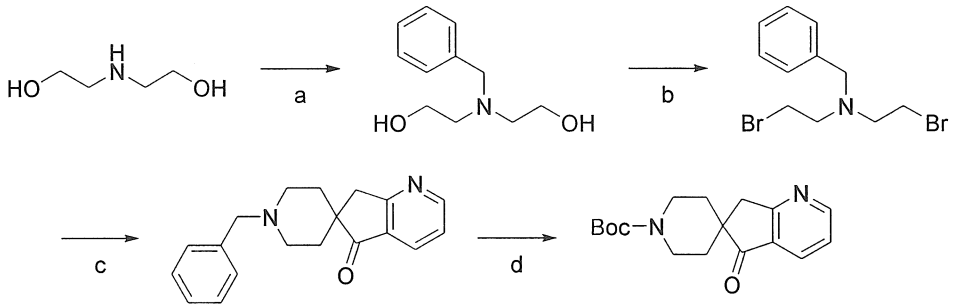
9,25mmol) trong DMF (10ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C, được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tert-butyl bis(2-cloetyl)carbamat (2,46g, 10,17mmol) được thêm vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 85 phút. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (200ml), được rửa bằng nước muối (3 × 200ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:12, thể tích) để thu được tert-butyl 6-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (557mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 1

Chất trung gian A2



Bước a: Dung dịch chứa 2,2'-azandiylbis(etan-1-ol) (198,15g, 1,88mol), K_2CO_3 (520,95g, 3,77mol) và (bromometyl)benzen (386,79g, 2,26mol) trong axetonitril (2000ml) được khuấy ở 90°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được lọc, tiếp theo rửa bằng EA (2 x 100ml). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:10, thể tích) để thu được 2,2'-(benzylazandiyl)bis(etan-1-ol) (89,44g) dưới dạng dầu không màu.

MS: *m/z* 196 $(M+H)^+$.

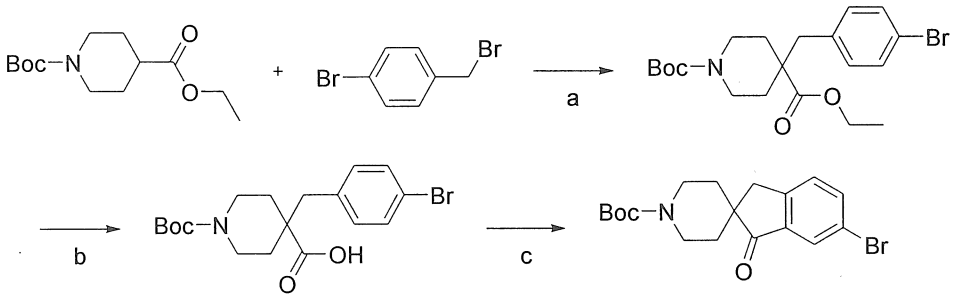
Bước b: tribromophosphan (69,13g, 0,26mol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa 2,2'-(benzylazandiyl)bis(etan-1-ol) (30,66g, 0,16mol) trong toluen (300ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 105°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước (300ml), và giá trị độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng NaOH. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (3 × 150ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được N-benzyl-2-bromo-N-(2-bromoetyl) etan-1-amin (41,58g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 320 $(M+H)^+$.

Bước c: NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 982mg, 24,55mmol) được thêm vào làm 3 phần vào dung dịch ở 0°C chứa 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-on (1,70g, 12,77mmol) trong DMF (20ml) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C, được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, N-benzyl-2-bromo-N-(2-bromoetyl)etan-1-amin (4,54g, 14,14mmol) được thêm và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ nữa. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (80ml), được chiết bằng EA (3 × 80ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (3 × 80ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được 1'-benzylspiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7H)-on (1,14g). MS: *m/z* 293 $(M+H)^+$.

Bước d: 1-cloetyl carbonocloridat (903mg, 6,32mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa 1'-benzylspiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7H)-on (1,05g, 3,59mmol) trong DCE (10ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở RT trong 1,5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong MeOH (20ml), được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được hòa tan trong DCM (20ml). DIEA (1,33g, 10,32mmol) và $(Boc)_2O$ (1,38g, 6,32mmol) được thêm vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl 5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (438mg). MS: *m/z* 303

$(M+H)^+$.

Chất trung gian A3



Bước a: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 24ml, 48,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -70°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (8,14g, 31,64mmol) trong THF (80ml) trong môi trường nitơ. Sau khi được khuấy trong 70 phút ở nhiệt độ trong phòng, 1-bromo-4-(bromometyl)benzen (7,91g, 31,64mmol) được thêm vào làm nhiều phần. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở -70°C, và được tôi cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml). Lớp nước được tách ra, và được chiết bằng EA (1 × 80ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(4-bromobenzyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (14,55g) dưới dạng dầu màu nâu, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 426 $(M+H)^+$.

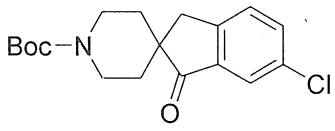
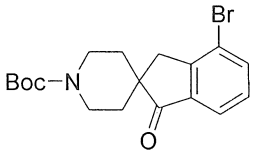
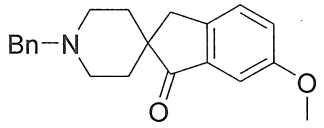
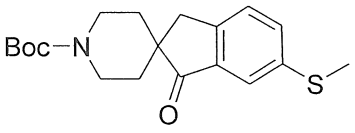
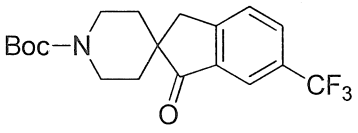
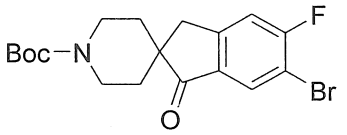
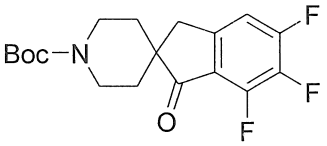
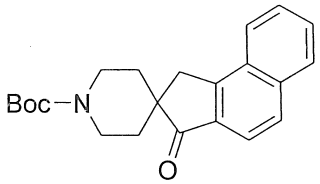
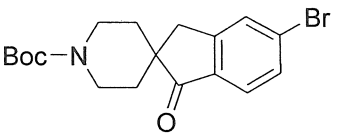
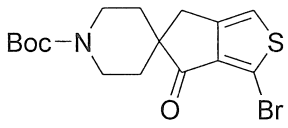
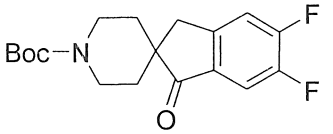
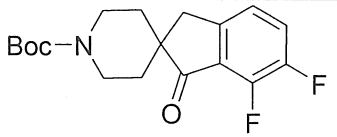
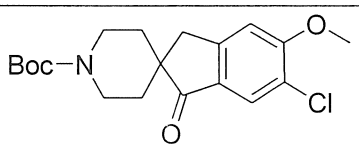
Bước b: Dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(4-bromobenzyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (14,55g, 34,13mmol) và NaOH (8,12g, 203,00mmol) trong MeOH (80ml) và nước (80ml) được khuấy trong 16,5 giờ ở 75°C. Sau khi làm nguội đến RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (3 × 80ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được axit 4-(4-bromobenzyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (16,87g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 398 $(M+H)^+$.

Bước c: Hỗn hợp chứa axit 4-(4-bromobenzyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (16,87g, 42,36mmol) và PPA (60ml) được khuấy trong 30 phút ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước (300ml), giá trị độ pH được điều chỉnh đến 10 bằng NaOH. Tiếp theo, $(Boc)_2O$ (13,86g, 63,53mmol) được thêm và được khuấy trong 18 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (3 × 150ml). Các lớp hữu cơ

thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro [inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (16,87g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 380 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 2

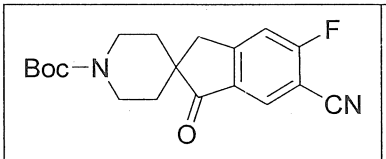
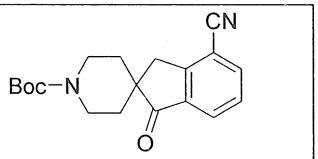
Chất trung gian A4

Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,06g, 5,42mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (626mg, 0,54mmol), DBU (252mg, 1,66mmol), t-BuOH (15ml), nước (15ml) và kali feroxyanua trihydrat (1,16g, 2,75mmol) được khuấy trong 22,5 giờ ở 90°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (30ml), được lọc, tiếp theo rửa bằng EA (15ml).

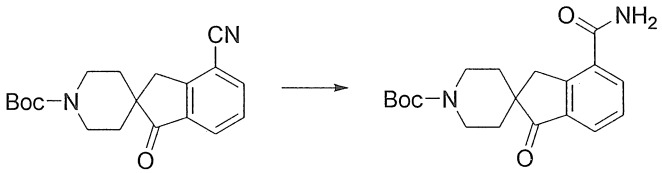
Dịch lọc được rửa bằng nước muối (1 × 30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được tert-butyl 6-xyano-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,86g). MS: *m/z* 327 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 3

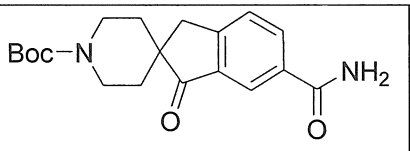
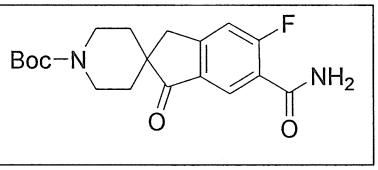
Chất trung gian A5



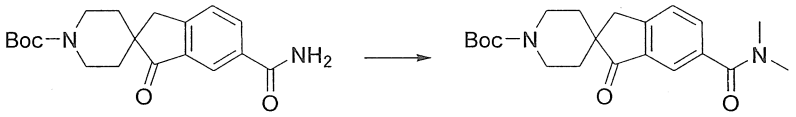
Dung dịch chứa tert-butyl 4-xyano-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,93g, 2,85mmol) và KOH (1,60g, 28,50mmol) trong MeOH (15ml) và nước (15ml) được khuấy trong 2 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30ml), được chiết bằng EA (60ml, 30ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 80ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-carbamoyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,04g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 345 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 4

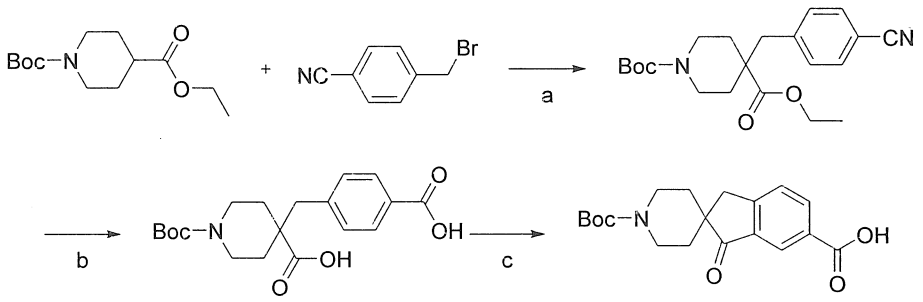
	

Chất trung gian A6



NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 0,91g, 22,79mmol) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 6-carbamoyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]- 1'-carboxylat (1,57g, 4,56mmol) trong DMF (15ml), tiếp theo thêm CH_3I (1ml, 16,06mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (50ml), được chiết bằng EA (2 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1: 3, thể tích) để thu được tert-butyl 6-(dimetylcarbamoyl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,82g). MS: *m/z* 373 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A7



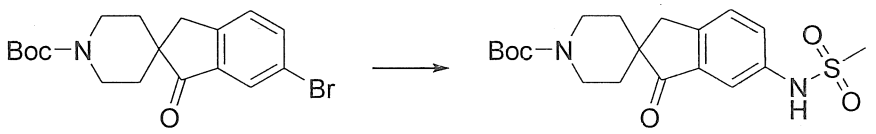
Bước a-c: Bước (a-c) của Chất trung gian A 3 được áp dụng để tạo ra axit 1'-(tert-butoxycarbonyl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxylic. MS: *m/z* 346 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A8

Một ống đậy kín dung tích 50ml được nạp tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro [inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (998mg, 2,62mmol), DMSO (8ml), nước (4ml), CuI (217mg, 1,14mmol) và amoni hydroxit (25%, 4ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 ngày ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (20ml) và EA (30ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 6-amino-1-oxo-

1,3-dihydrospiro [inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (750mg). MS: *m/z* 317 $(M+H)^+$.

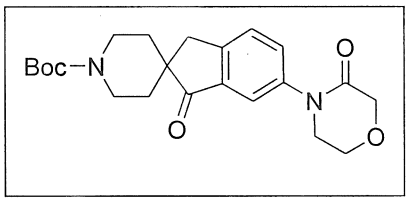
Chất trung gian A9



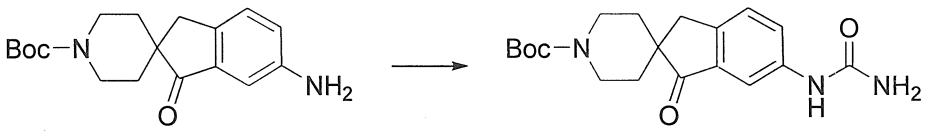
Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (534mg, 1,40mmol), metansulfonamit (371mg, 3,90mmol), K_2CO_3 (1,10g, 7,95mmol), N,N'-dimetyl-1,2-etandiamin (85mg, 0,96mmol), CuI (72mg, 0,38mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) trong môi trường nitơ được khuấy trong 23 giờ ở 110°C. Phần bổ sung metansulfonamit (370mg, 3,89mmol), N,N'-dimetyl-1,2-etandiamin (85mg, 0,96mmol), CuI (75mg, 0,39mmol) được thêm vào, và được khuấy trong 7 giờ nữa ở cùng nhiệt độ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (30ml), được chiết bằng EA (3 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 2:3, thể tích) để thu được tert-butyl 6-(metylsulfonamido)-1-oxo-1,3-dihydrospiro [inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (562mg). MS: *m/z* 395 $(M+H)^+$.

Hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 5



Chất trung gian A10



Dung dịch chứa natri xyanat (0,28g, 4,31mmol) trong nước (2ml) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 6-amino-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,66g, 2,09mmol) trong AcOH (5ml) và nước (10ml). Hỗn hợp

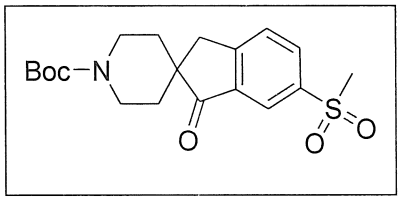
tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở 50°C. Sau khi làm nguội đến RT, giá trị độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 12 bằng amoni hydroxit (25%) và được chiết bằng DCM (60ml, 30ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 60ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 2:1, thể tích) để thu được tert-butyl 1-oxo-6-ureido-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,39g). MS: *m/z* 360 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A11

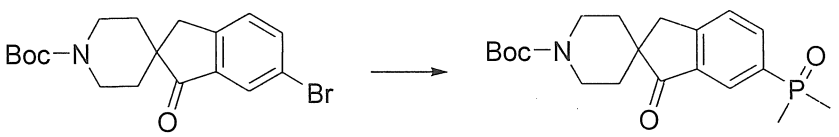
Kali peroxymonosulfat (296mg, 1,76mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C chứa tert-butyl 6-(metylthio)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (336mg, 0,97mmol) trong MeOH (20ml) và nước (20ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ trong nước bão hòa (10ml), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (3 × 40ml), các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 4:1, thể tích) để thu được tert-butyl 6-(metylsulfinyl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (285mg). MS: *m/z* 364 $(M+H)^+$.

Hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 6



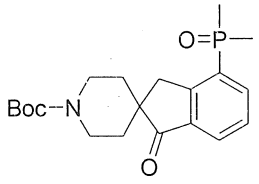
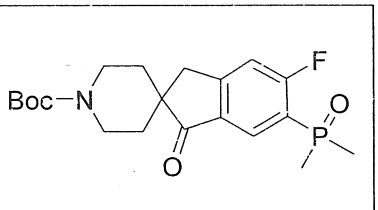
Chất trung gian A12



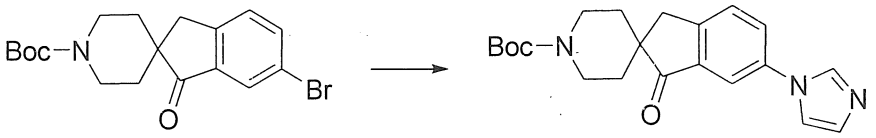
Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,51g, 3,97mmol), dimetyl(oxo)phosphani (503mg, 6,44mmol), $Pd(OAc)_2$ (92mg, 0,41mmol), Xantphos (457mg, 0,79mmol), K_3PO_4 (1,57g, 7,40mmol) và DMF (30ml) được khuấy trong 16,5 giờ ở 130°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (120ml), được chiết bằng EA (3 × 80ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 120ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:30, thể tích) để thu được tert-butyl 6-(dimetylphosphoryl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,81g) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: *m/z* 378 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 7

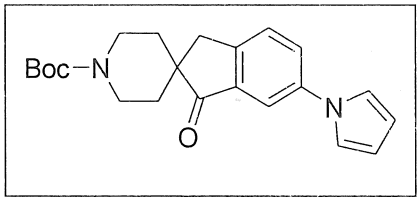
Chất trung gian A13



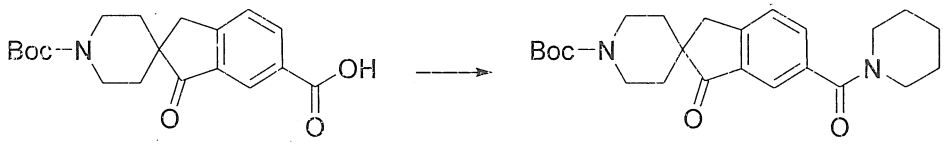
Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,09g, 2,87mmol), 1H-imidazol (180mg, 2,64mmol), CuBr (34mg, 0,24mmol), Cs_2CO_3 (851mg, 2,61mmol), 1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxyquinolin (74mg, 0,49mmol) và DMSO (10ml) được khuấy trong 23 giờ ở 110°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (30ml), được chiết bằng EA (1 × 40ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được tert-butyl 6-(1H-imidazol-1-yl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (142mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: *m/z* 368 $(M+H)^+$.

Hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 8

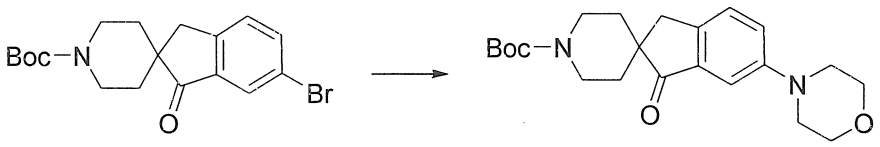


Chất trung gian A14



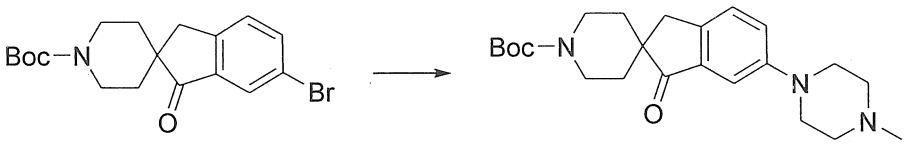
Hỗn hợp chứa axit 1'-(tert-butoxycarbonyl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxylic (345mg, 1,00mmol), piperidin (129mg, 1,51mmol) và HATU (422mg, 1,11mmol) trong DMF được khuấy trong 1 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30ml) và EA (30ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (1 × 30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 1-oxo-6-(piperidin-1-carbonyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (380mg). MS: *m/z* 413 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A15



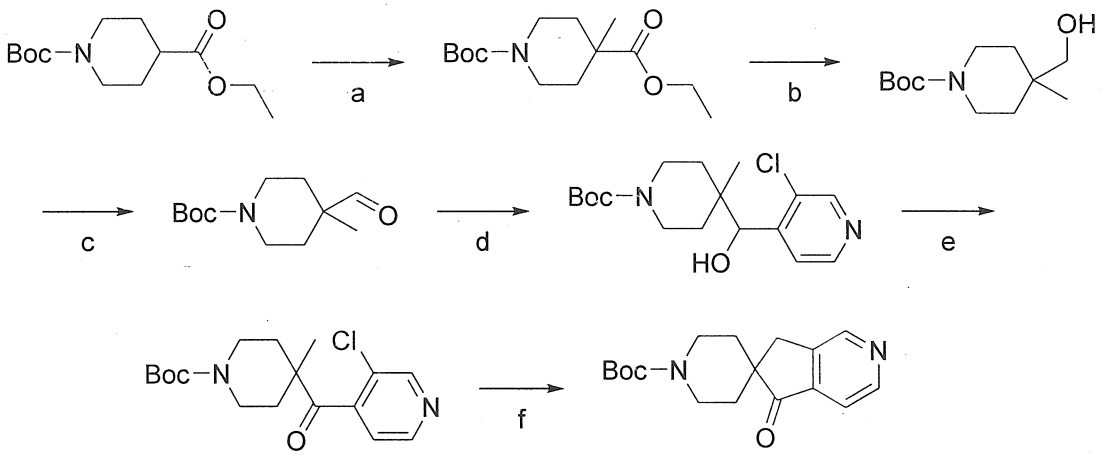
Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,02g, 2,68mmol), morpholin (0,67g, 7,69mmol), $Cu(OAc)_2$ (0,51g, 2,81mmol), DBU (1,03g, 6,77mmol) trong DMSO (10ml) được khuấy trong 23 giờ ở 130°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (70ml), được chiết bằng EA (3 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl 6-morpholino-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (467mg). MS: *m/z* 387 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A16



Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500mg, 1,31mmol), 1-metylpiperazin (270mg, 2,70mmol), Cs_2CO_3 (1306mg, 4,01mmol), $Pd_2(dba)_3$ (66mg, 0,07mmol) và XantPhos (75mg, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan (18ml) được khuấy trong 0,5 giờ ở 100°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, được chiết bằng EA (2 × 100ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,87g, chất thô), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 400 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A17



Bước a: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 45,00ml, 90,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -60°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (15,52g, 60,31mmol) trong THF (100 ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến -20°C và được khuấy trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -50°C, và dung dịch chứa CH_3I (8,56g, 60,31mmol) trong THF (20ml) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (80ml), được chiết bằng EA (100ml, 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4

khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (17,70g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 216 $(M+H-56)^+$.

Bước b: $LiBH_4$ (dung dịch 2M trong THF, 98,00ml, 196,00mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (17,70g, 65,23mmol) trong THF (150ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 18 giờ ở 70°C. Sau khi làm nguội đến RT, nước (100ml) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (200ml, 100ml), các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 200ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (12,90g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 174 $(M+H-56)^+$.

Bước c: dung dịch chứa DMSO (10,99g, 140,63mmol) trong DCM (30ml) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -78°C chứa oxalyl clorua (10,71g, 84,38mmol) trong DCM (150ml), hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (12,90g, 56,25mmol) trong DCM (30ml) được thêm vào từng giọt, được khuấy trong 30 phút ở -78°C. Trietylamin (22,77g, 225,02mmol) được thêm vào từng giọt, hỗn hợp tạo thành được để ấm đến -20°C, và được khuấy trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (80ml). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng DCM (1 × 80ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 200ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:20, thể tích) để thu được tert-butyl 4-formyl-4-metylpiperidin-1-carboxylat (11,82g). MS: *m/z* 172 $(M+H-56)^+$.

Bước d: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 11,00ml, 22,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -70°C chứa 3-clopyridin (2,25g, 17,64mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến -60°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch chứa tert-butyl 4-formyl-4-metylpiperidin-1-carboxylat (3,95g, 17,37mmol) trong THF (10ml) được thêm vào từng giọt ở -70°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (50ml). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng EA (60ml, 30ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 80ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-((3-clopyridin-4-

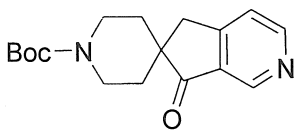
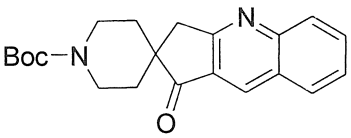
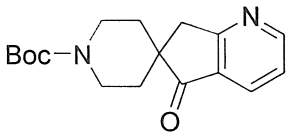
yl)(hydroxy)metyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (8,10g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 341 $(M+H)^+$.

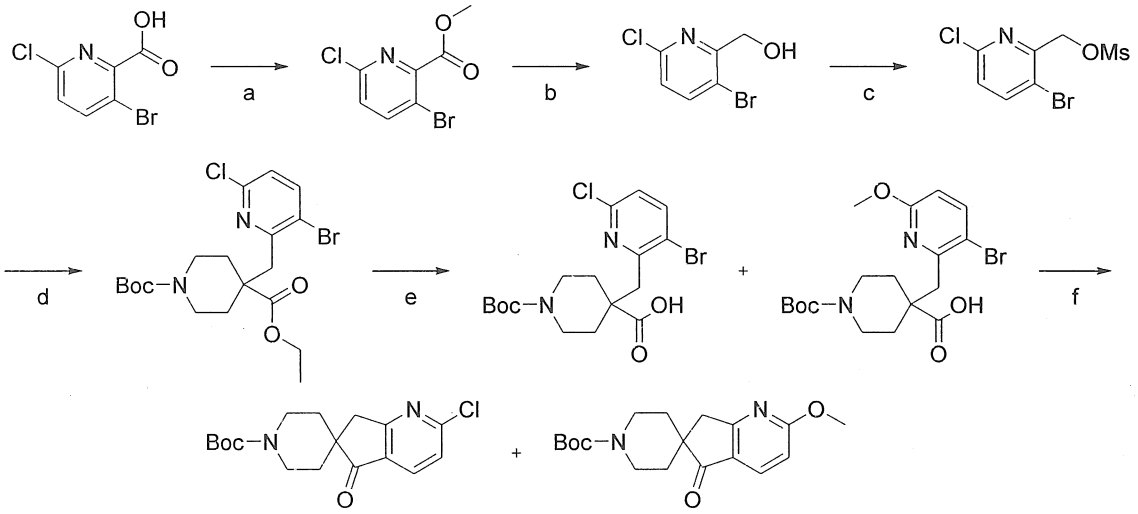
Bước e: Dess-Martin periodinan (20,12g, 47,44mmol) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-clopyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (8,10g, 23,76mmol) trong DCM (50 ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100ml), được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ (25%, 1 × 80ml), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (1 × 80ml) và nước muối (1 × 100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1 :3, thể tích) để thu được tert-butyl 4-(3-cloisonicotinoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (4,81g). MS: *m/z* 339 $(M+H)^+$.

Bước f: Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(3-cloisonicotinoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (6,31g, 18,62mmol), Cs_2CO_3 (6,72g, 21,90mmol), axit pivalic (571mg, 5,60mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,22g, 0,98mmol) và $Cy_3PH{\cdot}BF_4$ (0,70g, 1,90mmol) trong 1,3,5-mesitylen (40ml) được khuấy trong 72 giờ ở 140°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được lọc, tiếp theo rửa bằng EA (3 × 40ml). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl 5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,82g). MS: *m/z* 303 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 9

		
Chất trung gian A18		



Bước a: H_2SO_4 (98%, 10,00ml) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa axit 3-bromo-6-clopicolinic (9,98g, 42,21mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở 70°C. Sau khi làm nguội đến RT, giá trị độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch amoni hydroxit (25%). Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (60ml), được chiết bằng EA (1 × 100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 60ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 3-bromo-6-clopicolinat (10,14g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS: *m/z* 250 $(M+H)^+$.

Bước b: $NaBH_4$ (4,62g, 122,13mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch ở 0°C chứa metyl 3-bromo-6-clopicolinat (10,14g, 40,48mmol) trong MeOH (150ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (110ml) và MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (100ml, 80ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metanol (8,31g). MS: *m/z* 222 $(M+H)^+$.

Bước c: MsCl (4,71g, 41,12mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -15°C chứa (3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metanol (8,31g, 37,35mmol) và trietylamin (7,63g, 75,40mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (50ml) và lớp nước được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl metansulfonat (8,54g). MS: *m/z* 300 $(M+H)^+$.

Bước d: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 23,00ml, 46,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -50°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (9,66g, 37,54mmol) trong THF (30ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa (3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl metansulfonat (8,54g, 28,41mmol) trong THF (15ml) được thêm vào từng giọt, hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (60ml) và được chiết bằng EA (1 × 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (17,73g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 461 $(M+H)^+$.

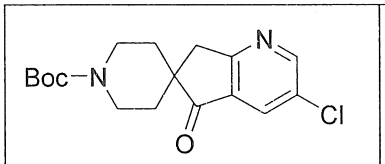
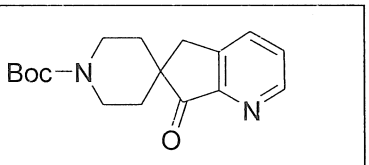
Bước e: Dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (17,73g, 38,39mmol) và NaOH (8,03g, 200,75mmol) trong MeOH (100ml) và nước (20ml) được khuấy trong 16 giờ ở 65°C. Sau khi làm nguội đến RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (150ml). Giá trị độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch axit xitric trong nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (2 × 100ml), các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được hỗn hợp chứa axit 4-((3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic và axit 4-((3-bromo-6-metoxypyridin-2-yl)metyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (18,24g). MS: *m/z* 433 $(M+H)^+$, MS: *m/z* 429 $(M+H)^+$.

Bước f: NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 0,42g, 10,50mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch ở -15°C chứa axit 4-((3-bromo-6-clopyridin-2-yl)metyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic và axit 4-((3-bromo-6-metoxypyridin-2-yl)metyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (3,80g, 8,76mmol) trong THF (20ml) trong môi trường nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -60°C. n-BuLi (2,5M dung dịch trong Hex, 5ml, 12,50mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (20ml), được chiết bằng EA (1 × 40ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan,

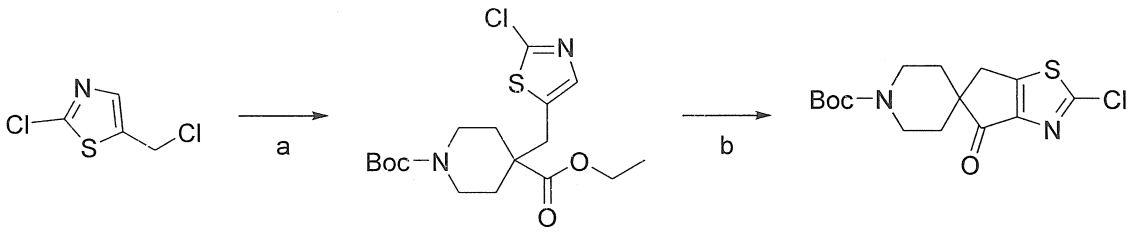
được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được hỗn hợp chứa tert-butyl 2-clo-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat và tert-butyl 2-metoxy-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,48g). MS: *m/z* 337 $(M+H)^+$. MS: *m/z* 333 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 10

Chất trung gian A19

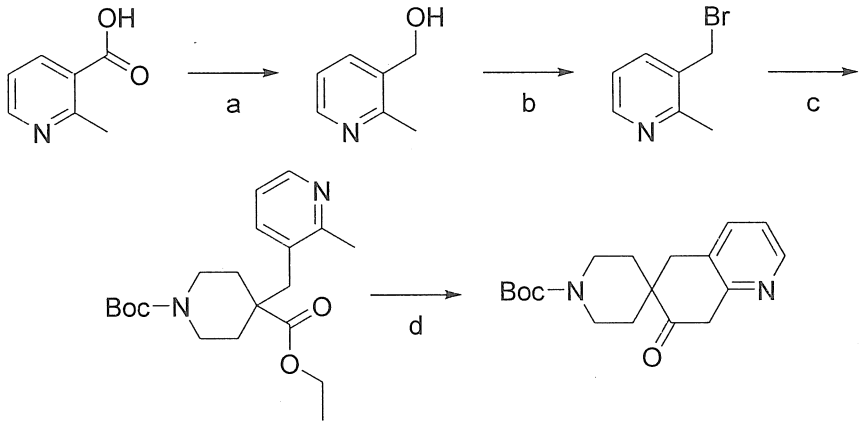


Bước a: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 6,00ml, 12,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -78°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (2,83g, 11,00mmol) trong THF (50ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 2-Clo-5-(clometyl)thiazol (trong 3ml THF, 1,69g, 10,06mmol) được thêm vào từng giọt ở -78°C, và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (50ml), được chiết bằng EA (2 × 30ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:20, thể tích) để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-5-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (1,15g). MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$.

Bước b: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 3,00ml, 6,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -78°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-5-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (900mg, 2,31mmol) trong THF (50ml) trong môi

trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, được tôi bằng nước muối (30ml). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (2 × 30ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-clo-4-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (832mg). MS: *m/z* 343 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A20



Bước a: LAH (1,51g, 39,90mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C chứa axit 2-metylnicotinic (4,56g, 33,25mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml). Hỗn hợp tạo thành được lọc, dịch chiết hữu cơ được thu gom và làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (2-metylpyridin-3-yl) metanol dưới dạng dầu màu vàng(1,42g). MS: *m/z* 124 $(M+H)^+$.

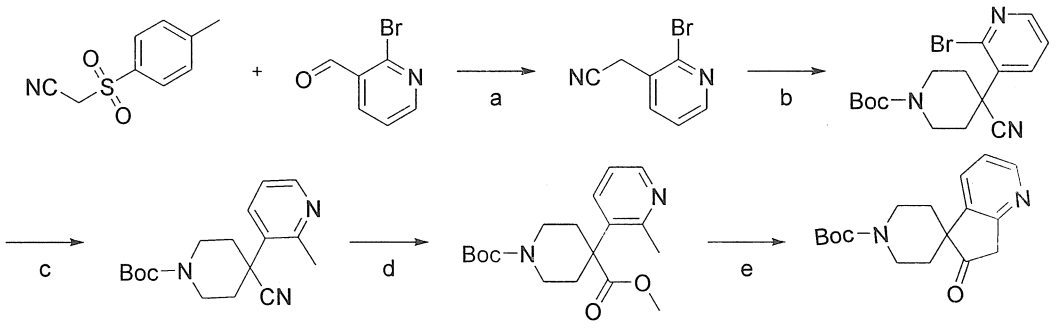
Bước b: PBr_3 (1,86g, 6,87mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp ở 0°C chứa(2-metylpyridin-3-yl) metanol (1,41g, 11,45mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa đến độ pH = 8 bằng cách sử dụng dung dịch nước NaOH (5 M, 10ml). Lớp nước được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 20ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-(bromometyl)-2-metylpyridin dưới dạng dầu màu vàng(3,52g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 186 $(M+H)^+$.

Bước c: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 12,00ml, 24,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -50°C chứa 1-tert-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat

(4,63g, 18,00mmol) trong THF (30ml), hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 3-(Bromometyl)-2-metylpyridin (3,25g, 18,00mmol) được thêm vào, hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (50ml). Lớp nước được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-metylpyridin-3-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat dưới dạng dầu màu đỏ (4,87g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 363 $(M+H)^+$.

Bước d: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 12,00ml, 24,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -20°C chứa1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-metylpyridin-3-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (4,23g, 11,67mmol) trong THF (40ml), hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng cẩn thận bằng nước muối (50ml). Lớp nước được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl 7'-oxo-7',8'-dihydro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-1-carboxylat (1,23g) dưới dạng dầu màu vàng. MS: *m/z* 317 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A21



Bước a: dung dịch chứa 2-tosylaxetonitril (5,08g, 26,02mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (20ml) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -60°C chứa t-BuOK (5,92g, 52,76mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (50ml). Dung dịch chứa 2-bromonicotinaldehyt (4,81g, 25,86mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (20ml) được thêm từng giọt vào hỗn hợp tạo thành ở -60°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, MeOH được thêm (50ml), hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT, được khuấy trong 1 giờ và được làm ấm đến 85°C, được khuấy trong 1 giờ nữa. Sau khi làm nguội đến RT, các chất dễ bay hơi

được loại bỏ dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng nước muối (200ml) và được chiết bằng EA (3 × 150ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được 2-(2-bromopyridin-3-yl)axetonitril (2,21g). MS: *m/z* 197 $(M+H)^+$.

Bước b: NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 1,12g, 28,03mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch ở 0°C chứa 2-(2-bromopyridin-3-yl)axetonitril (2,21g, 11,21mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến 60°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Tert-butyl bis(2-cloetyl)carbamat (3,26g, 13,46mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (50ml), được chiết bằng EA (3 × 100ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (3 × 80ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:3, thể tích) để thu được tert-butyl 4-(2-bromopyridin-3-yl)-4-xyanopiperidin-1-carboxylat (1,56g). MS: *m/z* 366 $(M+H)^+$.

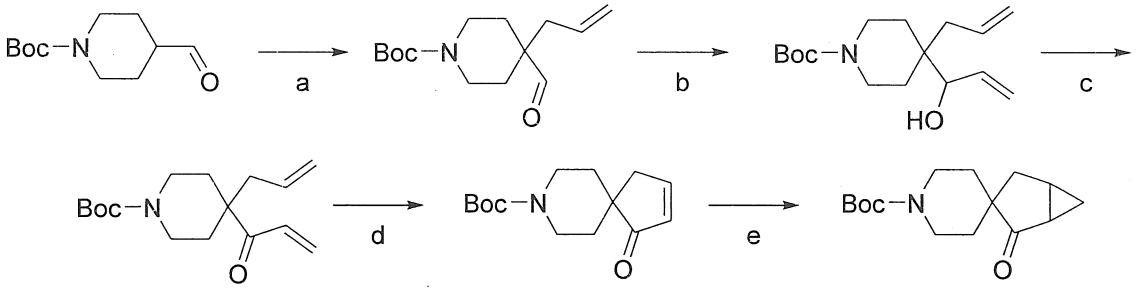
Bước c: Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(2-bromopyridin-3-yl)-4-xyanopiperidin-1-carboxylat (1,56g, 4,26mmol), K_2CO_3 (2,35g, 17,04mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (1,07g, 8,52mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (47mg, 0,041mmol) trong 1,4-dioxan (40ml) và nước (8ml) được khuấy trong 2 giờ ở 110°C trong môi trường nitơ. Phần bổ sung 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (2,15g, 17,13mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (45mg, 0,039mmol) được thêm và được khuấy trong 3 giờ nữa ở 110°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (100ml), được chiết bằng EA (3 × 100ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 2:1, thể tích) để thu được tert-butyl 4-xyano-4-(2-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,08g). MS: *m/z* 302 $(M+H)^+$.

Bước d: H_2SO_4 (98%, 45ml) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa tert-butyl 4-xyano-4-(2-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,08g, 3,58mmol) trong MeOH (50ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước (200ml), giá trị độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch trong nước bão hòa NaOH. $(Boc)_2O$ (11,00g,

50,40mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 2 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (3 × 100ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được 1-(tert-butyl) 4-metyl 4-(2-metylpyridin-3-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat (467mg). MS: *m/z* 335 $(M+H)^+$.

Bước e: kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF, 7,00ml, 7,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa 1-(tert-butyl) 4-metyl 4-(2-metylpyridin-3-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat (467mg, 1,40mmol) trong THF (10,50ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 3,5 giờ, tiếp theo, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (10ml) và được chiết bằng EA (3 × 40ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được tert-butyl 6-oxo-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (170mg). MS: *m/z* 303 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A22



Bước a: lithi 2-metylpropan-2-olat (6,75g, 84,44mmol) được thêm làm nhiều phần vào hỗn hợp ở 0°C chứa tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (15,00g, 70,33mmol) trong DMF (60ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 0°C. 3-bromoprop-1-en (9,73g, 80,44mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (100ml), được chiết bằng EA (3 × 200ml). Lớp hữu cơ được thu gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:20, thể tích) để thu được tert-butyl 4-alyl-4-formylpiperidin-1-carboxylat (7,01g). MS: *m/z* 254 $(M+H)^+$.

Bước b: alylmagie bromua (dung dịch 1M trong THF, 63,55ml, 63,55mmol)

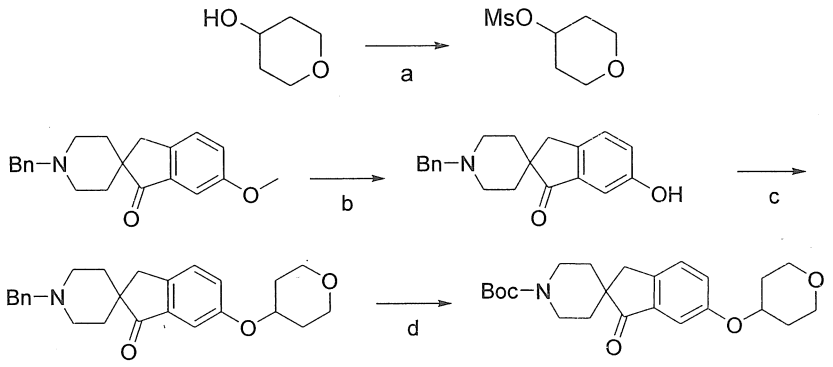
được thêm từng giọt vào dung dịch ở -78°C chứa tert-butyl 4-alyl-4-formylpiperidin-1-carboxylat (7,01g, 27,63mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, được chiết bằng EA (3 × 200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 200ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-alyl-4-(1-hydroxyalyl)piperidin-1-carboxylat (7,01g). MS: *m/z* 282 $(M+H)^+$.

Bước c: Dess-Martin periodinan (12,66g, 29,85mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch chứa tert-butyl 4-alyl-4-(1-hydroxyalyl)piperidin-1-carboxylat (7,00g, 24,88mmol) trong DCM (50ml). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (150ml) và được chiết bằng EA (3 × 200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (EA:Hex = 1:30, thể tích) để thu được tert-butyl 4-acryloyl-4-alylpiperidin-1-carboxylat (5,63g). MS: *m/z* 280 $(M+H)^+$.

Bước d: Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-acryloyl-4-alylpiperidin-1-carboxylat (5,63g, 20,15mmol), Grubbs II (428mg, 0,50mmol) và toluen (30ml) được khuấy trong 3,5 giờ ở 85°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:5, thể tích) để thu được tert-butyl 1-oxo-8-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (3,61g). MS: *m/z* 252 $(M+H)^+$.

Bước e: NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 730mg, 18,25mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch chứa trimetylsulfoxonium iodua (3,79g, 17,22mmol) trong DMSO (50ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, tert-butyl 1-oxo-8-azaspiro[4,5]dec-2-en-8-carboxylat (dung dịch DMSO, 3,61g, 14,36mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (200ml), được chiết bằng EA (3 × 200ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (3 × 200ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-oxospiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-1'-carboxylat (3,60g). MS: *m/z* 266 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A23



Bước a: MsCl (4,61g, 40,24mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -10°C chứa tetrahydro-2H-pyran-4-ol (3,54g, 34,66mmol), trietylamin (4,65g, 45,95mmol) trong DCM (100ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml), được chiết bằng DCM (100ml, 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (6,74g). MS: *m/z* 181 $(M+H)^+$.

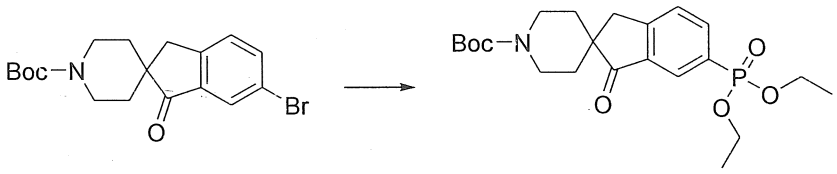
Bước b: BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 15,00ml, 15,00mmol) được thêm vào dung dịch chứa 1'-benzyl-6-metoxyspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on (4,35g, 13,53mmol) trong DCM (200ml), được khuấy trong 13 giờ ở 45°C. Phần bổ sung BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 5,00ml, 5,00mmol) được thêm và được khuấy trong 24 giờ ở 45°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150ml), $NaHCO_3$ (20,00g) được thêm vào làm nhiều phần. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng DCM (2 × 100ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1'-benzyl-6-hydroxyspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on (2,80g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 308 $(M+H)^+$.

Bước c: Hỗn hợp chứa 1'-benzyl-6-hydroxyspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on (2,80g, 9,11mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (3,40g, 18,87mmol) và K_2CO_3 (8,23g, 59,55mmol) trong DMF (60ml) được khuấy trong 5,5 giờ ở 110°C. Phần bổ sung tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (1,10g, 6,10mmol) và K_2CO_3 (4,55g, 32,92mmol) được thêm và được khuấy trong 1,5 giờ ở 110°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (300ml) và EA (600ml). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng EA (1 × 200ml), các lớp hữu cơ được gom lại, được rửa bằng

nước (2 × 300ml) và nước muối (1 × 300ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:40, thể tích) để thu được 1'-benzyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on (1,70g). MS: *m/z* 392 $(M+H)^+$.

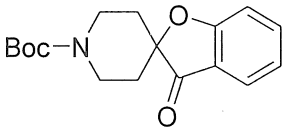
Bước d: Hỗn hợp chứa 1'-benzyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on (1,70g, 4,34mmol) và $Pd(OH)_2$ (10% trên cacbon, 1,21g) trong MeOH được khuấy trong 3 giờ ở RT trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc. $(Boc)_2O$ (1,10g, 5,04mmol) được thêm vào dịch lọc và được khuấy trong 40 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:5, thể tích) để thu được tert-butyl 1-oxo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,45g). MS: *m/z* 402 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A24



Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1017mg, 2,67mmol), dietyl phosphonat (564mg, 4,08mmol), kali phosphat (1156mg, 5,45mmol), $Pd(OAc)_2$ (63mg, 0,28mmol) và XantPhos (307mg, 0,53mmol) trong DMF (10ml) được khuấy trong 21 giờ ở 130°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (60ml), được lọc, tiếp theo rửa bằng EA (2 × 30ml). Các lớp lọc được tách ra, lớp nước được chiết bằng EA (2 × 60ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được tert-butyl 6-(dietoxyphosphoryl)-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (134mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 438 $(M+H)^+$.

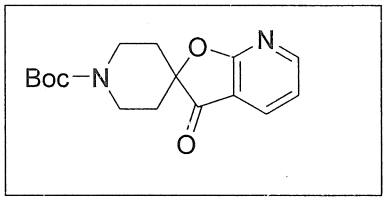
Chất trung gian A25



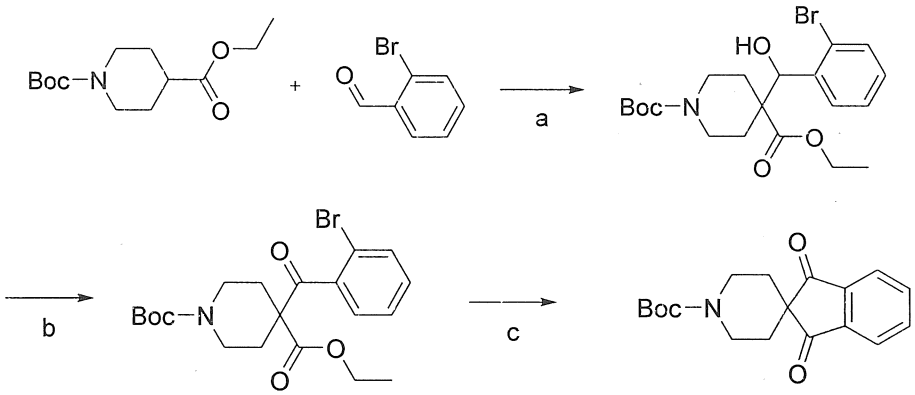
Theo quy trình của *Y. Uto et al./Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 746–754*, **chất trung gian A25** được điều chế.

Hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 11



Chất trung gian A26



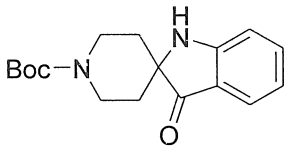
Bước a: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 12,00ml, 24,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -65°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (5,23g, 20,32mmol) trong THF (30 ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,0 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 2-Bromobenzaldehyt (3,44g, 18,59mmol) được thêm vào từng giọt ở -70°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (40ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-bromophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (9,15g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 442 $(M+H)^+$.

Bước b: Dess-Martin periodinan (18,02g, 42,49mmol) được thêm vào dung dịch ở -5°C chứa1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-bromophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1,4-

dicarboxylat (9,15g, 20,68mmol) trong DCM (70 ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ (25%, 1 × 80ml), dung dịch trong nước bão hòa $NaHCO_3$ (1 × 80ml) và nước muối (1 × 100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:5, thể tích) để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(2-bromobenzoyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (7,16g). MS: *m/z* 440 $(M+H)^+$.

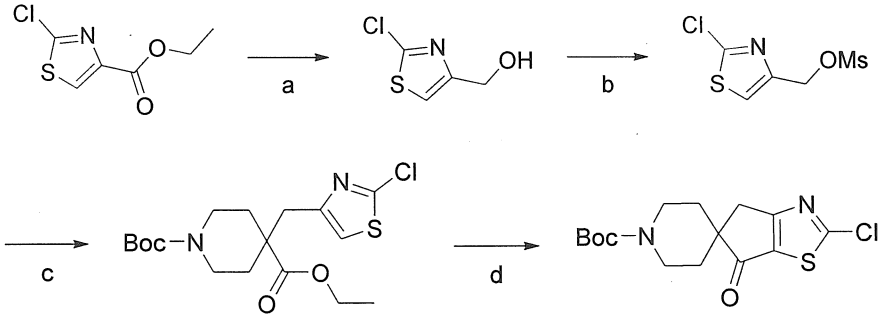
Bước d: n-BuLi (dung dịch 2,5M trong THF/Hex, 1,80ml, 4,50mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -80°C chứa1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(2-bromobenzoyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (2,00g, 4,54mmol) trong THF (20ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (30ml) và được chiết bằng EA (1 × 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được tert-butyl 1,3-dioxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500mg). MS: *m/z* 316 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A27



Theo quy trình của *J. hoặcg. Chem. 1999, 64, 5504-5510*, **chất trung gian A27** được điều chế.

Chất trung gian A28



Bước a: $NaBH_4$ (17,29g, 456,97mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch

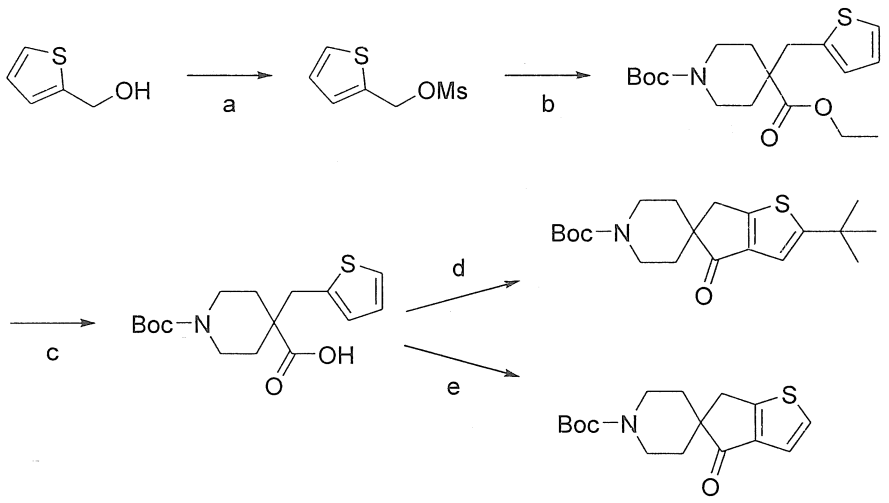
ở 0oC chứa etyl 2-clothiazol-4-carboxylat (24,95g, 130,19mmol) trong MeOH (250ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (200ml) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (2 × 200ml), các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 400ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (2-clothiazol-4-yl)metanol (18,88g). MS: *m/z* 150 $(M+H)^+$.

Bước b: MsCl (15,96g, 139,30mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa (2-clothiazol-4-yl)metanol (18,88g, 130,19mmol) và trietylamin (25,56g, 252,57mmol) trong DCM (200ml) trong 15 phút. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 25 phút ở RT. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (200ml) và lớp nước được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (2-clothiazol-4-yl)metyl metansulfonat, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 228 $(M+H)^+$.

Bước c: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 75,00ml, 150,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -60°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (35,67g, 138,62mmol) trong THF (200ml) trong 30 phút trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa (2-clothiazol-4-yl)metyl metansulfonat trong THF (50ml) được thêm vào từng giọt, hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (300ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-4-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (38,12g). MS: *m/z* 389 $(M+H)^+$.

Bước d: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 11,00ml, 22,00mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -60°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-4-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (8,51g, 21,88mmol) trong THF (80ml) trong môi trường nitơ. Ngay khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được tert-butyl 2-clo-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,93g). MS: *m/z* 343 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A29



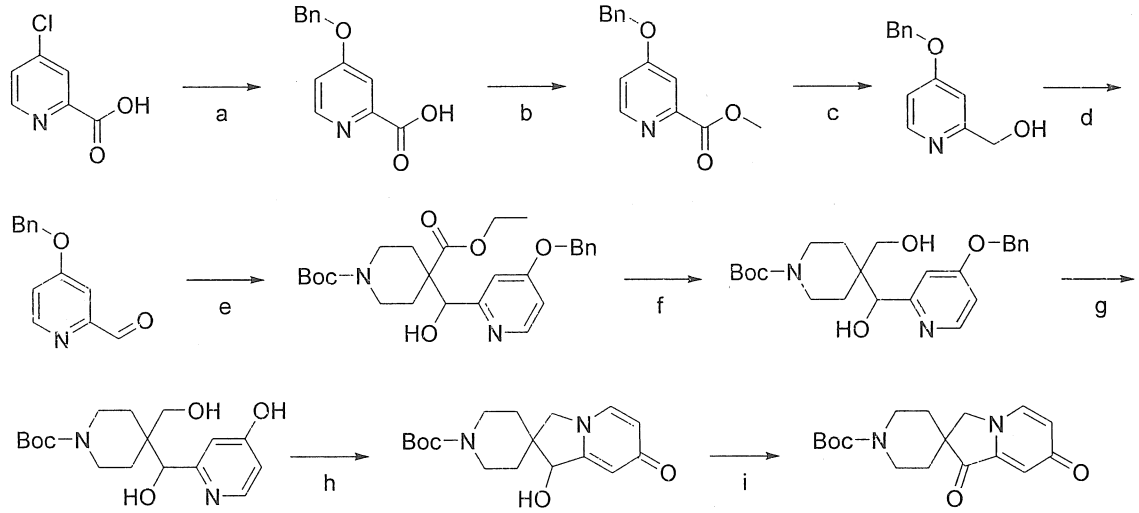
Bước (a-c): Bước (b-c) của Chất trung gian A28 và bước (b) của Chất trung gian A3 được áp dụng để tạo ra axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(thiophen-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxylic.

Bước d: Hỗn hợp chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(thiophen-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxylic (4,92g, 15,12mmol) và PPA (30,12g) được khuấy trong 5 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước (100ml), giá trị độ pH được điều chỉnh đến 10 bằng NaOH. Tiếp theo, $(Boc)_2O$ (5,05g, 23,14mmol) được thêm và được khuấy trong 18 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (2 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-(tert-butyl)-4-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,70g). MS: *m/z* 364 $(M+H)^+$.

Bước e: Hỗn hợp chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(thiophen-2-ylmetyl)piperidin-4-carboxylic (4,88g, 15,12mmol) và HCl (dung dịch 4M trong 1, 4-dioxan, 8ml) trong DCM (50ml) được khuấy trong 1 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. PPA (21,15g) được thêm và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở 110°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá/nước (100ml), giá trị độ pH được điều chỉnh đến 10 bằng NaOH. Tiếp theo, $(Boc)_2O$ (5,12g, 23,46mmol) được thêm và được khuấy trong 18 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (2 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:10, thể tích) để thu được tert-butyl-4-oxo-4,6-

dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat(2,71g). MS: *m/z* 308 $(M+H)^+$.

Chất trung gian A30



Bước a: NaH (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 3,01g, 75,25mmol) được thêm làm nhiều phần vào dung dịch chứa phenylmetanol (5,15g, 47,62mmol) trong DMF (50ml), hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút. Axit 4-clopicolinic (2,68g, 17,01mmol) được thêm và được khuấy trong 3,5 giờ ở 85°C. Sau khi làm nguội đến RT, HCl (dung dịch 4M trong 1,4-dioxan, 10ml) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được sử dụng trong bước tiếp theo. MS: *m/z* 230 $(M+H)^+$.

Bước b: Hỗn hợp phản ứng được trộn với $NaHCO_3$ (7,51g, 89,39mmol), CH_3I (1,5ml) và DMF (10ml). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, phần bổ sung CH_3I (1,5ml) được thêm và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (250ml), được lọc và dịch lọc được rửa bằng nước muối (2 × 150ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được metyl 4-(benzyloxy)picolinat (1,50g). MS: *m/z* 244 $(M+H)^+$.

Bước c: Hỗn hợp chứa metyl 4-(benzyloxy)picolinat (1,50g, 6,17mmol), $LiBH_4$ (dung dịch 2M trong THF, 9,00ml, 18,00mmol) trong THF (40ml) được khuấy trong 1 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (15ml) và nước (150ml), được chiết bằng EA (200ml, 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (2 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần

cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA) để thu được (4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)metanol (0,50g). MS: *m/z* 216 $(M+H)^+$.

Bước d: Hỗn hợp chứa (4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)metanol (0,50g, 2,32mmol), dess-martin periodinan (1,25g, 2,95mmol) trong DCM (20ml) được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch bão hòa trong nước $NaHSO_3$, dung dịch bão hòa trong nước $NaHCO_3$ và DCM (50ml). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng DCM (50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để thu được 4-(benzyloxy)picolinaldehyt (0,40g). MS: *m/z* 214 $(M+H)^+$.

Bước e: LDA (dung dịch 2M trong THF/Hex, 1,30ml, 2,60mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (0,52g, 2,02mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp tạo thành được làm lạnh đến -70°C, dung dịch chứa 4-(benzyloxy)picolinaldehyt (0,40g, 1,88mmol) trong THF (5ml) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến -15°C và được khuấy trong 30 phút, tiếp theo, được tôi bằng dung dịch bão hòa trong nước NH_4Cl (10ml), được pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết bằng EA (1 × 100ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1) để thu được 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)(hydroxy)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (0,25g). MS: *m/z* 471 $(M+H)^+$.

Bước f: Hỗn hợp chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-((4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)(hydroxy)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (0,25g, 0,53mmol), $LiBH_4$ (dung dịch 2M trong THF, 1,00ml, 2,00mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong 40 phút ở 55°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH (10ml), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước (150ml), được chiết bằng EA (1 × 50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-((4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)(hydroxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,22g). MS: *m/z* 429 $(M+H)^+$.

Bước g: Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-((4-(benzyloxy)pyridin-2-yl)(hydroxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (0,22g, 0,51mmol), Pd (10% trên cacbon, 0,12g) trong MeOH (20ml) được khuấy trong 1,5 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản

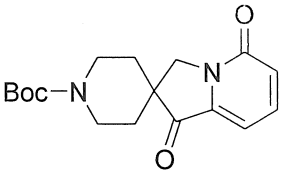
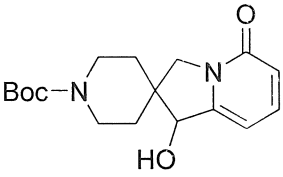
ứng lọc, tiếp theo rửa bằng MeOH và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-(hydroxy(4-hydroxypyridin-2-yl)metyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (154mg). MS: *m/z* 339 $(M+H)^+$.

Bước h: N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit (158mg, 0,68mmol) được thêm vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(hydroxy(4-hydroxypyridin-2-yl)metyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (120mg, 0,36mmol) và triphenyl phosphat (175mg, 0,67mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở RT. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:7, thể tích) để thu được tert-butyl 1-hydroxy-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (100mg). MS: *m/z* 321 $(M+H)^+$.

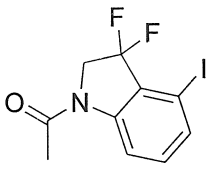
Bước i: Hỗn hợp chứa tert-butyl1-hydroxy-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,35g, 1,09mmol), Dess-Martin periodinan (0,72g, 1,70mmol) và DCM (35ml) được khuấy trong 2 giờ ở RT. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng dung dịch bão hòa trong nước Na_2SO_3 (1 × 20ml) và dung dịch bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (1 × 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 1,7-dioxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,33g). MS: *m/z* 319 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 12

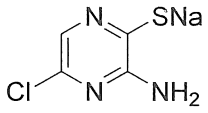
	

Chất trung gian B1



Theo quy trình của **WO2017211303 A1**, **chất trung gian B1** được điều chế từ 4-iodoindolin-2,3-dion trong 3 bước.

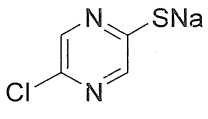
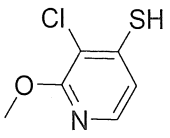
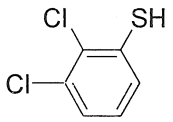
Chất trung gian B2



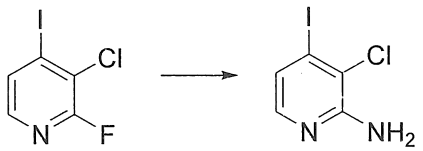
Theo quy trình của **WO2017211303 A1,chất trung gian B2** được điều chế từ 3-bromo-6-clopyrazin-2-amin trong 2 bước.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 13

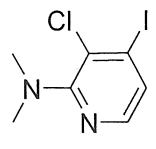
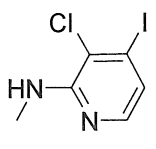
Chất trung gian B3



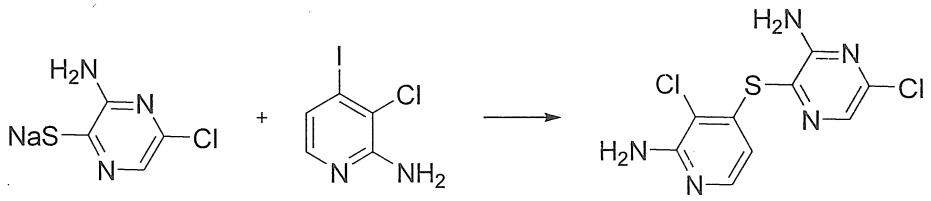
3-Clo-2-flo-4-iodopyridin (10,10g, 39,23mmol) và DMSO (50ml) được thêm vào a sealed tube, amoni hydroxit (25%, 50ml) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (250ml), chất kết tủa tạo thành được thu gom, được hòa tan trong DCM (280ml), được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-clo-4-iodopyridin-2-amin (7,01g). MS: *m/z* 255 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 14

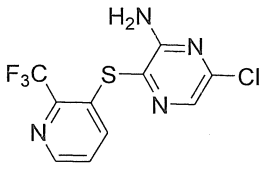
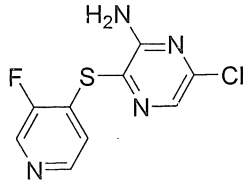
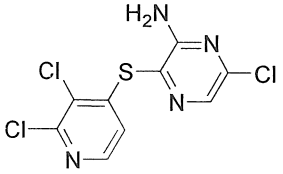
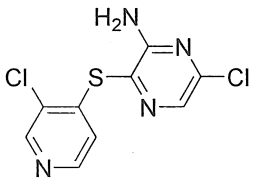
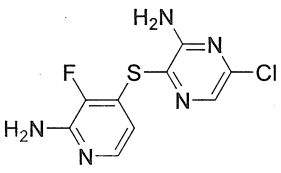
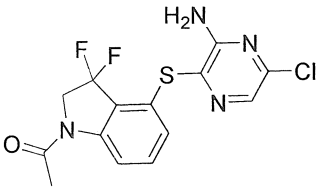
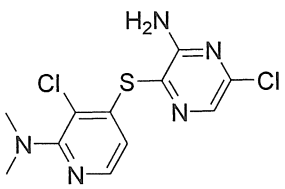
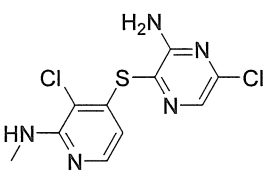
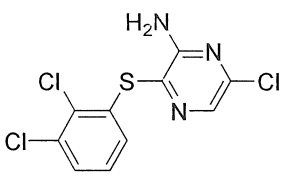
Chất trung gian B4

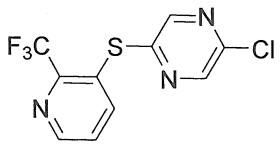
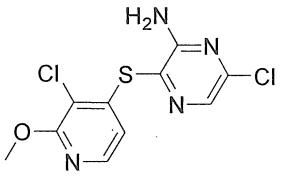
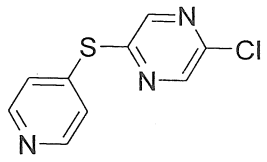
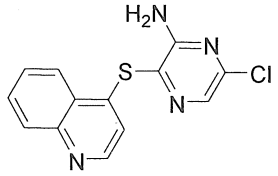
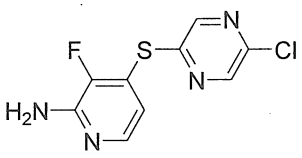
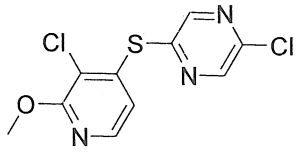
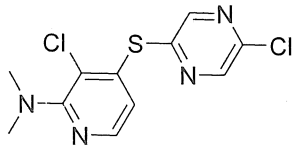
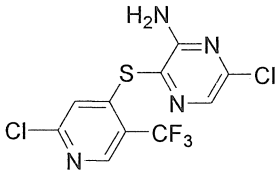
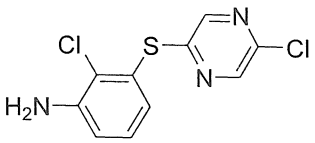
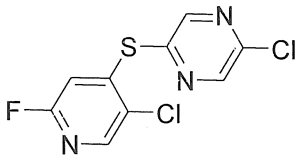
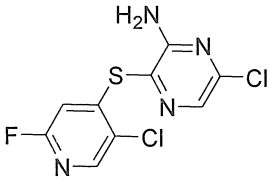
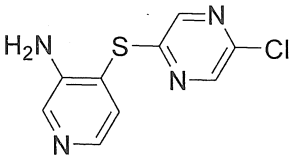
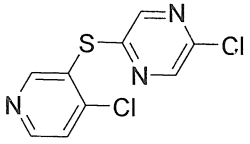
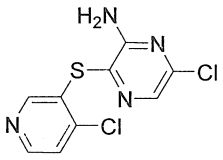
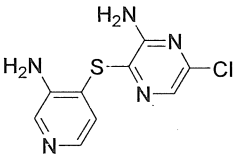
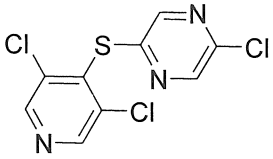
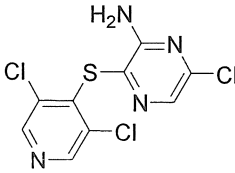
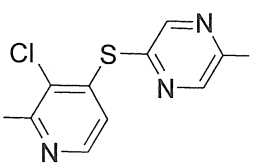
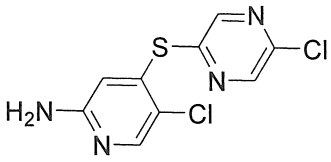
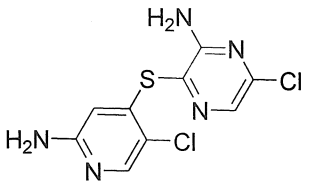
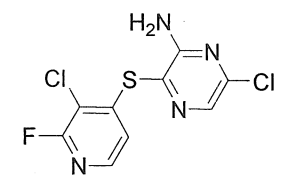
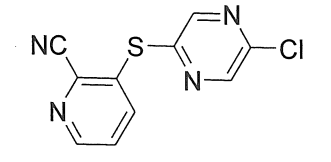
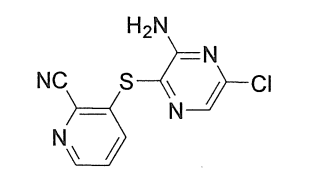
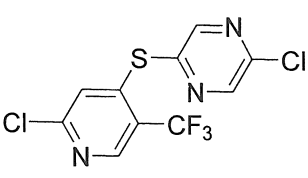


Hỗn hợp chứa 3-clo-4-iodopyridin-2-amin (25,53g, 100,33mmol), natri 3-amino-5-clopyrazin-2-thiolat (20,18g, 109,92mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,47g, 4,88mmol), XantPhos (5,81g, 10,04mmol) và DIEA (26,12g, 202,10mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy trong 1,5 giờ ở 70°C trong môi trường nitơ. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite followed by 1,4-dioxan (30ml) wash và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. DCM (100ml) và EA (100ml) được thêm vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 40 phút. Chất kết tủa được thu gom, làm khô trong lò chân không để thu được 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (13,86g). MS: *m/z* 288 $(M+H)^+$.

Các hợp chất sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

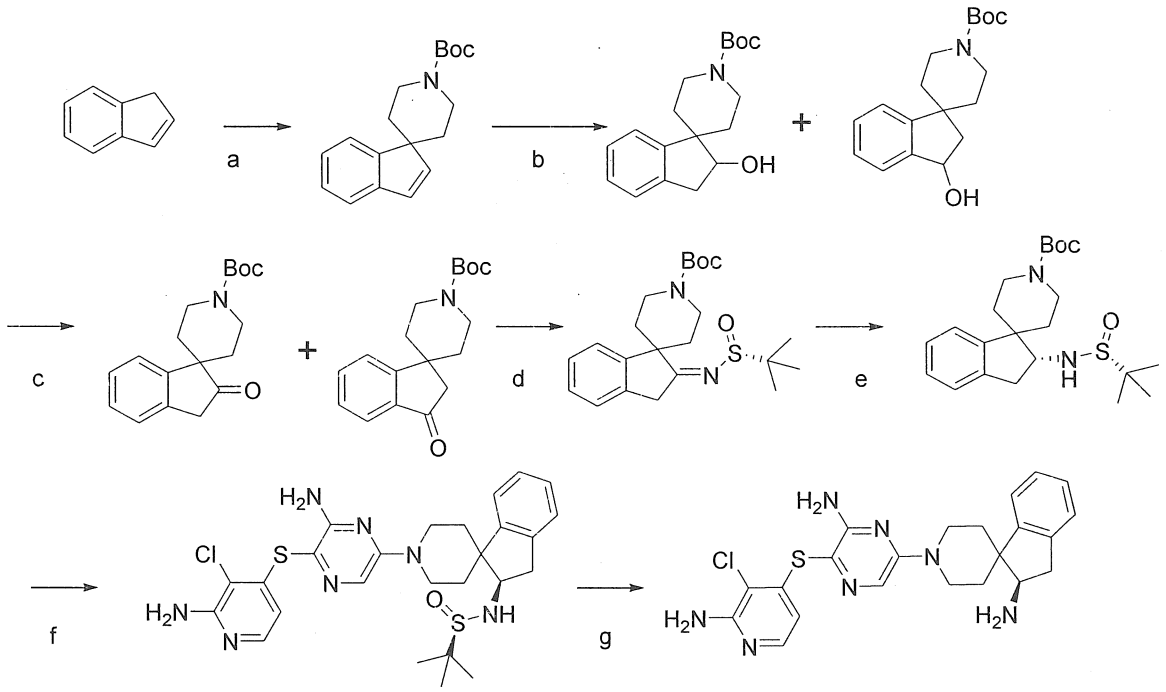
Bảng 15

Ví dụ 1

(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin



Bước a: Hỗn hợp chứa hợp chất 1H-inden (11,62g, 0,10mol) và LiHMDS (220ml, 1mol/l trong THF) trong THF(120ml) được khuấy ở -50°C trong 1 giờ. Tert-butyl bis(2-cloetyl)carbamat (24,21g, 0,10mol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở -50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (300ml). Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl spiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (10,36g, 36%). MS: 286 $(M+H)^+$.

Bước b: Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl spiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (117,02g, 0,41mol) và phức boran-metyl sulfua (10mol/l, 220ml) trong THF (800ml) được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. NaOH (2mol/l, 1,2L) và H_2O_2 (300ml) được thêm và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dịch chiết hữu cơ được thu gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không để thu được hỗn hợp phản ứng of tert-butyl 2-hydroxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat và tert-butyl 3-hydroxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (130,33g, chất thô). MS: 304 $(M+H)^+$.

Bước c: Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-hydroxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat và tert-butyl 3-hydroxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (130,02g, 0,43mol) và Dess-Martin periodinan (364,76g, 0,86mol) trong DCM (2L) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1 lít) và nước muối (1 lít). Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (41,75g, 34%, 2 bước). MS: 302 $(M+H)^+$.

Bước d: R-(+)-tert-butylsulfinamit (49,46g, 0,41mol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (41,01g, 0,14mol) trong Titani (IV) etoxit (80ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 85°C trong 2 giờ. EA (0,5 lít) và nước (0,5 lít) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch chiết hữu cơ được thu gom lại. Dung dịch nước được chiết bằng EA (200ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (500ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm trong chân không để thu được hợp chất tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (132,05g chất thô). MS: 405$(M+H)^+$. Không cần tinh chế cho bước tiếp theo.

Bước e: Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl 3-oxo-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (132,02g, 0,33mol) trong THF (200ml) được khuấy ở -50°C. $NaBH_4$ (7,71g, 0,51mol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được để quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100ml). Dịch chiết hữu cơ được thu gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl (R)-2-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (27,25g, 49%, 2 bước). MS: 407 $(M+H)^+$.

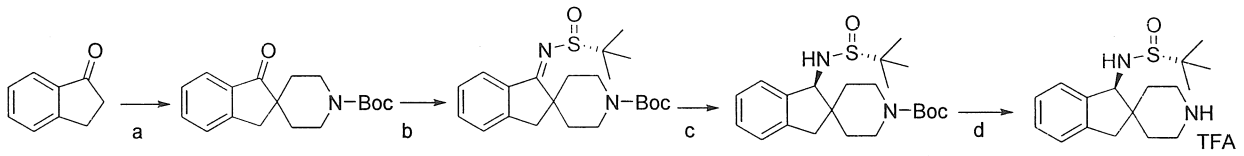
Bước f: Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl (R)-2-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,16g, 3,98mmol), CF_3COOH (3,6ml) trong DCM (20ml) được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong NMP (15ml), tiếp theo, 3-((2-amino-3-

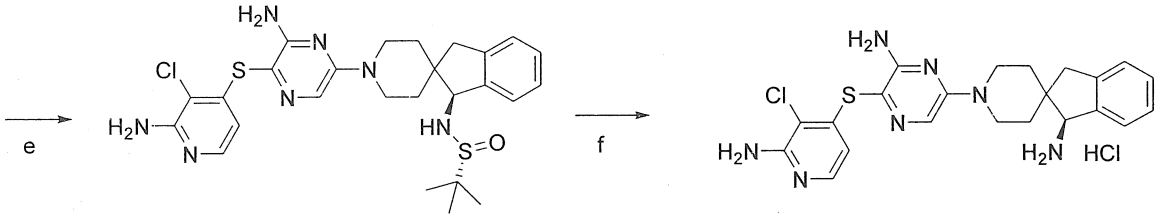
clopyridin-4-yl)thio)-6- clopyrazin-2-amin (1,03g, 3,59mmol) và K_2CO_3 (6,60g, 47,76mmol) được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. H_2O (30ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và chất kết tủa được lọc. Bánh lọc được hòa tan trong DCM (40ml) và được rửa bằng nước muối (40ml). Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không để thu được hợp chất (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,55g, 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước g: HCl/Dioxan (2ml, 4mol/l) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,52g, 2,72mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và chất kết tủa được lọc. Bánh lọc được phân tán trong DCM (30ml) và amoni hydroxit (5ml) được thêm vào để điều chỉnh độ pH >10. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối (40ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất (R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin dưới dạng chất rắn màu vàng (530mg, 42%). MS: 454 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,64 - 7,66 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,05 - 4,09 (m, 1H), 3,91 - 3,95 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 3H), 3,12 - 3,18 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 1,91 - 2,09 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,58 (m, 1H).

Ví dụ 2

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin





Bước a: NaH(60%) (3,63g, 90,80mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất 2,3-dihydro-1H-inden-1-on (4,00g, 30,27mmol) **trong DMF** (80ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 16°C. Tert-butyl bis(2-cloetyl) carbamat (8,06g, 33,29mmol) được thêm vào từng giọt. và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (200ml), được chiết bằng EA (100ml×2). Lớp hữu cơ được thu gom lại và được rửa bằng nước muối (100ml×2), làm khô trên Na_2SO_4 khan. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,21g, 13%) as a dark red oil. MS: 302 $(M+H)^+$.

Bước b: Sau khi titani (IV) etoxit (12,00g) được làm ấm đến 90°C, hợp chất tert-butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,21g, 4,01mmol) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,22g, 12,04mmol) được thêm vào. Sau khi được khuấy trong 19 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EA (200ml), và nước muối (200ml) được thêm vào. Sau khi được khuấy trong 15 phút, chất rắn được lọc ra. Dịch lỏng được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200ml×2), và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Chất rắn được lọc ra, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl (R,E)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,01g, 62%) dưới dạng chất rắn màu đen. MS: 405 $(M+H)^+$.

Bước c: Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl (R,E)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,01g, 2,50mmol) trong THF (10ml) được làm lạnh trong -50°C. $NaBH_4$ (142mg, 3,74mmol) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15,5 giờ kết hợp với làm ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, rót vào EA (100ml). Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối (100ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl (S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-

piperidin]-1'-carboxylat (580mg, 57%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 407 $(M+H)^+$.

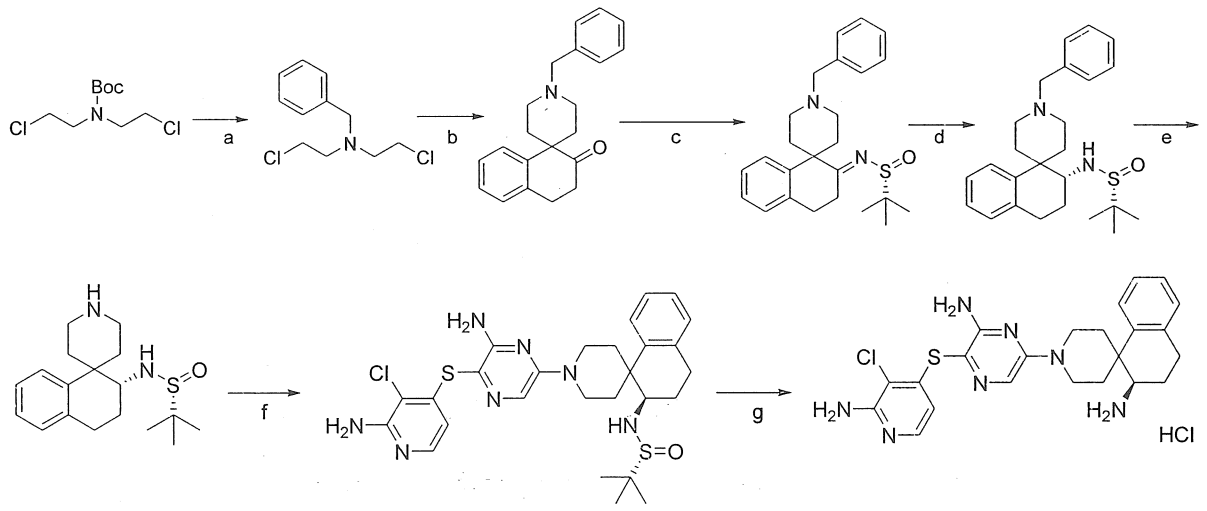
Bước d: Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl (S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (580mg, 1,43mmol) và TFA (1ml) trong DCM (5ml) được khuấy trong 40 phút ở 20°C. Dung dịch được cô để thu được hợp chất (R)-N-((S)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (520mg, 90%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 307 $(M+H)^+$.

Bước e: Hỗn hợp chứa (R)-N-((S)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (260mg, 0,62mmol), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl) thio)-6-clopyrazin-2-amin (196mg, 0,68mmol) và K_2CO_3 (427mg, 3,09mmol) trong NMP (8ml) được khuấy trong 16 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng rót vào EA (200ml) và được rửa bằng nước muối (200ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (260mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 558 $(M+H)^+$.

Bước f: Hợp chất (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (260mg, 0,47mmol) được hòa tan trong DCM (5ml) và HCl/Dioxan (4mol/l, 5ml) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (2ml). và EA (5ml) được thêm vào. Chất rắn được thu gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (123mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS: 454 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,81 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 4,21 - 4,35 (m, 3H), 2,97 - 3,24 (m, 4H), 1,77 - 1,91 (m, 2H), 1,49 - 1,59 (m, 2H).

Ví dụ 3

(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-amin



Bước a: Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl bis(2-cloetyl)carbamat (11,00g,45,43mmol) trong HCl/Dioxan (4mol/l, 200ml) được khuấy trong 1giờ ở 20°C. Dung dịch được cô và phần cặn được hòa tan trong DCE (200ml). Trietylamin (22,95g, 227,14mmol) và benzaldehyt (7,23g, 68,14mmol) được thêm vào hỗn hợp này. Và tiếp theo, $NaBH(OAc)_3$ (24,07g, 113,57mmol) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 54 giờ ở 20°C, và tiếp theo, EA(300ml) và nước muối (200ml) được thêm vào. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch HCl (2mol/l, 200ml) và được chiết bằng EA (100ml). Giá trị độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (200ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất N-benzyl-2-clo-N-(2-cloetyl)etan-1-amin (8,52g, 81%) dưới dạng dầu không màu.

Bước b: Kali tert-butylat (9,36g, 83,14mmol) được thêm dung dịch chứa hợp chất N-benzyl-2-clo-N-(2-cloetyl)etan-1-amin (8,52g, 36,70mmol) và 3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (4,88g, 33,36mmol) trong THF (80ml) và DMSO (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được cô và được pha loãng bằng EA (200ml). và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối (200ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-on (2,32g, 21%) dưới dạng dầu màu đen. MS: 306 $(M+H)^+$.

Bước c: hợp chất 1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-on (2,32g, 7,60mmol) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,76g, 22,79mmol) được thêm

vào titani (IV) etoxit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 19giờ ở 100°C. EA (200ml) và nước (200ml) được thêm vào. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp lỏng được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml×5), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất (R,E)-N-(1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (660mg, 21%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 409 $(M+H)^+$.

Bước d: Dung dịch chứa hợp chất (R,E)-N-(1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (660mg, 1,62mmol) trong THF (10ml) được làm lạnh đến -50°C. Và tiếp theo, NaBH4 (122mg, 3,23mmol)được thêm vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ kết hợp với làm ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (50ml) và được chiết bằng EA (50ml×2). Lớp hữu cơ được thu gom lại và được rửa bằng nước muối (50ml×2), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất (R)-N-((R)-1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (195mg, 29%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 411 $(M+H)^+$.

Bước e: paladi hydroxit (20%, 120mg) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-N-((R)-1'-benzyl-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (195mg, 0,47mmol) trong metanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18giờ ở 40°C trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được hợp chất (R)-N-((R)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (92mg, 60%). MS: 321 $(M+H)^+$.

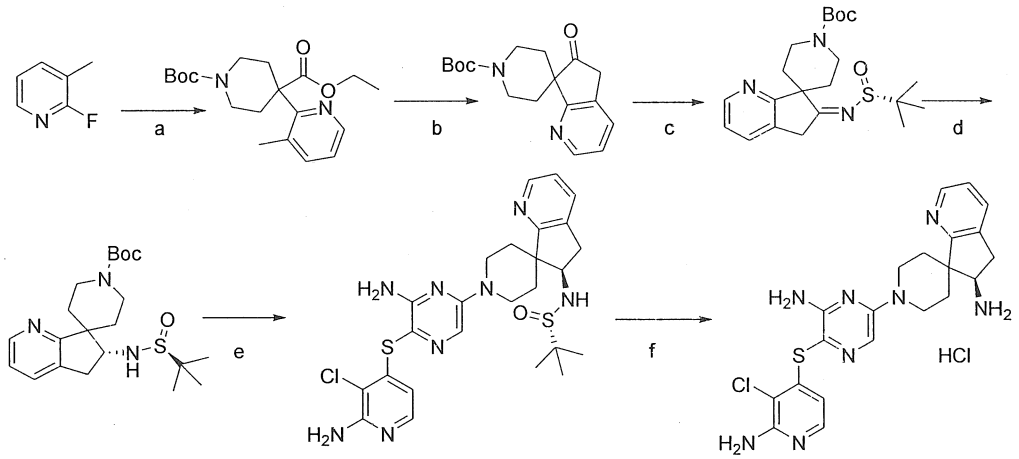
Bước f: Hợp chất (R)-N-((R)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (92mg, 0,29mmol) được hòa tan trong NMP (3ml). 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (91mg, 0,32mmol) và K_2CO_3 (198mg, 1,44mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở 100°C, và được pha loãng bằng EA(30ml), được rửa bằng nước muối (30ml×3). Lớp hữu cơ được làm khô bằngNa_2SO_4 khan. Phần cặn được tinh chế bằng Pre-TLC để thu được hợp chất (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (18mg,

11%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Bước g: HCl/Dioxan (4mol/l, 2ml) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (R)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (18mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành được cô và được rửa bằng EA hai lần. Chất rắn được làm khô trong chân không cao để thu được hợp chất (R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-amin (14mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS: 468 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4

(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-amin



Bước a: NaHMDS (38ml, 2mol/l trong THF) được thêm vào hỗn hợp chứa hợp chất 2-flo-3-metylpyridin (5,56g, 50,00mmol), 1-tert-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (14,15g, 55,00mmol) trong toluen (50ml) từng giọt ở 0°C, tiếp theo, được làm ấm tự nhiên đến 20°C và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (100ml). Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(3-metylpyridin-2-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat (6,32g, 36%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 349 $(M+H)^+$.

Bước b: Hỗn hợp chứa hợp chất 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(3-metylpyridin-2-yl)piperidin-1,4-dicarboxylat (4,80g, 13,78mmol), LDA (2mol/l,17ml) trong THF (48ml)

được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl 6-oxo-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,95g, 23%) dưới dạng dầu màu đỏ. MS: 303 $(M+H)^+$.

Bước c: R-(+)-tert-Butylsulfinamit (1,13g, 9,33mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 6-oxo-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,94g, 3,11mol) trong titani (IV) etoxit (5ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. EA (30ml) và nước (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch chiết hữu cơ được thu gom lại. Dung dịch nước được chiết bằng EA (10ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm trong chân không để thu được hợp chất tert-butyl (R,Z)-6-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,51g, chất thô) dưới dạng dầu màu đỏ. Không cần tinh chế cho bước tiếp theo.MS: 406$(M+H)^+$.

Bước d: Dung dịch chứa hợp chất tert-butyl (R,Z)-6-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,12g, chất thô) trong THF (20ml) được khuấy ở -50°C. $NaBH_4$ (176mg, 4,66mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được làm ấm tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (30ml). Dịch chiết hữu cơ được thu gom lại và làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất tert-butyl (R)-6-(((S)-tert-butylsulfinyl)amino)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,21g, 17%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 408 $(M+H)^+$.

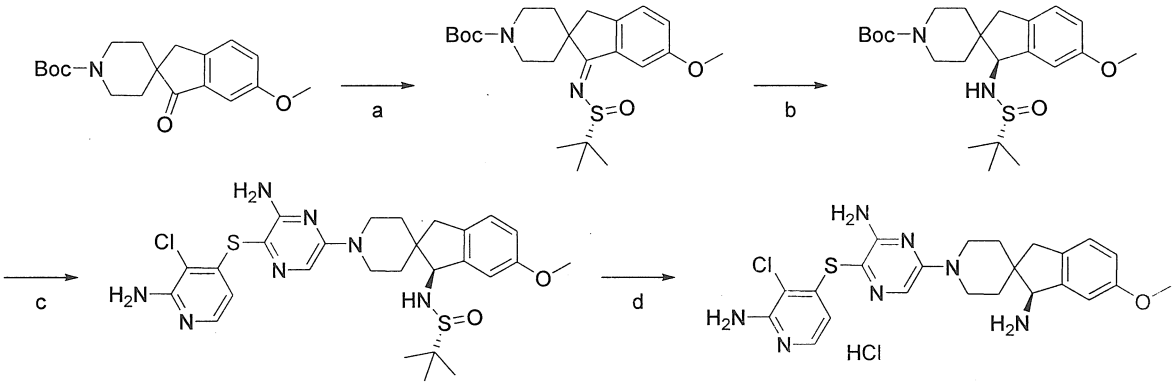
Bước e: Hỗn hợp chứa hợp chất tert-butyl (R)-6-(((S)-tert-butylsulfinyl)amino)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-1'-carboxylat (204mg, 0,50mmol), CF_3COOH (1ml) trong DCM(10ml) được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong NMP(10ml), tiếp theo, 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (144mg, 0,50mmol) và K_2CO_3 (0,82g, 6,00mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. H_2O (50ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch nước được chiết bằng EA (30ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô

trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm trong chân không để thu được hợp chất (S)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (302mg, chất thô). Không cần tinh chế cho bước tiếp theo. MS: 559 $(M+H)^+$.

Bước f: HCl/Dioxan (4mol/l, 1ml) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất (S)-N-((R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (302mg, 0,54mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và chất kết tủa được lọc. Bánh lọc được hòa tan trong MeOH (2ml), tiếp theo, DCM (15ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ và được lọc để thu được hợp chất (R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-amin (163mg, 71%, 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 455 $(M+H)^+$. ^1H NMR (600MHz,*MeOH-d4*) δ 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 7,88(s,1H), 7,75(d,1H), 6,58(d,1H), 4,54 - 4,67 (m, 3H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 3,37 - 3,61 (m, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 1H), 1,93 - 2,20 (m, 3H).

Ví dụ 5

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin



Bước a: Hỗn hợp chứa tert-butyl 6-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (557mg, 1,68mmol) và (R)-(+)-2-Metyl-2-propansulfinamit (610mg, 5,04mmol) trong $Ti(OEt)_4$ (5ml) được khuấy trong 16 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (20ml) và nước (30ml). Hỗn hợp tạo thành được lọc qua đệm Celite, tiếp theo rửa bằng EA. Dịch lọc được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để

thu được tert-butyl (R,Z)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,98g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: *m/z* 435 $(M+H)^+$.

Bước b: $NaBH_4$ (0,17g, 4,51mmol) được thêm vào dung dịch ở -50°C chứa tert-butyl (R,Z)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,98g, 2,25mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (50ml) và nước (50ml), lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:5, thể tích) để thu được tert-butyl (S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (380mg). MS: *m/z* 437 $(M+H)^+$.

Bước c: TFA (2ml) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-1-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (380mg, 0,87mmol) trong DCM (10ml), và được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong NMP (10ml), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (301mg, 1,04mmol) và K_2CO_3 (601mg, 4,35mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và EA (50ml). Lớp nước được tách ra, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:20, thể tích) để thu được (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (254mg). MS: *m/z* 588 $(M+H)^+$.

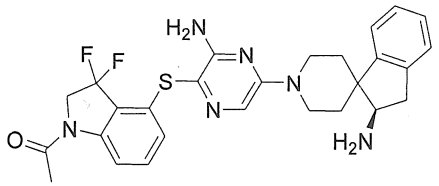
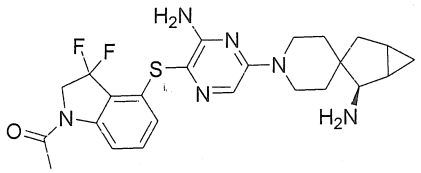
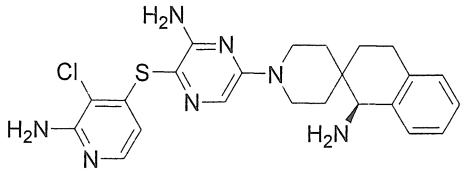
Bước d: HCl (dung dịch 4M trong 1, 4-dioxan, 3ml) được thêm từng giọt vào dung dịch chứa (R)-N-((S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (254mg, 0,43mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và được khuấy trong 30 phút ở RT. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất kết tủa thu gom được được làm khô trong lò chân không để thu được (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-

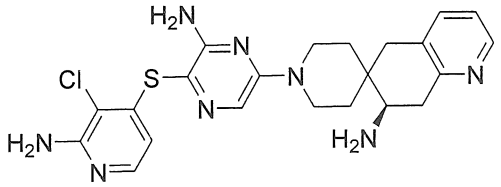
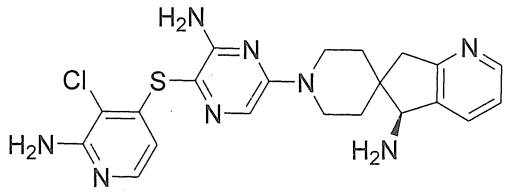
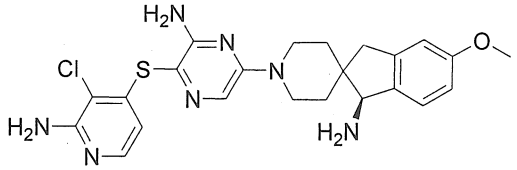
1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (221mg) dưới dạng muối HCl. MS: *m/z* 484 $(M+H)^+$. ^1H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,28 (d, 1H),7,12 (d, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 1,66 (m, 4H).

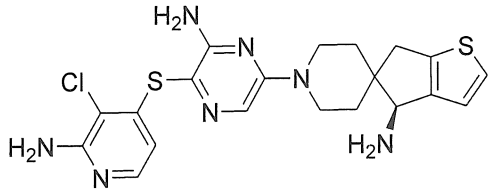
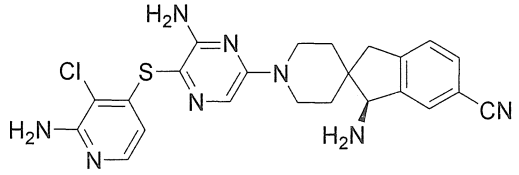
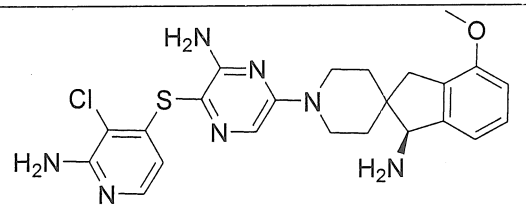
Các hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến bằng cách sử dụng Chất trung gian A và Chất trung gian B tương ứng.

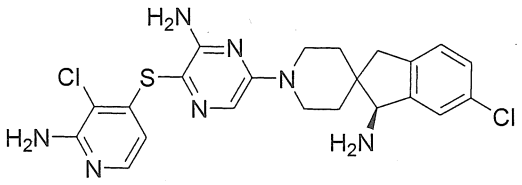
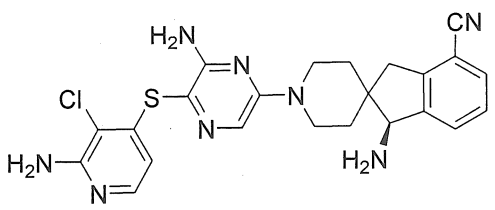
Các hợp chất của các ví dụ sau đây là các hợp chất với dạng bazơ tự do, hoặc muối dược dụng của nó.

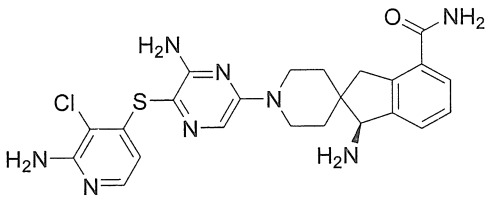
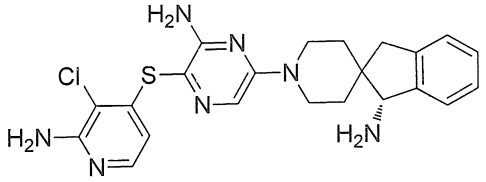
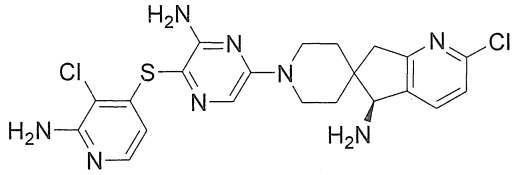
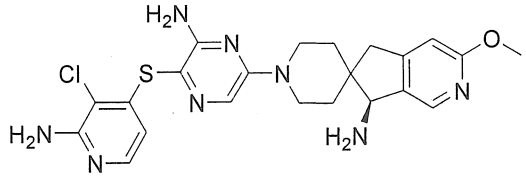
Bảng 16

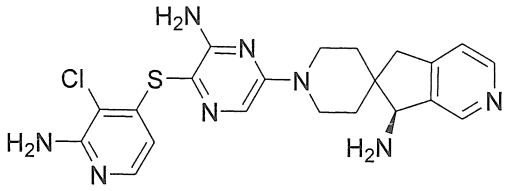
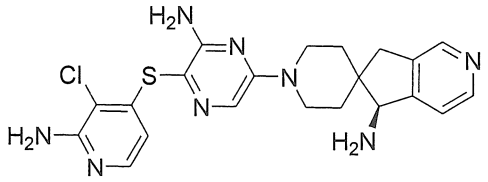
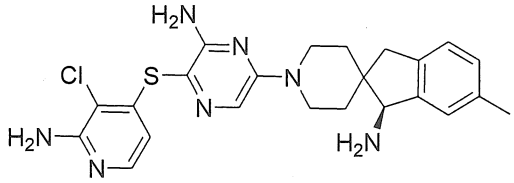
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
6	(R)-1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,07 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,28 - 4,12 (m, 3H), 3,57 - 3,53(m, 3H), 3,00 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 4H). MS: 523$(M+H)^+$.
7	1-(4-((3-amino-5-((2R)-2-aminospiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,05 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (d, 1H), 1,71 - 1,39 (m, 8H). MS: 487$(M+H)^+$.
8	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,74 - 3,56 (m, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 1H),

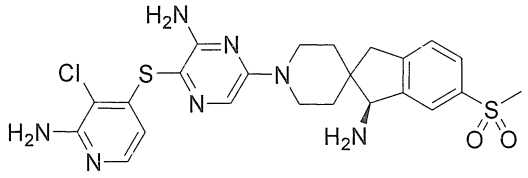
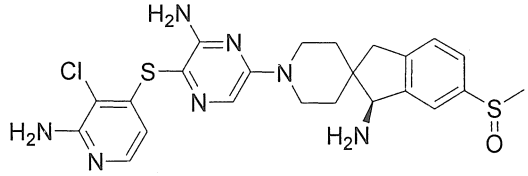
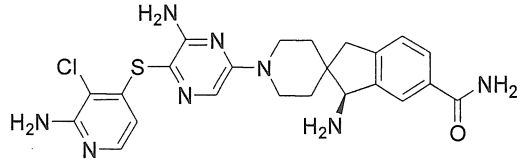
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,52 (m, 3H). MS: 468$(M+H)^+$.
9	(R)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7',8'-dihydro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,93 (t, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,53 - 3,35 (m, 4H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,83 (d, 1H), 1,71(d, 1H). MS: 469$(M+H)^+$.
10	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,31 (d, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 3H), 2,75 (d, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,53 (d, 1H), 1,13 (d, 1H). MS: 455$(M+H)^+$.
11	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,11 (d, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 3H),

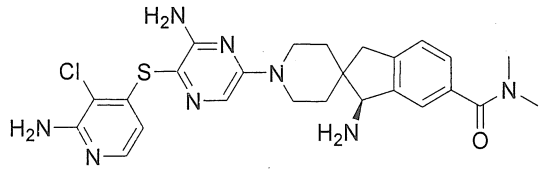
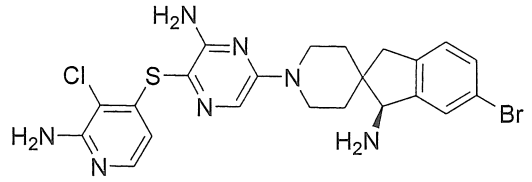
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			3,76 (s, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H). MS: 484$(M+H)^+$.
12	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,47 - 3,12 (m, 4H), 2,11 - 1,78 (m, 4H). MS: 460$(M+H)^+$.
13	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,40 - 3,07 (m, 4H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H). MS: 479$(M+H)^+$.
14	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,58 (d, 1H),4,48 (d,

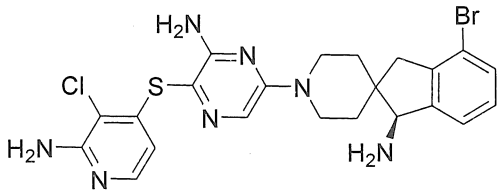
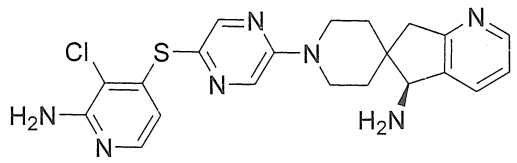
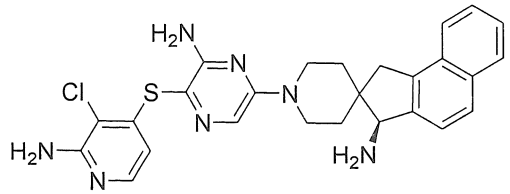
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			1H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,79 (d, 1H), 1,66 (d, 1H). MS: 484$(M+H)^+$.
15	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,23 - 2,94 (m, 4H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H). MS: 488$(M+H)^+$.
16	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,89 - 7,76 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H). MS: 479$(M+H)^+$.

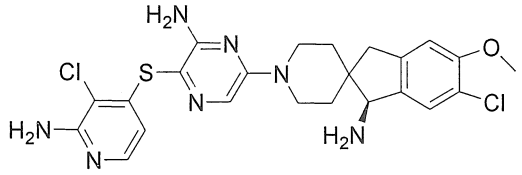
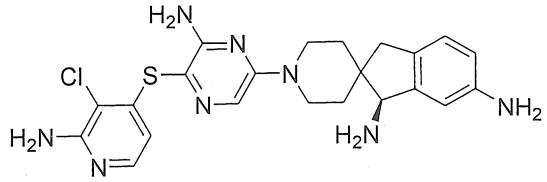
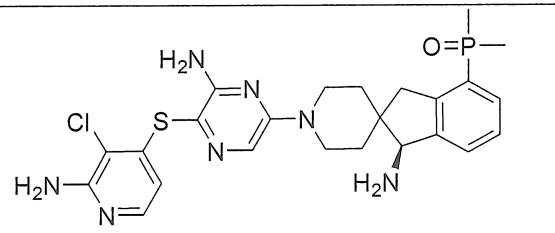
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
17	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-carboxamit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,78 - 7,60 (m, 4H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 4H), 1,95 - 1,56 (m, 4H). MS: 497$(M+H)^+$.
18	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		MS: 454$(M+H)^+$.
19	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,32 - 3,18 (m, 3H), 2,97 (d,1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 489$(M+H)^+$.
20	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,08 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,47 - 3,34 (m, 4H),

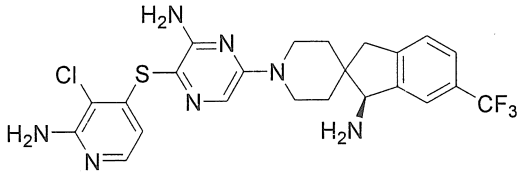
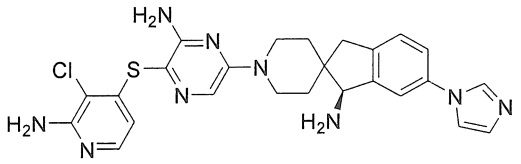
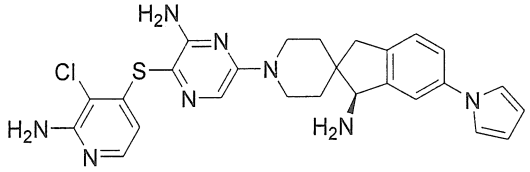
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,71 (d, 1H). MS: 485$(M+H)^+$.
21	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 9,16 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43 - 4,13 (m, 2H), 3,73 - 3,12 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 1H). MS: 455$(M+H)^+$.
22	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,92 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 3H), 2,19 - 1,65 (m, 4H). MS: 455$(M+H)^+$.
23	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 3H),

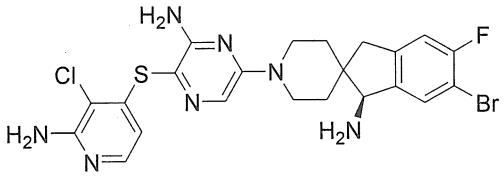
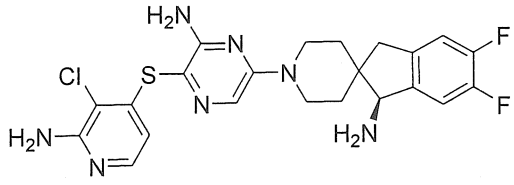
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			3,28 - 3,04 (m, 3H), 2,98 - 2,85 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,40 (m, 2H). MS: 468$(M+H)^+$.
24	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfonyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 3H), 5,98 (d, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,02 (d, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,72 - 1,48 (m, 2H). MS: 532$(M+H)^+$.
25	(1S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfinyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H), 3,32 - 3,11 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,58 (m, 2H). MS: 516$(M+H)^+$.
26	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 - 7,61(m, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,39 -

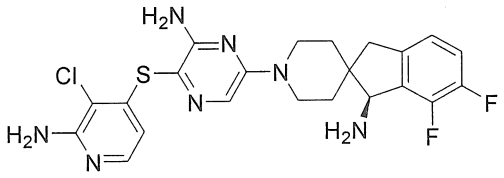
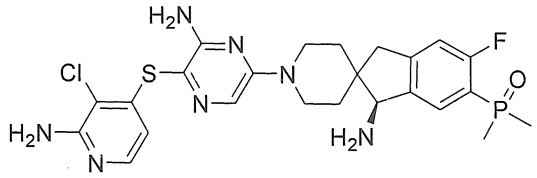
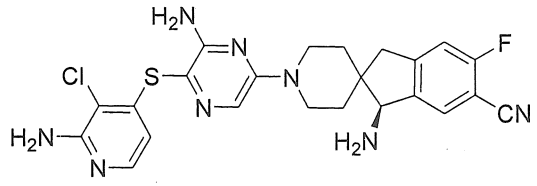
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			4,26 (m, 2H), 3,35 - 3,17 (m, 4H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,70 (d, 1H), 1,61 (d, 1H). MS: 497$(M+H)^+$.
27	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-N,N-dimetyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,61 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 3H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H). MS: 525$(M+H)^+$.
28	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,67 (d, 1H). MS: 532$(M+H)^+$.

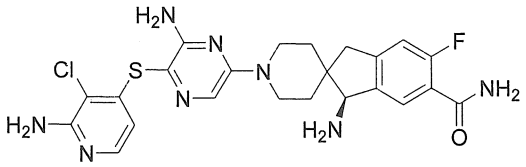
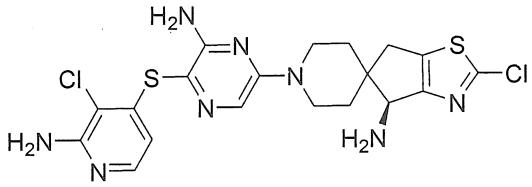
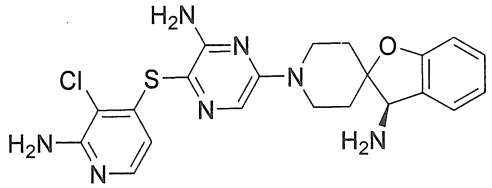
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
29	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,03 - 1,62 (m, 4H). MS: 532$(M+H)^+$.
30	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,39 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H). MS: 440$(M+H)^+$.
31	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[xyclopenta[a]naphtalen-2,4'-piperidin]-3-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,01 - 7,58 (m, 8H), 6,51 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 4H), 2,11 - 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, 1H). MS: 504$(M+H)^+$.

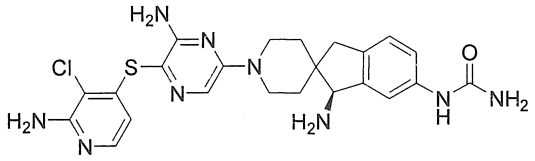
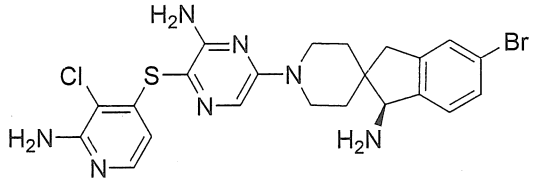
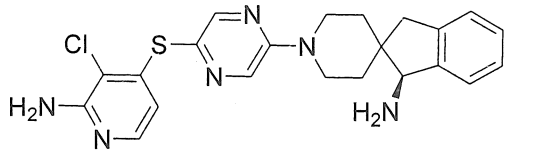
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
32	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,64 - 7,63 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,01 (d, 1H), 2,63 (d, 1H), 1,76 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,17 (d, 1H). MS: 518$(M+H)^+$.
33	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,6-diamin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,64 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,08 (d, 2H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,76 (d, 2H), 1,65 (d, 1H). MS: 469$(M+H)^+$.
34	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-yl)dimetylphosphin oxit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 3,48 - 3,31(m, 4H), 1,96 - 1,79 (m, 8H),

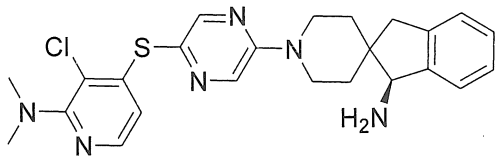
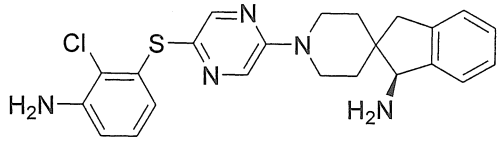
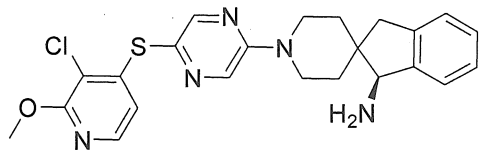
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			1,71 - 1,55 (m, 2H). MS: 530$(M+H)^+$.
35	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(triflometyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,34 -4,23 (m, 2H), 3,37 - 3,31(d, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (d, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,53 (m, 2H). MS: 522$(M+H)^+$.
36	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 9,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 5H), 6,15 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,63 - 3,23 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 520$(M+H)^+$.
37	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-pyrol-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,46 - 6,43 (m, 1H), 6,34 -

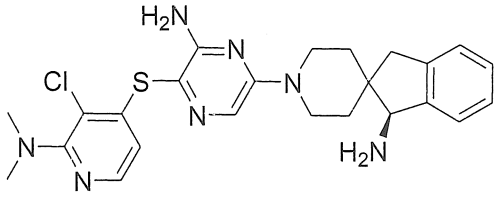
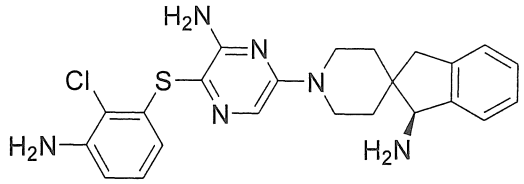
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			6,29 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 1H), 1,72 (d, 1H). MS: 519$(M+H)^+$.
38	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 3,47 - 3,39 (m, *2*H), 3,27 - 3,20 (m, *2*H),2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H). MS: 550$(M+H)^+$.
39	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-diflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,82 (d, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 3H), 3,22 - 3,10 (m, 3H), 2,99 - 2,95 (d, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 2H) , 1,61 - 1,51 (m, 2H). MS: 490$(M+H)^+$.

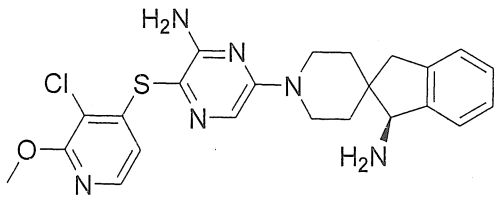
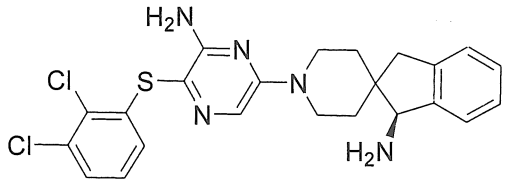
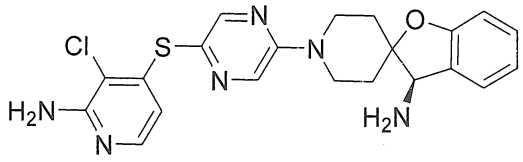
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
40	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-diflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 3H), 2,62 (d, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,11 (d, 1H). MS: 490$(M+H)^+$.
41	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)dimetylphosphin oxit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,63(m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,34 - 3,21 (m, 4H), 1,93 - 1,80 (m, 8H), 1,75 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,62 (m,1H). MS: 548$(M+H)^+$.
42	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,90 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,47 - 3,20 (m, 4H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H). MS: 497$(M+H)^+$.

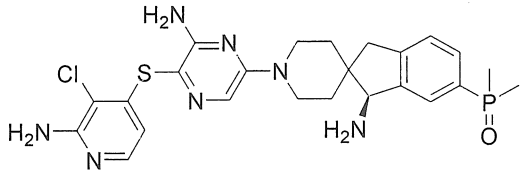
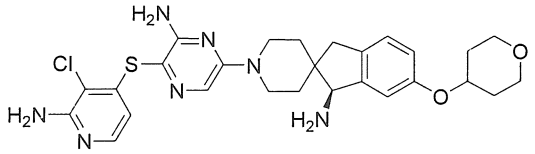
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
43	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,87 (d, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,31 - 4,26 (d, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,39 - 3,18 (m, 3H), 2,90 - 2,86 (d, 1H), 1,96 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 1H), 1,44 - 1,41 (m, 1H). MS: 515$(M+H)^+$.
44	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,41- 3,28 (m, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 3H). MS: 495$(M+H)^+$.
45	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 3H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 3H). MS: 456$(M+H)^+$.

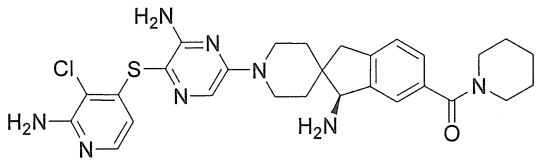
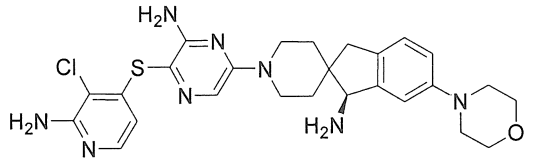
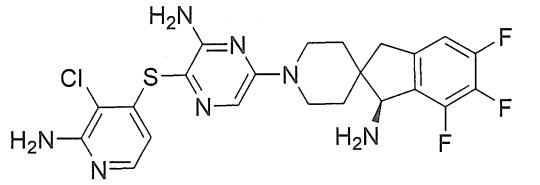
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
46	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)ure		^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4) δ 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,31- 7,25 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 3H), 3,31 - 3,11 (m, 4H), 1,88 - 1,60 (m, 4H). MS: 512(M+H)+.
47	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,50 - 4,28 (m, 3H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H). MS: 532$(M+H)^+$.
48	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 6,23 (d, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 3H), 3,38 - 3,23 (m, 3H), 3,03 - 2,99 (d, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H). MS: 439$(M+H)^+$.

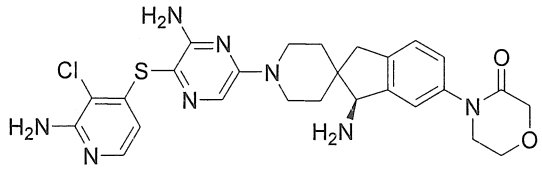
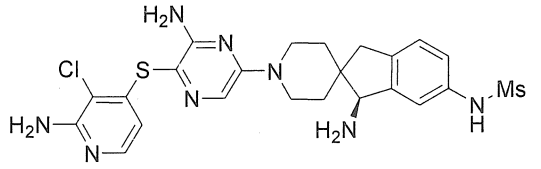
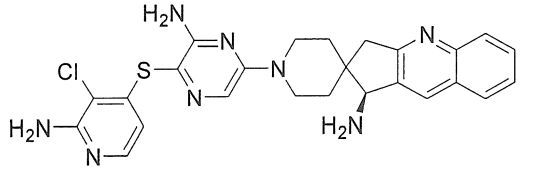
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
49	(S)-1'-(5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,68 (d, 1H). MS: 467$(M+H)^+$.
50	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 3H), 3,02 - 2,98 (d, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H). MS: 438$(M+H)^+$.
51	(S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,52 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 6,33 (d, 1H),

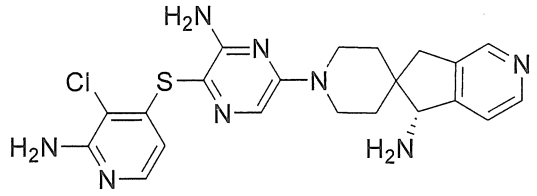
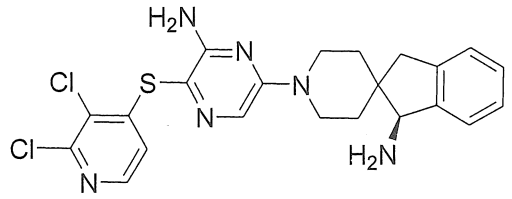
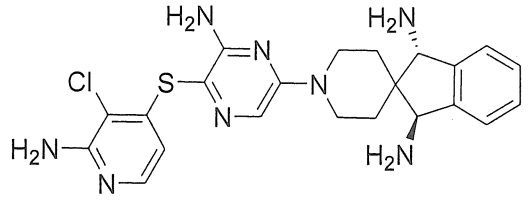
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			4,39 (m, 2H), 4,30 (d, 1H), 3,94 (d, 3H), 3,23 (m, 3H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H). MS: 454$(M+H)^+$.
52	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 3H), 6,24 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,02 - 2,93 (d, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 2H). MS: 482$(M+H)^+$.
53	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,61 (d, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,00 - 6,93 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 3H), 3,21 (d, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H). MS: 453$(M+H)^+$.

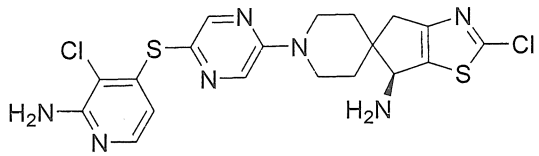
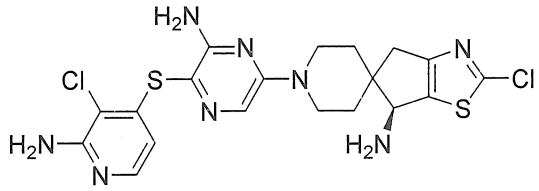
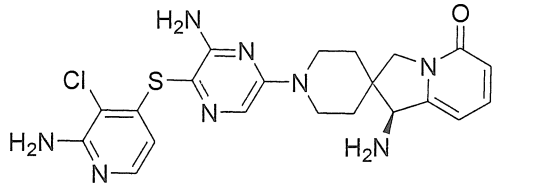
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
54	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,87 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 3H), 6,19 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,19 - 3,06 (m, 3H), 2,71 - 2,67 (d, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 1H) , 1,19 - 1,16 (m, 1H). MS: 469$(M+H)^+$.
55	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,69(s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 7,23 (t, 1H), 6,60(d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 3,02 - 2,98 (d, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H). MS: 472$(M+H)^+$.
56	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,38 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,40 (d,

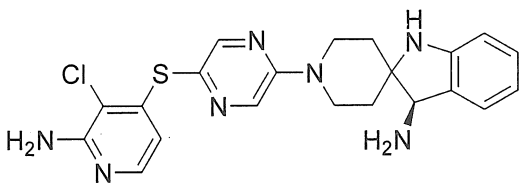
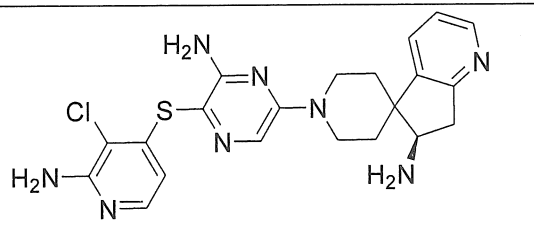
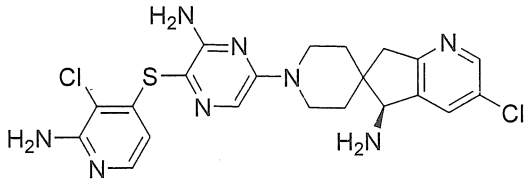
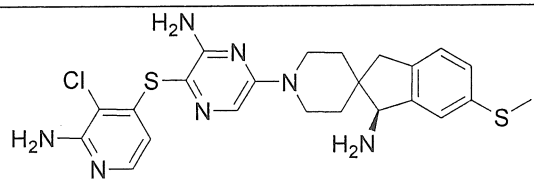
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			1H), 4,24 (s, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,01 - 1,83 (m, 4H). MS: 441$(M+H)^+$.
57	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)dimetylphosphin oxit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,77 (d, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 8H) , 1,51 (d, 1H), 1,37 (d, 1H). MS: 530$(M+H)^+$.
58	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,62 - 7,60 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,58 (m, 5H). MS: 554$(M+H)^+$.

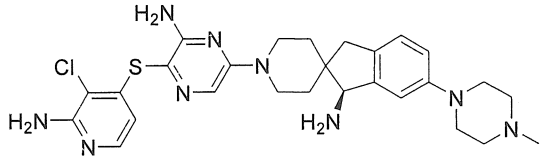
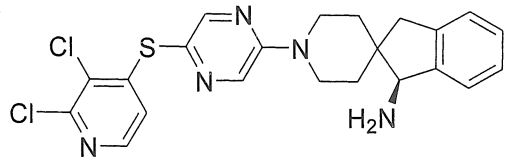
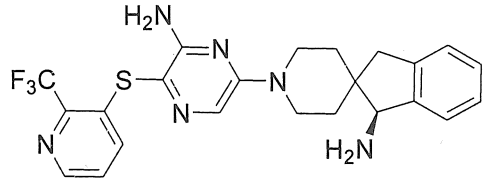
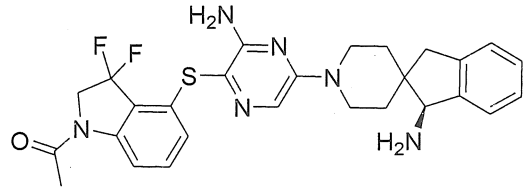
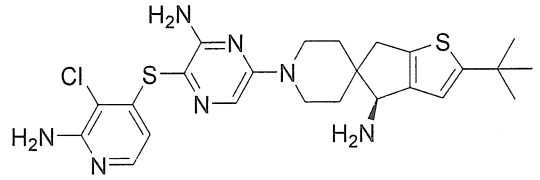
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
59	(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)(piperidin-1-yl)metanone		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,61 (t, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 3H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 1,88 - 1,50 (m, 10H). MS: 565$(M+H)^+$.
60	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-morpholino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 -6,91 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,24 (t, 2H), 3,12 (t, 4H), 3,07 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H). MS: 539$(M+H)^+$.
61	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6,7-triflo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,63 (d, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,30 - 3,12 (m, 4H), 1,94 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,61 (d, 1H). MS:

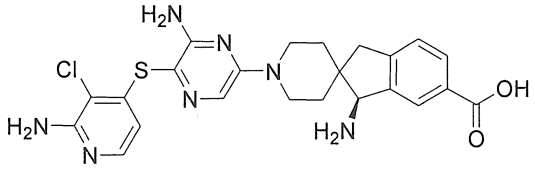
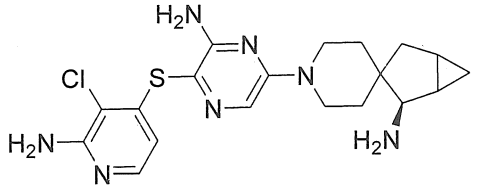
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			508$(M+H)^+$.
62	(S)-4-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)morpholin-3-on		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 5,92 (d, 1H), 4,45 - 4,25 (m, 5H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 4H). MS: 553$(M+H)^+$.
63	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)metansulfonamit		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,59 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 2H). MS: 547$(M+H)^+$.
64	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[xyclopenta[b]quinolin-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 9,26 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,54 (d, 1H),

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			4,43 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,45 (t, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H). MS: 505$(M+H)^+$.
65	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 5,93 (d, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 3H), 3,55 - 3,02 (m, 4H), 1,92 - 1,53 (m, 4H). MS: 455$(M+H)^+$.
66	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,05 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 3H), 3,42 - 3, 20 (m, 4H), 2,02 - 1,62 (m, 4H). MS: 473$(M+H)^+$.
67	(1R,3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,3-diamin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,02 - 3,82 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H).

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
			MS: 469$(M+H)^+$.
68	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,49 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,46 - 3,23 (m, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,54 (m, 3H). MS: 480$(M+H)^+$.
69	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin		MS: 495$(M+H)^+$.
70	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-on		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 7,84 (d, 1H), 7, 91 - 7, 87 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4, 61 - 4, 38 (m, 4H), 3,50 - 3, 40 (m, 2H), 2, 27 - 2, 16 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,81 (d, 1H). MS: 471$(M+H)^+$.

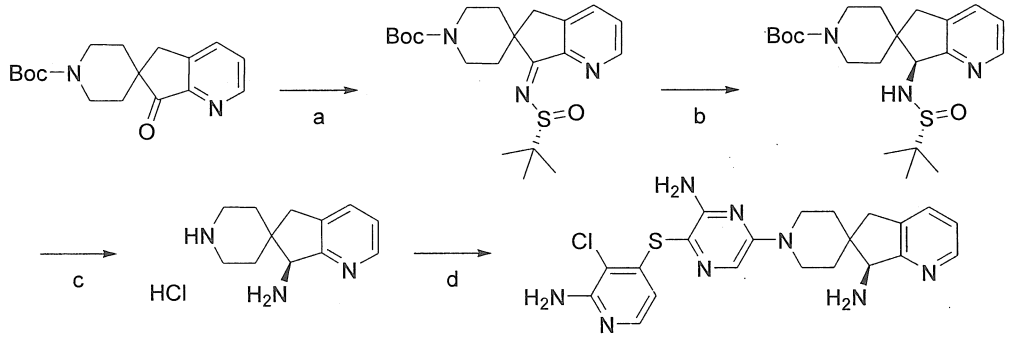
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
71	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[indolin-2,4'-piperidin]-3-amin		^{1}H NMR (600MHz, *MeOH-d4*) δ 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 1H),6,75- 6,69 (m, 2H), 5,95(d, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 4H).MS: 440$(M+H)^+$.
72	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin		MS: 455$(M+H)^+$.
73	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3-clo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		MS: 489$(M+H)^+$.
74	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylthio)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		MS: 500$(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
75	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		MS: 552$(M+H)^+$.
76	(S)-1'-(5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		MS: 458$(M+H)^+$.
77	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		MS: 473$(M+H)^+$.
78	(S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		MS: 523$(M+H)^+$.
79	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-(tert-butyl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin		MS: 516$(M+H)^+$.

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
80	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxylic acid		MS: 498$(M+H)^+$.
81	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-2-amin		MS: 418$(M+H)^+$.

Ví dụ 82

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin



Bước a: Hỗn hợp chứa tert-butyl 7-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (936mg, 3,10mmol) và (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (1045mg, 8,62mmol) trong $Ti(OEt)_4$ (8ml) được khuấy trong 2 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (50ml) và nước (50ml). Hỗn hợp tạo thành được lọc qua đệm Celite, tiếp theo rửa bằng EA. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (R,Z)-7-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,41g). MS: *m/z* 406 $(M+H)^+$.

Bước b: BH_3 (dung dịch 1M trong THF, 10,00ml, 10,00mmol) được thêm vào dung dịch ở -40°C chứa tert-butyl (R,Z)-7-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,41g, 3,48mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (100ml). Lớp nước được tách ra, được chiết bằng EA (1 × 60ml), các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (100ml) và được khuấy trong 15 giờ ở 80°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:60, thể tích) để thu được tert-butyl (S)-7-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (309mg). MS: *m/z* 408 $(M+H)^+$.

Bước c: HCl (dung dịch 4M trong EA, 2ml, 8,00mmol) được thêm vào dung dịch

chứa tert-butyl (S)-7-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (309mg, 0,76mmol) trong DCM (20ml), và được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm để thu được (S)-5,7-dihydrospiro [xyclopenta [b] pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin (227mg). MS: *m/z* 204 $(M+H)^+$.

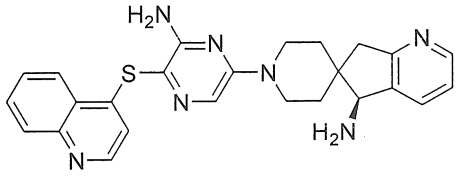
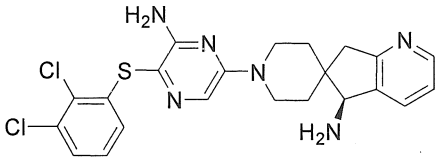
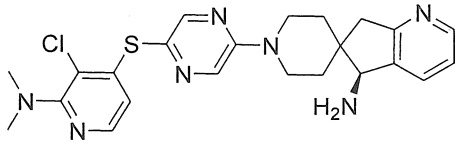
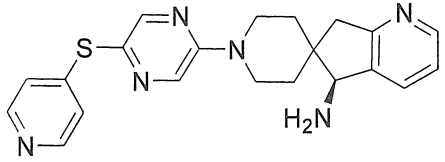
Bước d: Hỗn hợp chứa (S)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin (muối HCl, 227mg, 1,12mmol), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (249mg, 0,86mmol) và K_2CO_3 (1149mg, 8,31mmol) trong axetonitril (15ml) được khuấy trong 44 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (100ml), được chiết bằng EA (2 × 50ml). Lớp hữu cơ được thu gom lại, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:6, thể tích) để thu được (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin (77mg). MS: *m/z* 455 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,51 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 3H), 3,37 - 3,09 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 1H).

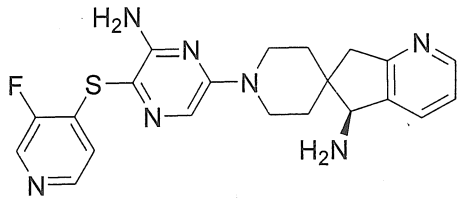
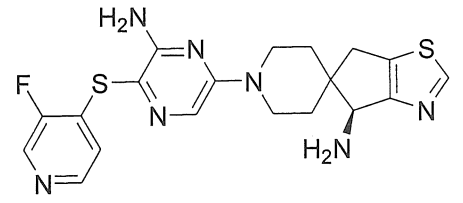
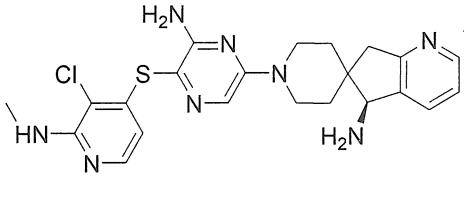
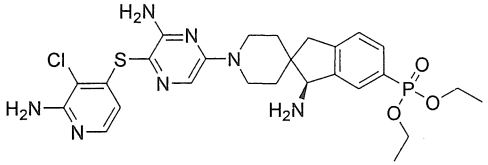
Các hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến bằng cách sử dụng Chất trung gian A và Chất trung gian B tương ứng.

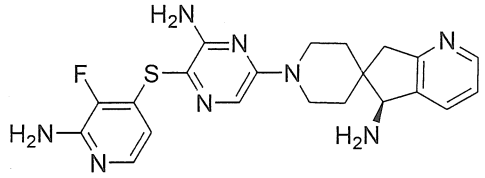
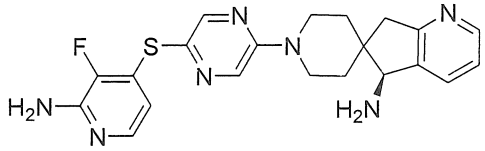
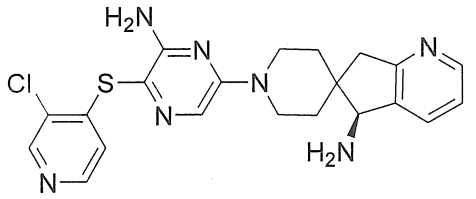
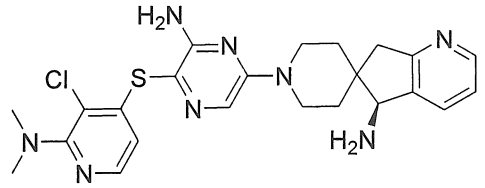
2-Metylpropan-2-sulfinamit, thay cho (R)-(+)-2-Metyl-2-Propansulfinamit, được sử dụng trong bước (a) của Ví dụ 82 để thu được hợp chất raxemic.

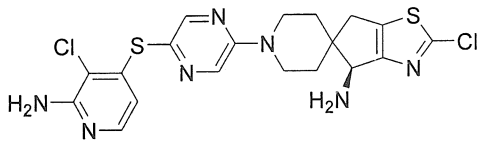
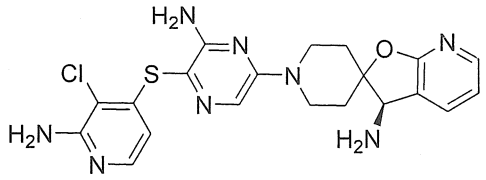
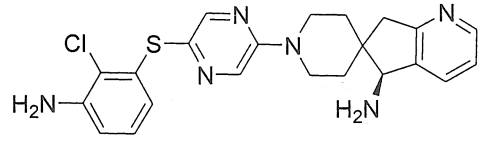
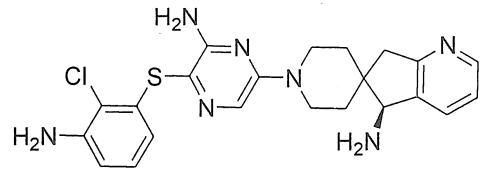
Các hợp chất của các ví dụ sau đây là các hợp chất với dạng bazơ tự do, hoặc muối dược dụng của nó.

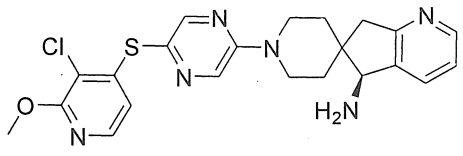
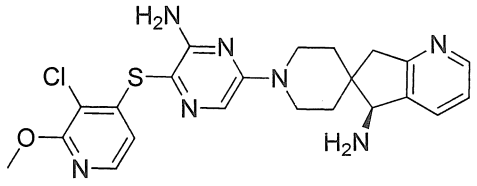
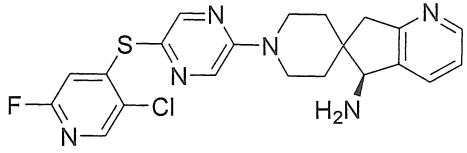
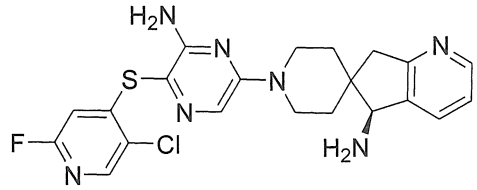
Bảng 17

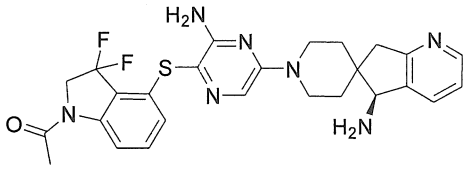
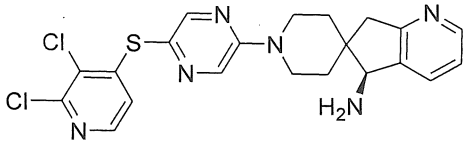
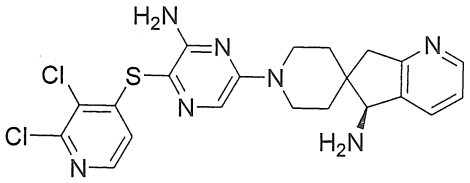
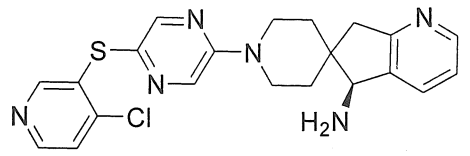
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
83	(S)-1'-(6-amino-5-(quinolin-4-ylthio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,57 (d, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 3H), 2,98 - 2,94 (d, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 456$(M+H)^+$.
84	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (t, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 2,94 - 2,90 (d, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 473$(M+H)^+$.
85	(S)-1'-(5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,50 - 8,46 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,43 - 3,29 (m, 3H), 3,17 - 3,10 (d, 1H), 2,97 (s, 6H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 2H). MS: 468$(M+H)^+$.
86	(S)-1'-(5-(pyridin-4-ylthio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,46 (d, 1H), 8,33 - 8, 28 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,43 - 4, 31 (m, 3H), 3,36 - 3, 28 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,92 - 1, 84 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H). MS: 391$(M+H)^+$.

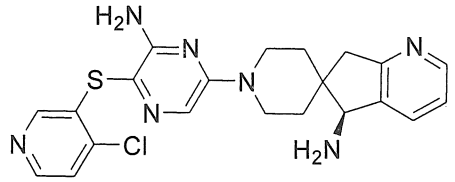
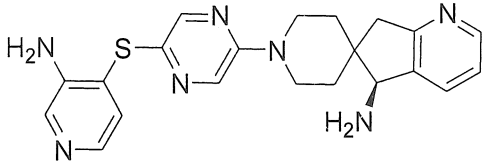
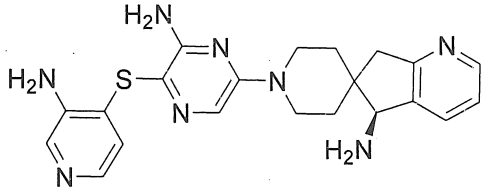
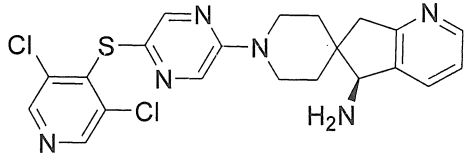
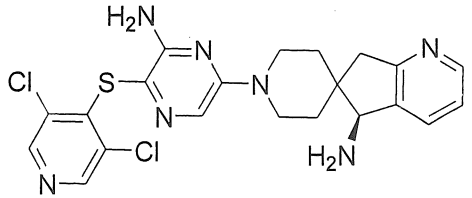
87	(S)-1'-(6-amino-5-((3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,58 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,33 - 3,20 (m, 4H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 2H). MS: 424(M+H)$^+$.
88	(S)-1'-(6-amino-5-((3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 3,32 - 3,05 (m, 4H), 2,09 - 1,72 (m, 4H). MS: 430(M+H)$^+$
89	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,39 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 3H), 2,97 - 2,94 (d, 1H), 2,93 (s, 3H),1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 469(M+H)$^+$.
90	dietyl(S)-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)phosphonat		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,93 (d, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 5,92 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 4H), 3,38 - 3,13 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,36 (t, 6H). MS: 590(M+H)$^+$.

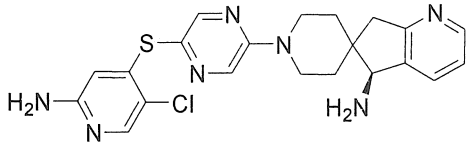
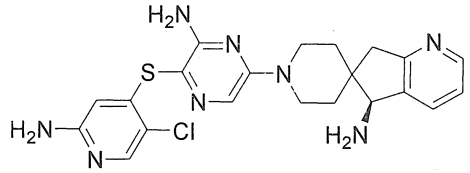
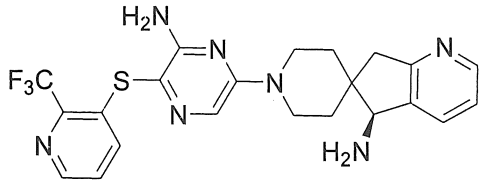
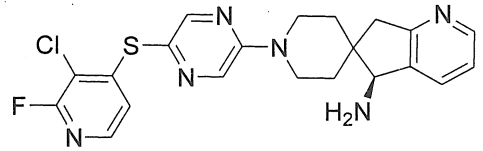
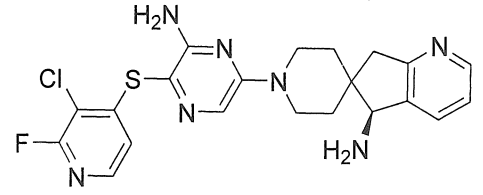
91	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 6,10 - 5,97 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,47 (d, 1H). MS: 439(M+H)$^+$.
92	(S)-1'-(5-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,14 - 6,10 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 1H). MS: 424(M+H)$^+$.
93	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,43 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 3H), 3,40 - 3,00 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,54(m, 2H). MS: 440(M+H)$^+$.
94	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,41 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 3H), 3,02 - 2,99 (d, 1H) 2,98 (s, 6H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,50 (d, 1H). MS: 483(M+H)$^+$.

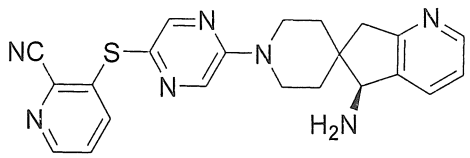
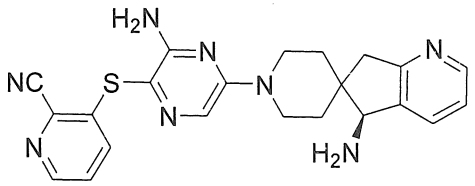
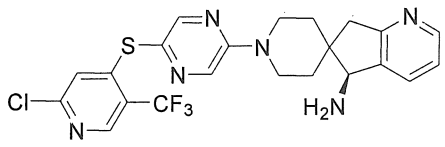
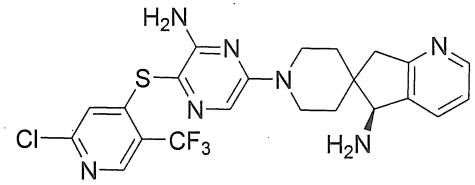
95	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 3,02 - 2,71 (m, 2H), 1,76 - 1,48 (m, 3H), 1,34 - 1,09 (m, 1H). MS: 480 $(M+H)^+$.
96	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[furo[2,3-b]pyridin-2,4'-piperidin]-3-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 2H), 2,16 - 1,81 (m, 4H). MS: 457 $(M+H)^+$.
97	(S)-1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,37 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,44 - 3,19 (m, 3H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 1,98 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,38 (m, 1H). MS: 439 $(M+H)^+$.
98	(S)-1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,43 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,39 - 3,15 (m, 3H), 3,10 - 2,96 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H). MS: 454 $(M+H)^+$.

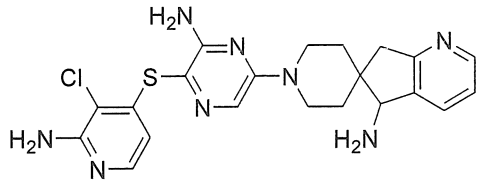
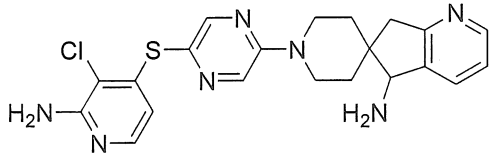
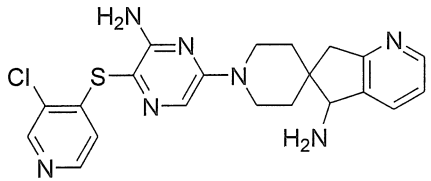
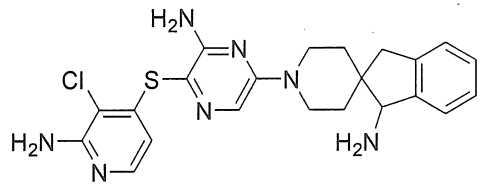
99	(S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,46 - 8,37 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47 - 3,24 (m, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 1H). MS: 455 $(M+H)^+$.
100	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,41 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,43 - 3,17 (m, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 1H). MS: 470 $(M+H)^+$.
101	(S)-1'-(5-((5-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,44 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,48 - 3,23 (m, 3H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H). MS: 443 $(M+H)^+$.
102	(S)-1'-(6-amino-5-((5-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,40 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,47 - 3,16 (m, 3H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 1H). MS: 458 $(M+H)^+$.

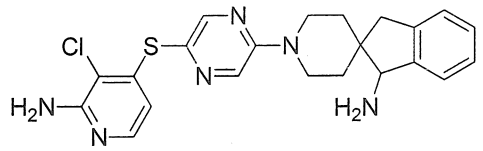
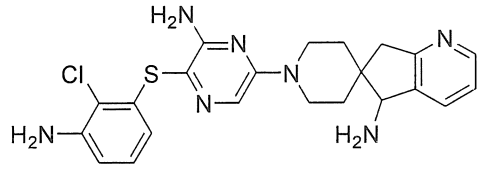
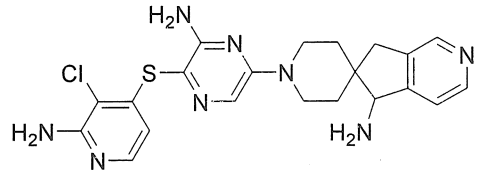
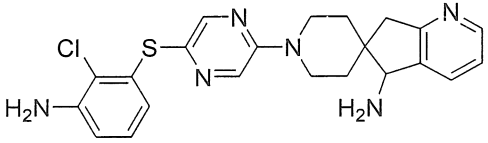
103	(S)-1-(4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (t, 1H),7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,04(s, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 3H), 2,92(d, 1H), 2,28(s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,41(d, 1H). MS: 524 $(M+H)^+$.
104	(S)-1'-(5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,40 - 3,24 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,67 (d, 1H), 1,48 (d, 1H). MS: 459 $(M+H)^+$.
105	(S)-1'-(6-amino-5-((2,3-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,34 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,62 (d, 1H),1,41 (d, 1H). MS: 474 $(M+H)^+$.
106	(S)-1'-(5-((4-clopyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,36 - 8,32 (m, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 425 $(M+H)^+$.

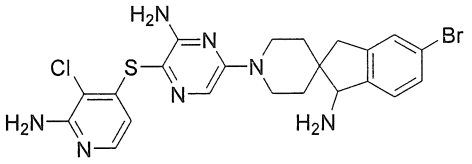
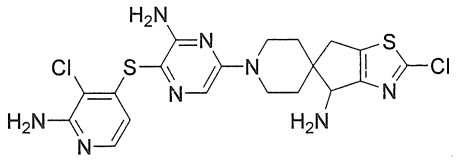
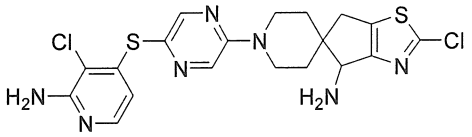
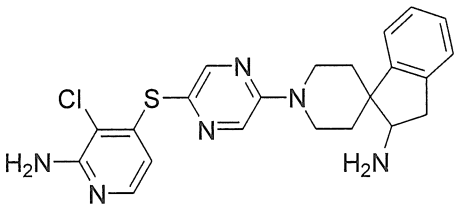
107	(S)-1'-(6-amino-5-((4-clopyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,36 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,66 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 $(M+H)^+$.
108	(S)-1'-(5-((3-aminopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,48 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 3H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 3,11 (d, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H). MS: 406 $(M+H)^+$.
109	(S)-1'-(6-amino-5-((3-aminopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,46 (d, 1H). MS: 421 $(M+H)^+$.
110	(S)-1'-(5-((3,5-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,53 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,44 (d, 1H). MS: 459 $(M+H)^+$.
111	(S)-1'-(6-amino-5-((3,5-diclopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		MS: 474 $(M+H)^+$.

112	(S)-1'-(5-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,37 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,37 - 3,24 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,68 (d, 1H), 1,58 (d, 1H). MS: 440 $(M+H)^+$.
113	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 455 $(M+H)^+$.
114	(S)-1'-(6-amino-5-((2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,40 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,44 (d, 1H).MS: 474 $(M+H)^+$.
115	(S)-1'-(5-((3-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		MS: 443 $(M+H)^+$.
116	(S)-1'-(6-amino-5-((3-clo-2-flopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,36 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,62 (d, 1H),1,44 (d, 1H).MS: 458 $(M+H)^+$.

117	(S)-3-((5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)picolinonitril		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m,1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 3H), 3,35 - 3,25 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H) .MS: 416 $(M+H)^+$.
118	(S)-3-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)picolinonitril		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,43 - 8,42 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H),7,30 - 7,27 (m, 1H), 4,34 - 4,30 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H),1,45 (d, 1H). MS: 431 $(M+H)^+$.
119	(S)-1'-(5-((2-clo-5-(triflometyl)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		MS: 493 $(M+H)^+$.
120	(S)-1'-(6-amino-5-((2-clo-5-(triflometyl)pyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,14 (s,1H), 3,35 - 3,24 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 508 $(M+H)^+$.

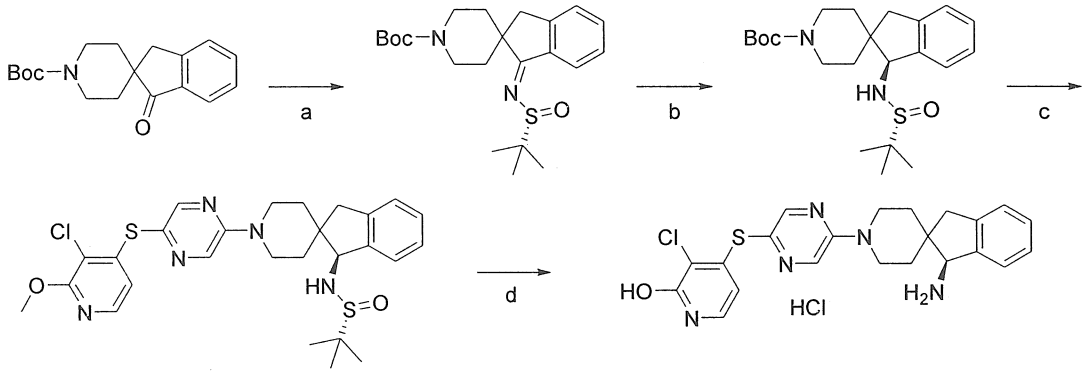
121	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,46 - 3,18 (m, 3H), 3,09 - 2,93 (m, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 1H). MS: 455 $(M+H)^+$.
122	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,45 - 8,35 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,48 - 3,18 (m, 3H), 3,11 - 2,94 (m, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H). MS: 440 $(M+H)^+$.
123	1'-(6-amino-5-((3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,36 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48(d,1H),7,30 - 7,26 (m,1H), 4,34 - 4,30 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 440 $(M+H)^+$.
124	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,43 - 4,21 (m, 3H), 3,41 - 3,16 (m, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H). MS: 454 $(M+H)^+$.

125	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,33 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 3H), 5,95 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,34 - 3,15 (m, 3H), 2,81 (d, 1H), 1,88 - 1,84 (m, 2H), 1,63 (d, 1H), 1,45 (d, 1H). MS: 439 $(M+H)^+$.
126	1'-(6-amino-5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,38 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,62 (d, 1H), 1,47 (d, 1H).MS: 454 $(M+H)^+$.
127	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ8,43（s，1H），8,41 (d,1H), 7,60 (t, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 2H), 4,11 (s,1H), 3,35 - 3,21 (m, 3H), 2,90 (d, 1H), 1,91 - 1,89 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,34 (d, 1H).MS: 455 $(M+H)^+$.
128	1'-(5-((3-amino-2-clophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,39 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,85 (d,1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 1H), 1,49 (d, 1H). MS: 439 $(M+H)^+$.

129	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,59 (t, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,35 - 3,15 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 2H), 1,59 (d, 1H), 1,53 (d, 1H). MS: 532 $(M+H)^+$.
130	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,62 - 7,58 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,27 - 4,09 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 4H). MS: 495 $(M+H)^+$.
131	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,12 (s,1H), 3,35 - 3,31 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 4H). MS: 480 $(M+H)^+$.
132	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,38 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 4H), 5,97 (d, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 3H), 3,67 - 3,52 (m, 3H), 2,99 (d, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 1,97 - 1,70 (m, 3H). MS: 439 $(M+H)^+$.

Ví dụ 133

(S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol



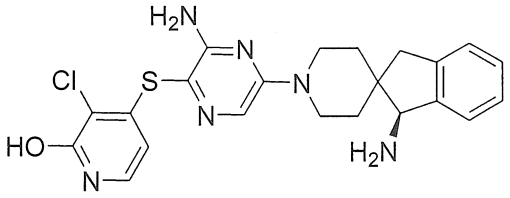
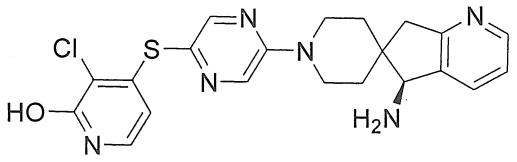
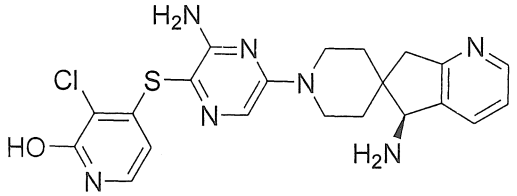
Bước a-c: Bước (a-c) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra (R)-N-((S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit. MS: *m/z* 558 $(M+H)^+$.

Bước d: Hỗn hợp chứa (R)-N-((S)-1'-(5-((3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (112mg, 0,20mmol), DCM (5ml) và HCl (dung dịch 4M trong 1,4-dioxan, 10ml) được khuấy trong 17 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong MeOH (10ml) và được khuấy trong 23 giờ nữa ở 60°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong MeOH (2ml) và EA (20ml), chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được (S)-4-((5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol (73mg). MS: *m/z* 440 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 3H), 3,02 - 2,99 (d, 1H), 1,82 đến 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H).

Các hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

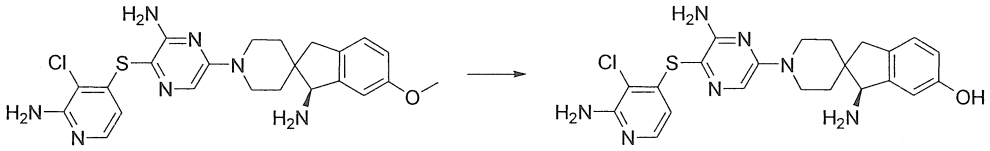
Các hợp chất của các ví dụ sau đây là các hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó.

Bảng 18

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
134	(S)-4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,19 - 3,00 (m, 4H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 2H). MS: 455$(M+H)^+$.
135	(S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,38 - 8,32 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,19 (d,1H), 5,76 (d, 1H), 4,42 - 4,38 (d, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 3H), 2,99 (d,1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,68 (d,1H), 1,48 (d,1H). MS: 441$(M+H)^+$.
136	(S)-4-((3-amino-5-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3-clopyridin-2-ol		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,43 - 3,19 (m, 3H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). MS: 456$(M+H)^+$. MS: 456(M+H)+.

Ví dụ 137

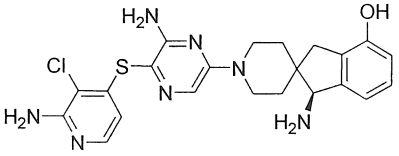
(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol



BBr_3 (dung dịch 1M trong DCM, 0,71ml) được thêm vào hỗn hợp chứa (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (74mg, 0,14mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 6 giờ ở RT. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần cặn được tạo hỗn dịch trong nước, chất rắn tạo thành được lọc ra và giá trị độ pH của dịch lọc được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch bão hòa trong nước $NaHCO_3$. Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không để thu được (S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol (7mg). MS: m/z 470 $(M+H)^+$.

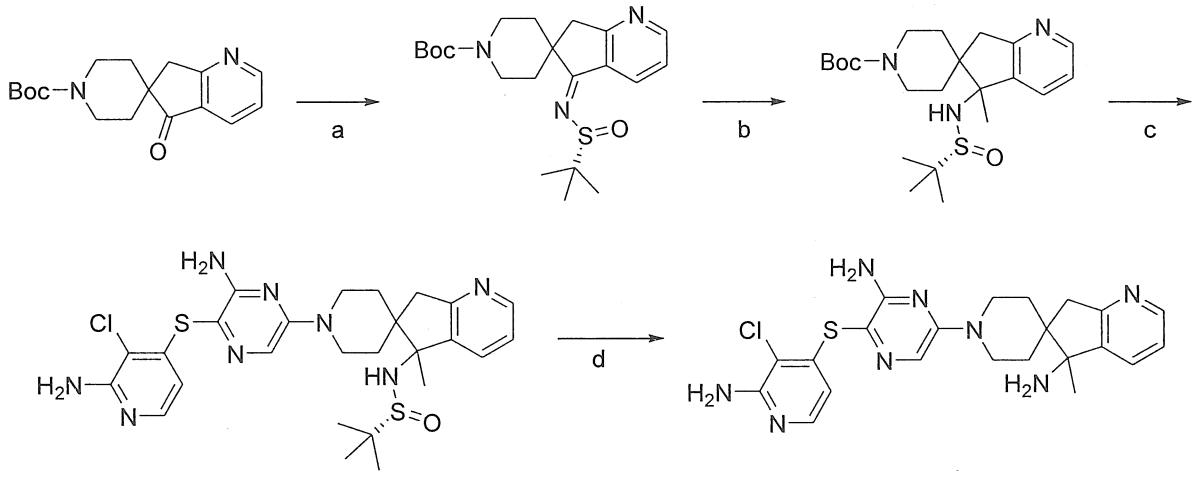
Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 19

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
138	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-4-ol		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 1H), 1,43 (d, 1H). MS: 470$(M+H)^+$.

Ví dụ 139

1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin



Bước a: Bước (a) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (R,Z)-5-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: *m/z* 406 $(M+H)^+$.

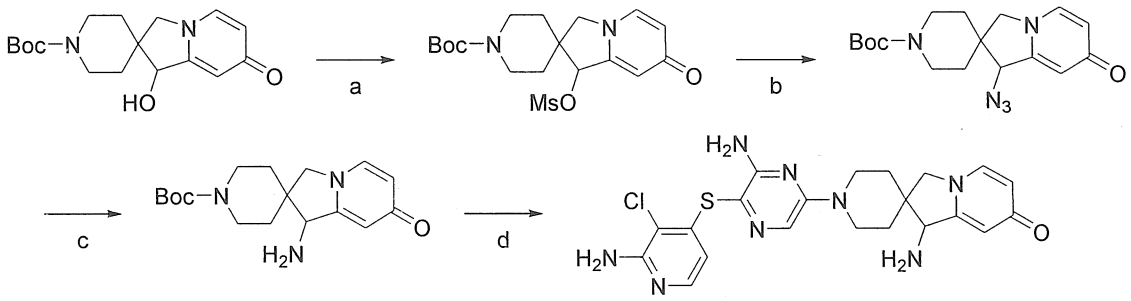
Bước b: metyllithi (dung dịch 1,3M trong dietyl ete, 14ml, 18,20mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch ở -60°C chứa tert-butyl (R,Z)-5-((tert-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,49g, 3,67mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml) và EA (20ml). Lớp nước được thu gom, NaOH (1,00g, 25,00mmol) và $(Boc)_2O$ (0,50ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (2 × 50ml), các lớp hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước muối (1 × 30ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl 5-(((S)-tert-butylsulfinyl)amino)-5-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (823mg). MS: *m/z* 422 $(M+H)^+$.

Bước (c-d): Bước (c-d) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra 1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (71mg). MS: *m/z* 469 $(M+H)^+$.^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,50 - 8,44 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 5,97 (d, 1H),

4,54 (m, 2H), 3,35 (d, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 3H) .

Ví dụ 140

1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-on



Bước a: vào dung dịch ở -10oC chứatert-butyl 1-hydroxy-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (100mg, 0,31mmol), trietylamin (157mg, 1,55mmol) trong THF (10ml) và DCM (2ml) được thêm MsCl (66mg, 0,58mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở RT. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml), được chiết bằng DCM (3 × 50ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 1-((metylsulfonyl)oxy)-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (155mg). MS: *m/z* 399 $(M+H)^+$.

Bước b: Hỗn hợp chứa tert-butyl 1-((metylsulfonyl)oxy)-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (155mg, 0,39mmol), natri azit (136mg, 2,09mmol) và DMF (5ml) được khuấy trong 1 giờ ở 75°C và 4 giờ ở 85°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (30ml), được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:10, thể tích) để thu được tert-butyl 1-azido-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (32mg). MS: *m/z* 346 $(M+H)^+$.

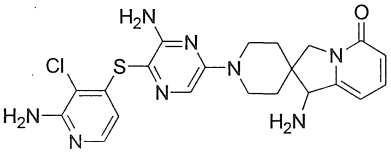
Bước c: Hỗn hợp chứa tert-butyl 1-azido-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (32mg, 0,093mmol), Pd (10% trên cacbon, 15mg) trong EtOH (6ml) được khuấy trong 3 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp phản ứng lọc, tiếp theo rửa bằng EtOH và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 1-amino-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (26mg). MS: m/z 320

$(M+H)^+$.

Bước d: TFA (2ml) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 1-amino-7-oxo-1,7-dihydro-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (26mg, 0,081mmol) trong DCM (2ml), và được khuấy trong 30 phút ở RT. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong NMP (2,5ml), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (46mg, 0,16mmol) và K_2CO_3 (395mg, 2,86mmol) được thêm vào, được khuấy trong 16 giờ ở 95°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (30ml), được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép Pre-TLC (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:3, thể tích) để thu được 1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-7(1H)-on (2mg). MS: *m/z* 471 $(M+H)^+$.

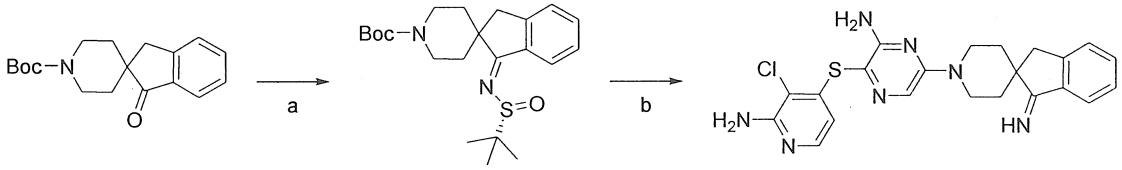
Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 20

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
141	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-5(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,61 - 7,57 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,70 (d, 1H), 1,30 (d, 1H). MS: 471$(M+H)^+$.

Ví dụ 142

3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-imino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin

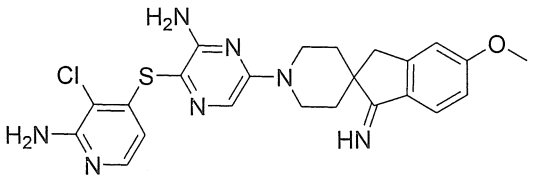
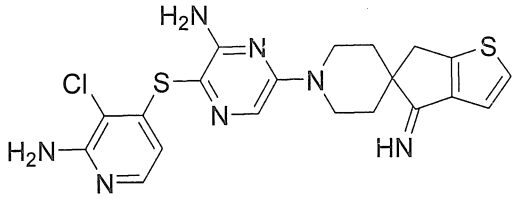


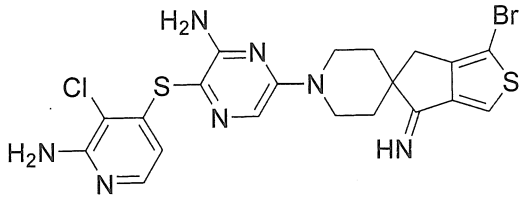
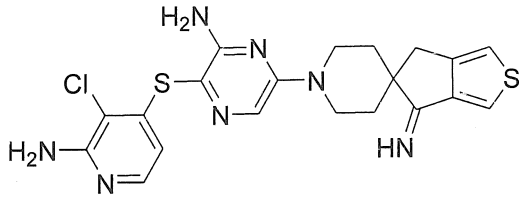
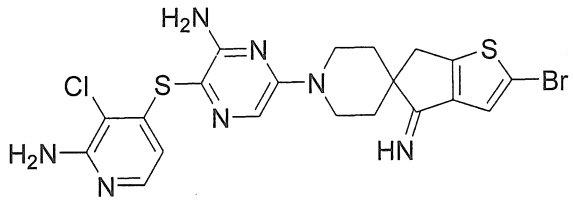
Bước a: Bước (a) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (R,Z)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: *m/z* 405 $(M+H)^+$.

Bước b: TFA (1ml) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl (R,Z)-1-((tert-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (405mg, 1,00mmol) trong DCM (10ml), và được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong NMP (10ml), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (288mg, 1,00mmol) và K_2CO_3 (1,38g, 10,00mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 18 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết bằng EA (3 × 30ml). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:5, thể tích) để thu được 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-imino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin (50mg). MS: *m/z* 452 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,83 (d, 1H), 7,74 - 7,37 (m, 5H), 5,96 (d, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 4H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,60 - 1,56 (m, 2H).

Các hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

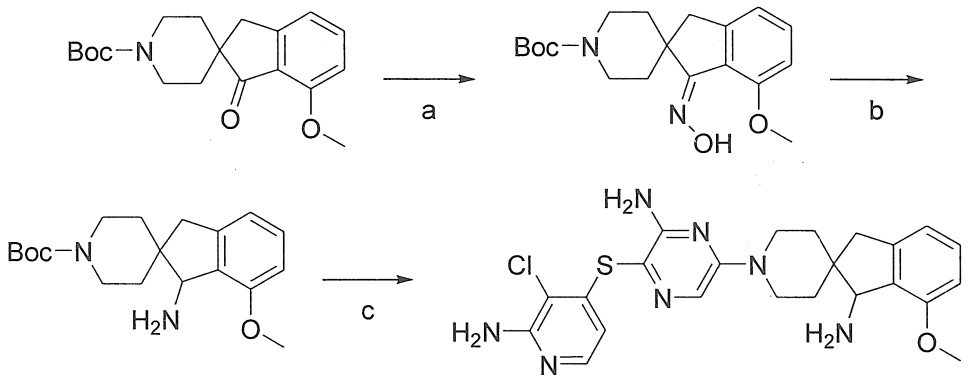
Bảng 21

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
143	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-imino-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 7,81 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61(d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,61 (d, 2H). MS: 482$(M+H)^+$.
144	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(4-imino-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,91 (d, 2H). MS: 458$(M+H)^+$.

145	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(1-bromo-4-imino-4H,6H-spiro[xyclopenta[c]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 3,17 - 2,93 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 2H). MS: 536(M+H)$^+$.
146	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(4-imino-4H,6H-spiro[xyclopenta[c]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin		^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,20 - 6,12 (m, 2H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 4H), 1,83 - 1,66 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H). MS: 458(M+H)$^+$.
147	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(2-bromo-4-imino-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-amin		MS: 536(M+H)$^+$.

Ví dụ 148

1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin



Bước a: hydroxylamin hydroclorua (348mg, 5,01mmol) và AcONa (822mg, 10,02mmol) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 7-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (552mg, 1,07mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong EA (15ml) và nước (15ml), lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (1 × 15ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (Z)-1-(hydroxyimino)-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (520mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: *m/z* 347 $(M+H)^+$.

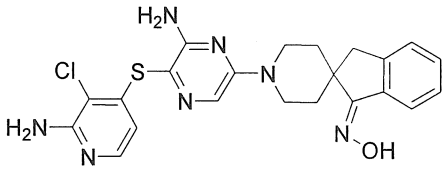
Bước b: Huyền phù chứa tert-butyl (Z)-1-(hydroxyimino)-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (510mg, 1,47mmol) và PtO_2 (30mg) trong AcOH (10ml) được khuấy trong 17 giờ ở 60°C trong môi trường hydro. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (45ml) và nước (45ml), lớp nước được tách ra và giá trị độ pH được đưa đến 10 bằng K_2CO_3 rắn. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng DCM (2 × 30ml), các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 1-amino-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (202mg) dưới dạng dầu không màu. MS: *m/z* 333 $(M+H)^+$.

Bước c: TFA (1ml) được thêm vào dung dịch chứa tert-butyl 1-amino-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (199mg, 0,60mmol) trong DCM (10ml), và được khuấy trong 1,5 giờ ở RT. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Phần

cặn được hòa tan trong NMP (5ml), 3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-clopyrazin-2-amin (144mg, 0,50mmol) và K_2CO_3 (691mg, 5,90mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 95°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết bằng EA (1 × 50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 × 50ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép Pre-TLC (rửa giải bằng MeOH:DCM = 1:5, thể tích) để thu được 1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (20mg). MS: *m/z* 484 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,87 - 1,76 (m,1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,41 (d, 1H).

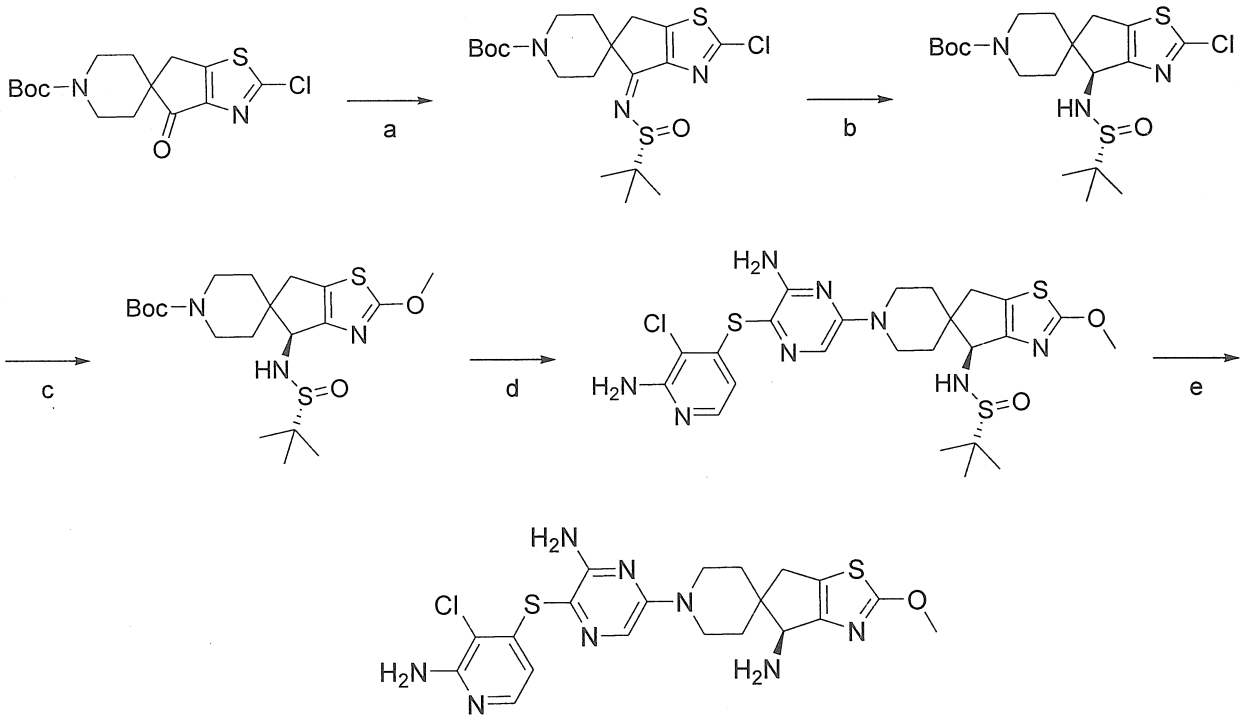
Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 22

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
149	(Z)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-on oxim		^1H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,40 (d, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 5,96 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H). MS: 468$(M+H)^+$.

Ví dụ 150

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-metoxy-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin



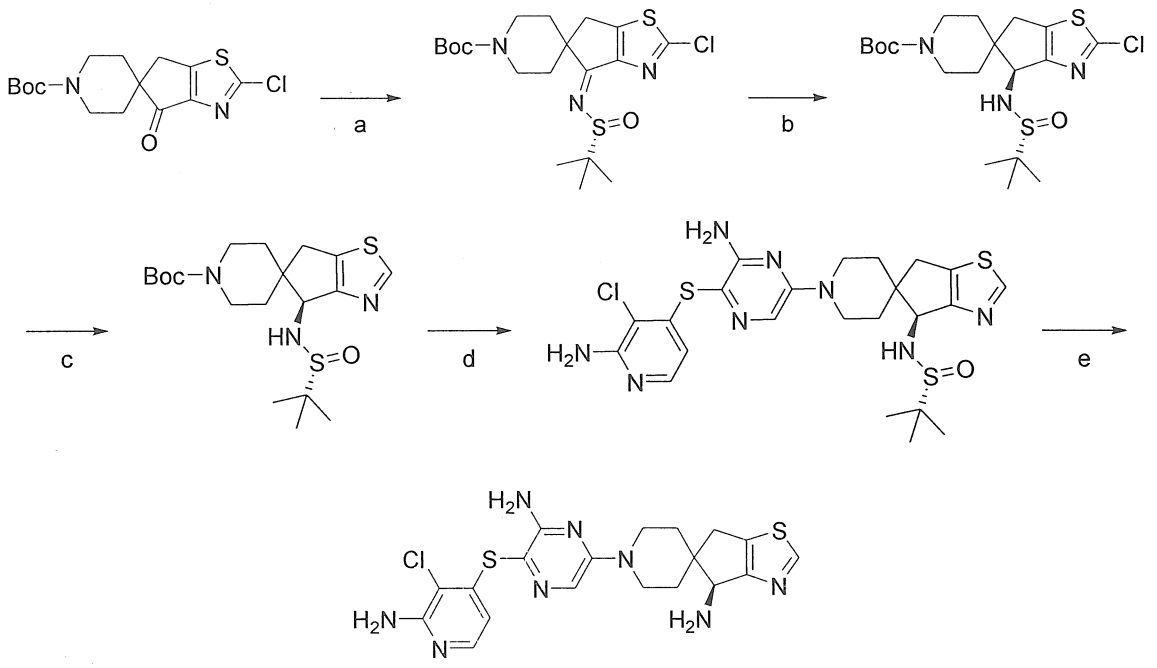
Bước (a-b): Bước (a-b) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (S)-4-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: *m/z* 448 $(M+H)^+$.

Bước c: Hỗn hợp chứa tert-butyl(S)-4-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (403mg, 0,90mmol) và NaOH (358mg, 8,95mmol) trong MeOH (15ml) được khuấy trong 5 giờ ở 65°C. Sau khi làm nguội đến RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước và giá trị độ pH được đưa đến 7 bằng cách thêm aq. axit xitric. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng EA (3 × 30ml), các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl(S)-4-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-metoxy-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (360mg) dưới dạng dầu màu nâu. MS: *m/z* 444 $(M+H)^+$.

Bước (d-e): Bước (c-d) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2-metoxy-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin. MS: *m/z* 491 $(M+H)^+$.

Ví dụ 151

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin



Bước (a-b): Bước (a-b) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (S)-4-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: *m/z* 448 $(M+H)^+$.

Bước c: Huyền phù chứa tert-butyl (S)-4-(((R)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,50g, 5,58mmol), TEA (2ml) và Pd (10% trên cacbon, 690mg) trong MeOH (50ml) được khuấy trong 24 giờ ở 40°C trong môi trường hydro. Hỗn hợp tạo thành được lọc, và phần bổ sung Pd (10% trên cacbon, 1,32g) được thêm vào dịch lọc. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ nữa ở 50°C trong môi trường hydro. Hỗn hợp tạo thành được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng EA:Hex = 1:1, thể tích) để thu được tert-butyl (4S)-4-((tert-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,28g). MS: *m/z* 414 $(M+H)^+$.

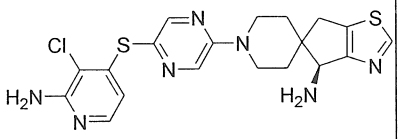
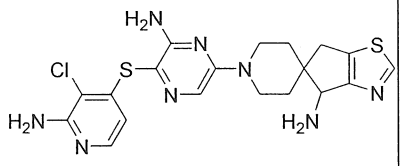
Bước (d-e):Bước (c-d) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin. MS: *m/z* 461 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 8,94 (s, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 5,76 (d, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 1,87 - 1,47 (m, 4H).

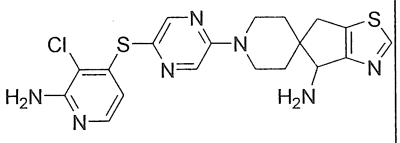
2-Metylpropan-2-sulfinamit, thay cho (R)-(+)-2-Metyl-2-Propansulfinamit, được sử

dụng trong bước (a) của Ví dụ 5 để thu được hợp chất raxemic.

Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên với các chất ban đầu tương ứng.

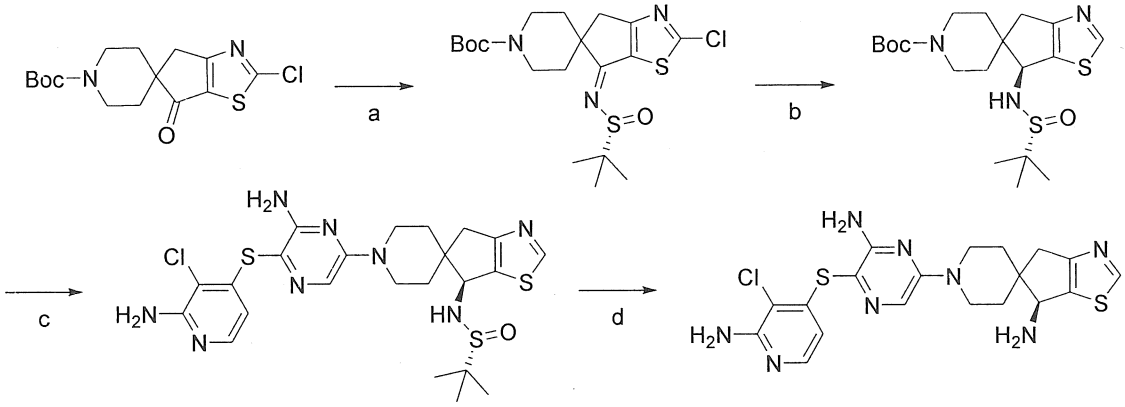
Bảng 23

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
152	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,97 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,48 - 3,31 (m, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 2,01 - 1,79 (m, 4H). MS: 446$(M+H)^+$.
153	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,88 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (d, 2H), 5,94 (d, 1H), 4,33 - 4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 1,96 - 1,69 (m, 4H). MS: 461 $(M+H)^+$.

154	1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-4-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 8,91 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d,1H), 5,95 (d, 1H), 4,35 - 4,24 (m,2H), 4,06 (s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,00 - 1,75 (m, 4H). MS: 446 $(M+H)^+$.

Ví dụ 155

(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin



Bước a: Bước (a) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (R,Z)-6-((tert-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: *m/z* 446 $(M+H)^+$.

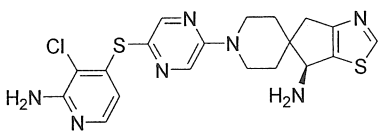
Bước b: BH_3 (dung dịch 1M trong THF, 30,00ml, 30,00mmol) được thêm vào dung dịch ở -50°C chứa tert-butyl (R,Z)-6-((tert-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (4,25g, 9,53mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng (EA:Hex = 1:2, thể tích) để thu được tert-butyl (S)-6-(((R)-

tert-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,12g). MS: *m/z* 414 $(M+H)^+$.

Bước (c-d): Bước (c-d) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra (S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin. ^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 9,01 (s, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H) 5,76 (d, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,32 - 3,15 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 1,87 - 1,60 (m, 4H). MS: *m/z* 461 $(M+H)^+$.

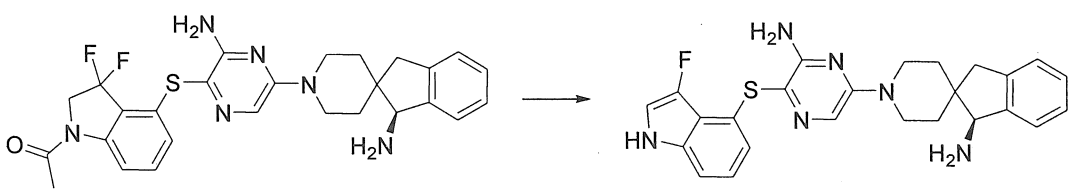
Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

Bảng 24

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS: $(M+H)^+$ & ^{1}HNMR
156	(S)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin		^{1}H NMR (400MHz, *MeOH-d4*) δ 9,07 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 2H), 3,45 - 3,27(m, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,00 - 1,76 (m, 4H). MS: 446$(M+H)^+$.

Ví dụ 157

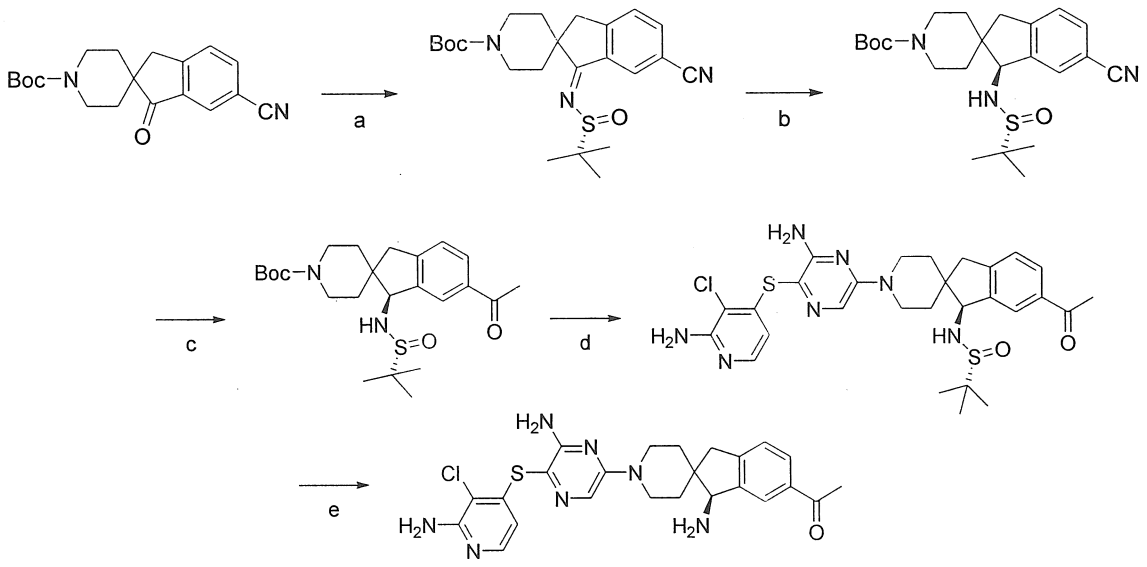
(S)-1'-(6-amino-5-((3-flo-1H-indol-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin



Hỗn hợp chứa (S)-1-(4-((3-amino-5-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on (86mg, 0,14mmol), DCM (5ml) và HCl (dung dịch 4M trong 1,4-dioxan, 0,50ml) được khuấy trong 0,5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (8ml) và NaOH (17mg, 0,43mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 21 giờ nữa ở 65°C. Sau khi làm nguội đến RT, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng nước (10ml) và EA (20ml). Lớp hữu cơ đã được tách riêng được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô under pressure. EA (5ml) và Hex (3ml) được thêm và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được (S)-1'-(6-amino-5-((3-flo-1H-indol-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (14mg). ^{1}H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 7,59 (s, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 1H) , 1,20 - 1,16 (m, 1H) MS: 461$(M+H)^+$.

Ví dụ 158

(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)etan-1-on



Bước a-b: Bước (a-b) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra tert-butyl (1S)-1-((tert-butylsulfinyl)amino)-6-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat. MS: m/z 432 $(M+H)^+$.

Bước c: metylmagie bromua (dung dịch 3M trong THF/Hex, 0,50ml, 1,50mmol)

được thêm từng giọt vào dung dịch ở -50°C chứa tert-butyl (1S)-1-((tert-butylsulfinyl)amino)-6-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (430mg, 1,00mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến RT và được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (1S)-6-axetyl-1-((tert-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,72g), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 449 $(M+H)^+$.

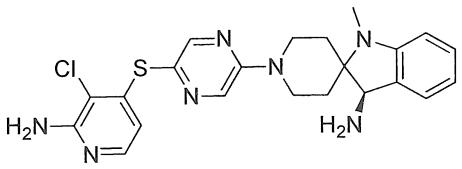
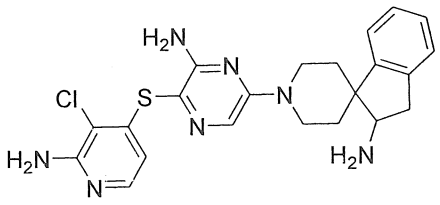
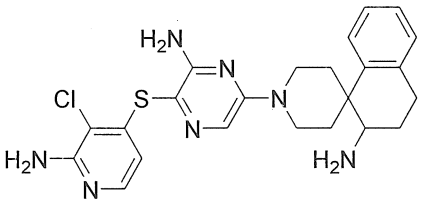
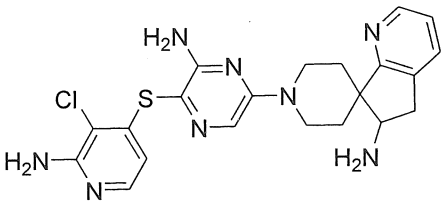
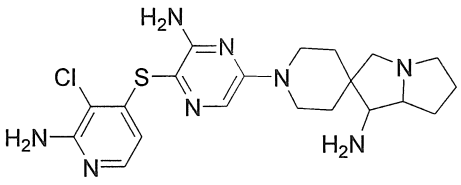
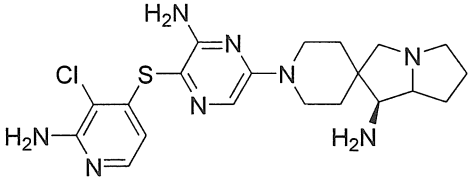
Bước d-e: Bước (c-d) của Ví dụ 5 được áp dụng để tạo ra (S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)etan-1-on. MS: 496$(M+H)^+$.

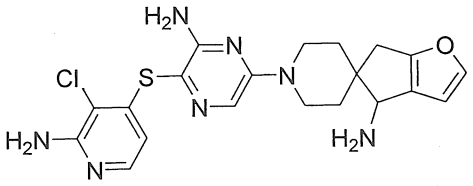
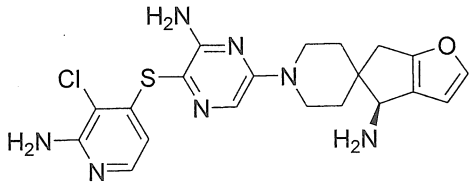
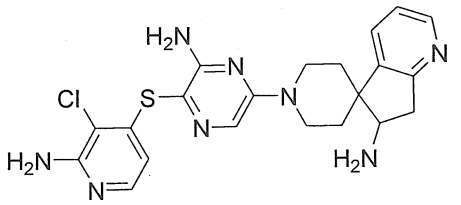
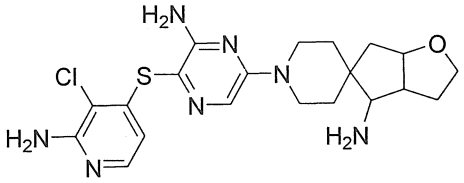
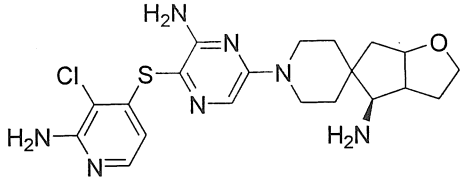
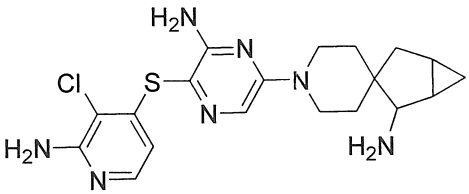
Hợp chất theo Ví dụ sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình trên hoặc quy trình cải biến với các chất ban đầu tương ứng.

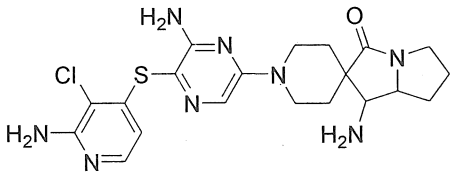
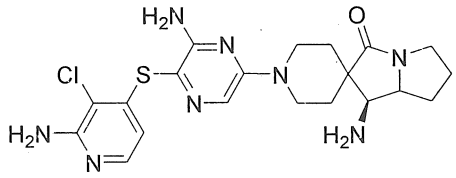
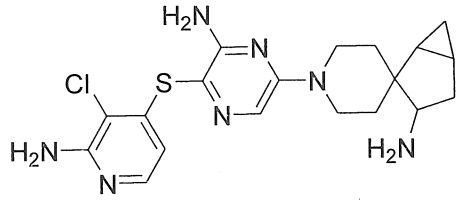
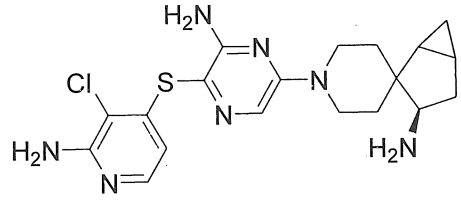
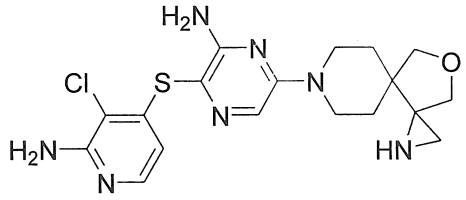
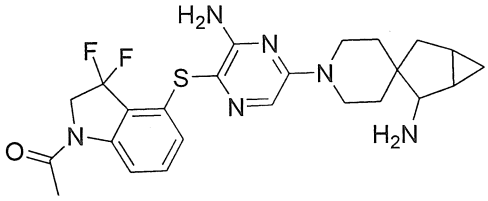
Bảng 25

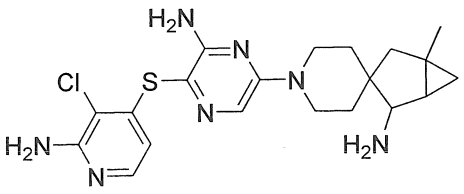
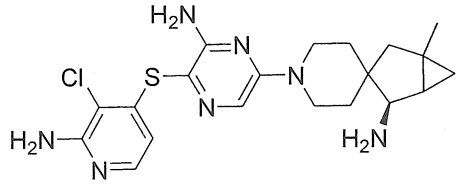
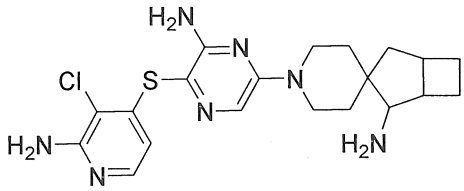
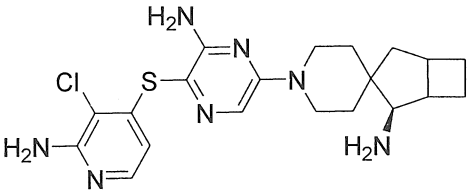
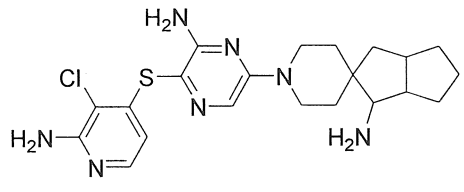
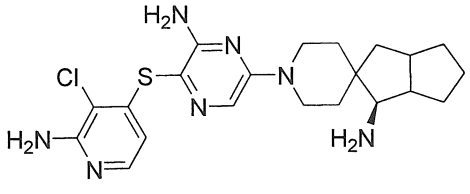
Các hợp chất của các ví dụ sau đây có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp ở trên và chất ban đầu thích hợp:

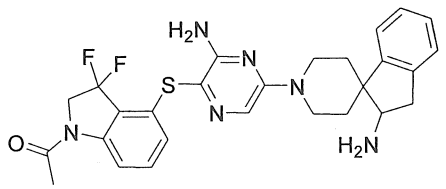
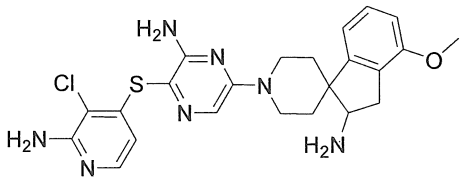
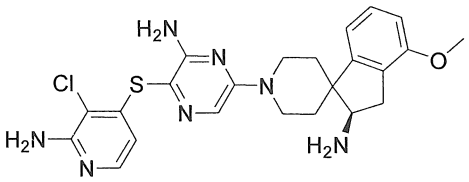
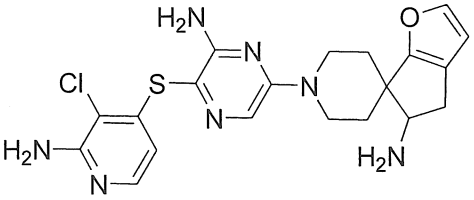
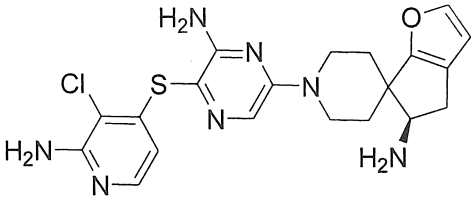
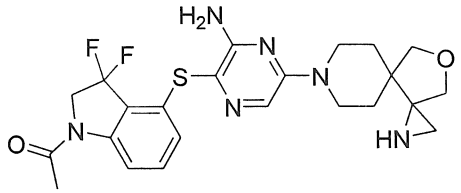
Bảng 26

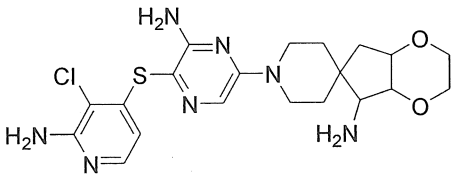
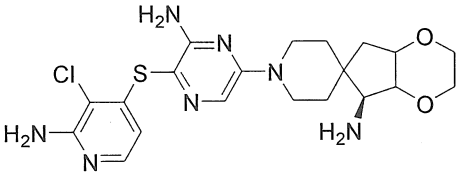
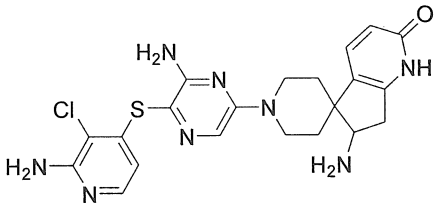
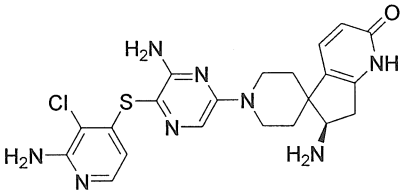
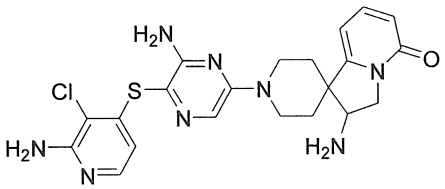
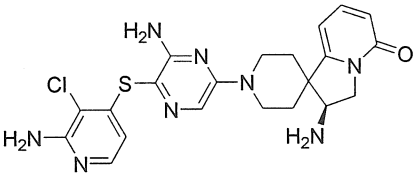
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
160	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[indolin-2,4'-piperidin]-3-amin		454
161	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		454
162	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphtalen-1,4'-piperidin]-2-amin		468
163	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-7,4'-piperidin]-6-amin		455
164	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin		447
165	(1'S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin		447

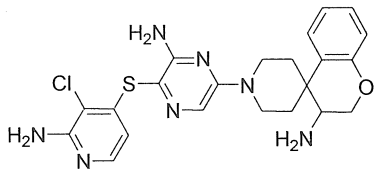
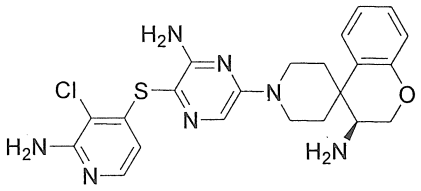
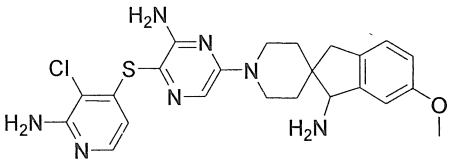
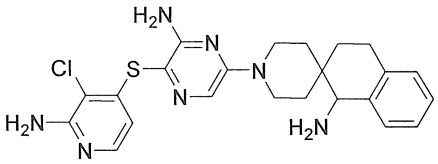
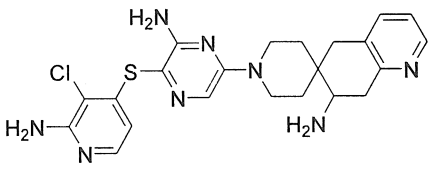
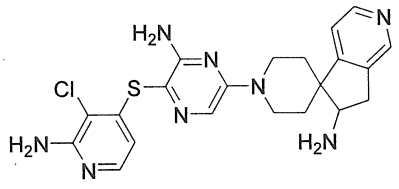
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
166	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin		444
167	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin		444
168	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin		455
169	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin		448
170	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b]furan-5,4'-piperidin]-4-amin		448
171	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-2-amin		418

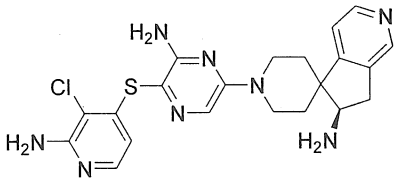
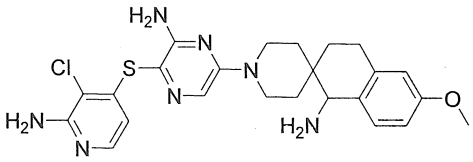
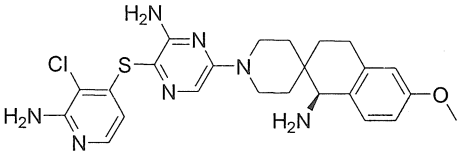
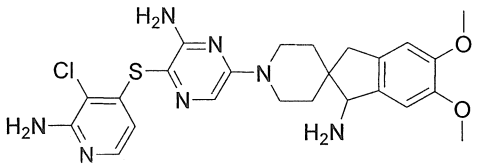
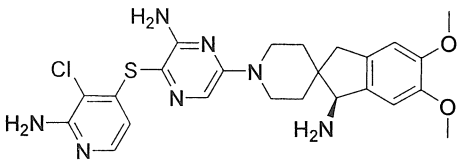
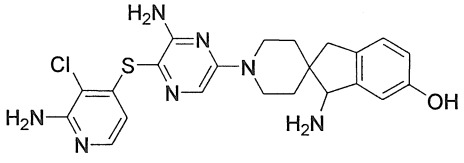
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
172	1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-3'-on		461
173	(1'S)-1'-amino-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)tetrahydro-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-3'-on		461
174	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-2,4'-piperidin]-3-amin		418
175	(3R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,1,0]hexan-2,4'-piperidin]-3-amin		418
176	3-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-6-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2,0,5^{4},3^{3}]dodecan-7-yl)pyrazin-2-amin		420
177	1-(4-((3-amino-5-(2-aminospiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		487

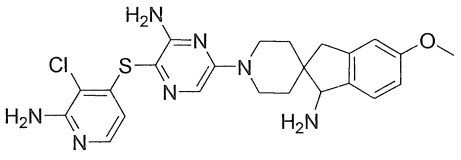
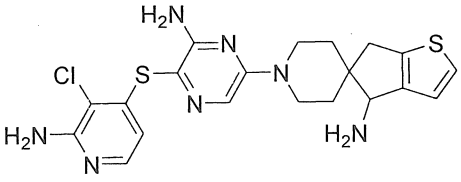
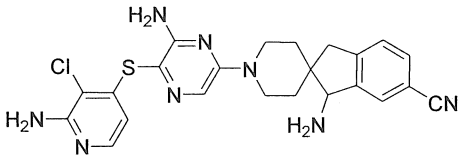
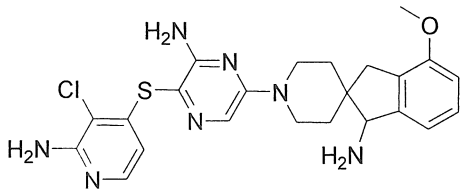
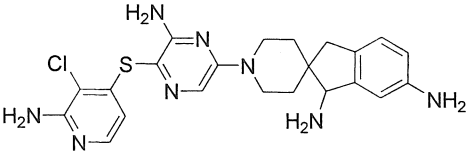
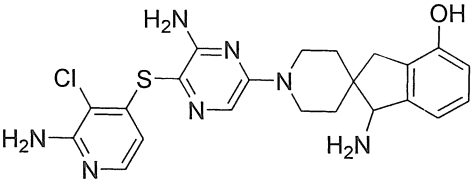
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
178	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-4-amin		432
179	(4R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1-metylspiro[bixyclo[3,1,0]hexan-3,4'-piperidin]-4-amin		432
180	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,2,0]heptan-3,4'-piperidin]-2-amin		432
181	(2R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[bixyclo[3,2,0]heptan-3,4'-piperidin]-2-amin		432
182	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydro-1H-spiro[pentalen-2,4'-piperidin]-1-amin		446
183	(1R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydro-1H-spiro[pentalen-2,4'-piperidin]-1-amin		446

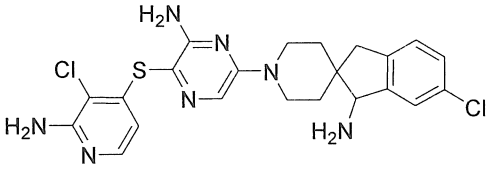
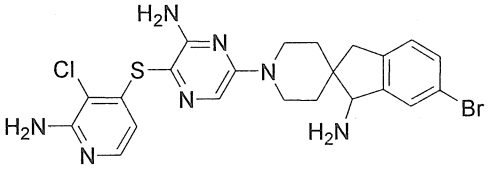
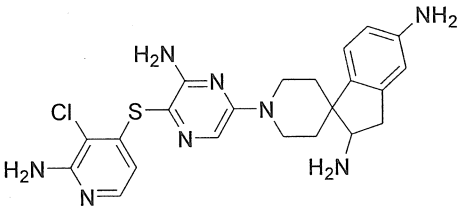
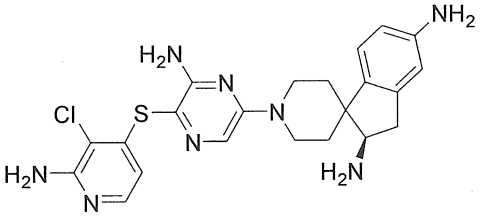
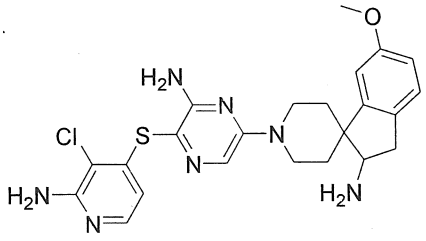
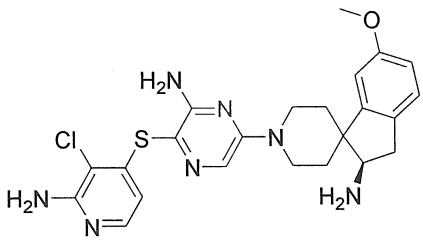
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
184	1-(4-((3-amino-5-(2-amino-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-1'-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		523
185	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		484
186	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		484
187	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,5-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amin		444
188	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,5-dihydrospiro[xyclopenta[b]furan-6,4'-piperidin]-5-amin		444
189	1-(4-((3-amino-5-(11-oxa-1,7-diazadispiro[2,0,5^{4},3^{3}]dodecan-7-yl)pyrazin-2-yl)thio)-3,3-difloindolin-1-yl)etan-1-on		489

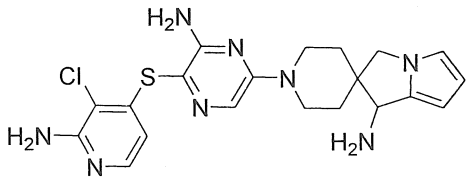
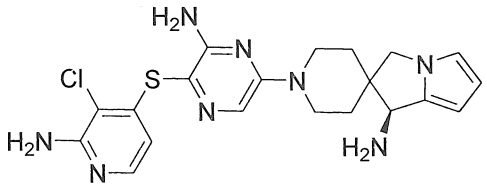
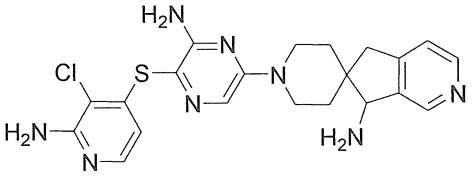
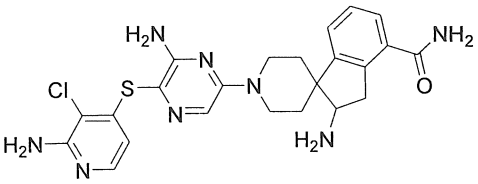
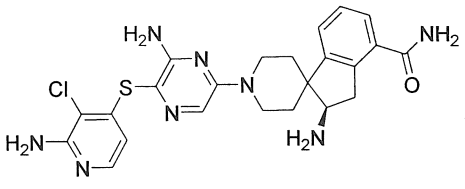
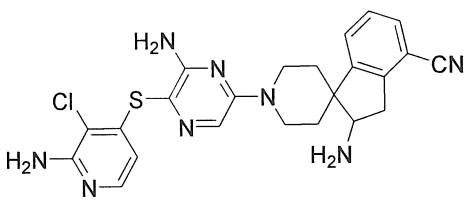
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
190	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amin		464
191	(5S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)hexahydrospiro[xyclopenta[b][1,4]dioxin-6,4'-piperidin]-5-amin		464
192	6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-on		471
193	(R)-6-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-5,4'-piperidin]-2(1H)-on		471
194	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-5H-spiro[indolizin-1,4'-piperidin]-5-on		471
195	(S)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-5H-spiro[indolizin-		471

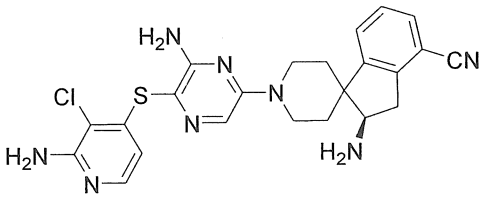
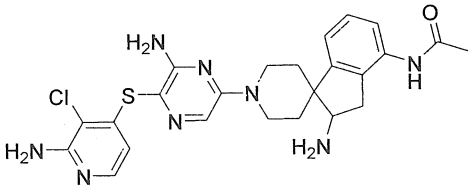
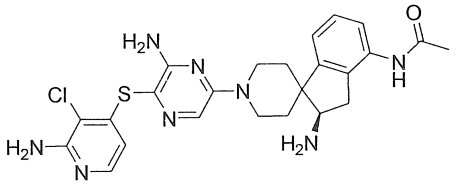
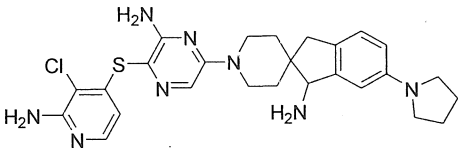
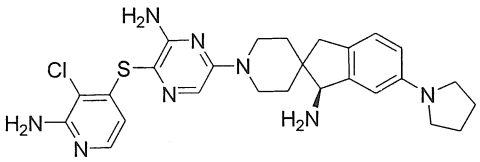
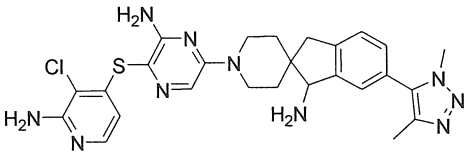
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	1,4'-piperidin]-5-on		
196	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[croman-4,4'-piperidin]-3-amin		470
197	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)spiro[croman-4,4'-piperidin]-3-amin		470
198	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		484
199	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin		468
200	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-7',8'-dihydro-5'H-spiro[piperidin-4,6'-quinolin]-7'-amin		469
201	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin		455

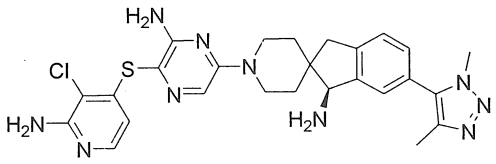
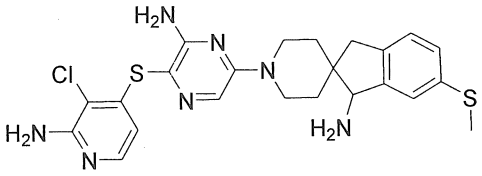
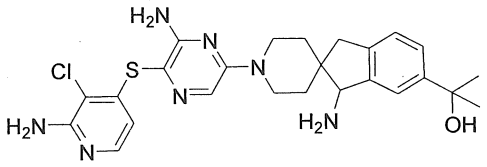
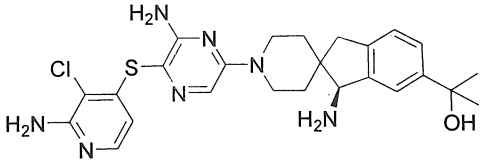
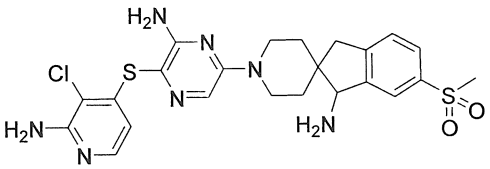
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
202	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-5,4'-piperidin]-6-amin		455
203	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin		498
204	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-3,4-dihydro-1H-spiro[naphtalen-2,4'-piperidin]-1-amin		498
205	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dimetoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		514
206	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,6-dimetoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		514
207	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-		470

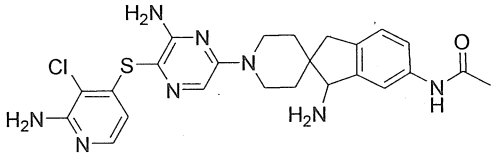
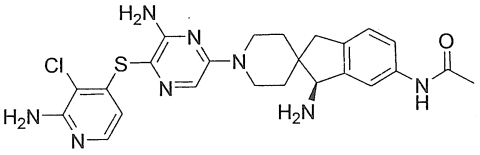
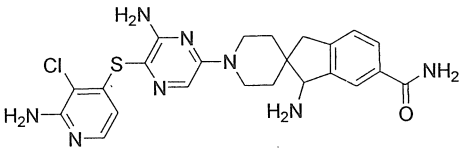
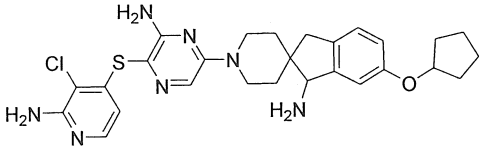
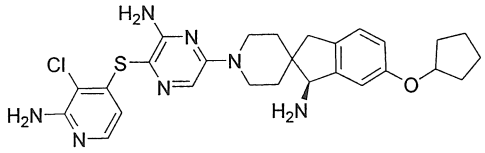
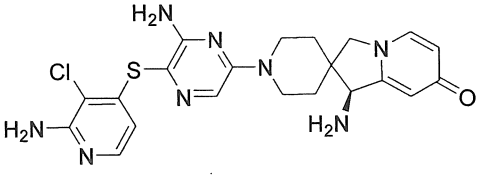
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	piperidin]-6-ol		
208	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		484
209	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[b]thiophen-5,4'-piperidin]-4-amin		460
210	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril		479
211	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		484
212	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1,6-diamin		469
213	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-		470

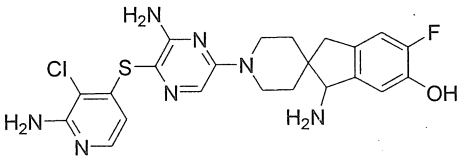
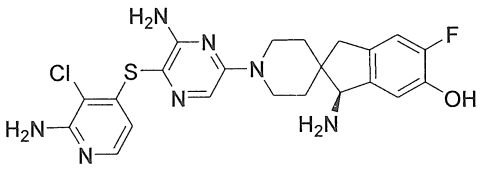
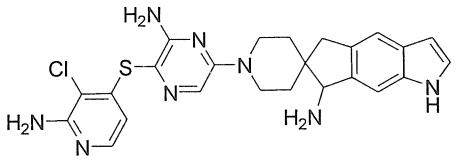
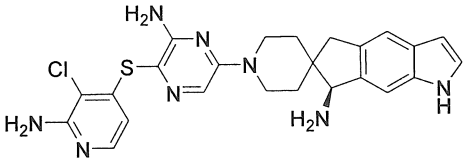
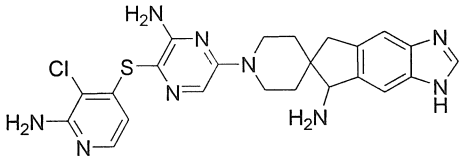
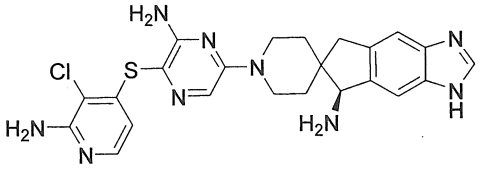
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	piperidin]-4-ol		
214	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		488
215	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-bromo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		532
216	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2,5-diamin		469
217	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2,5-diamin		469
218	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		484
219	(R)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-metoxy-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		484

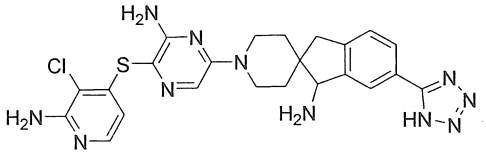
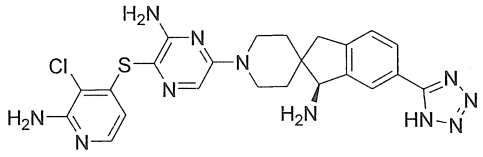
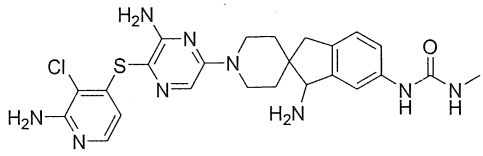
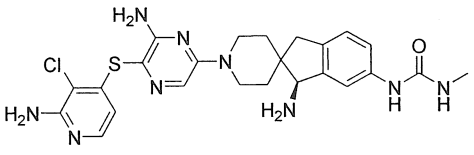
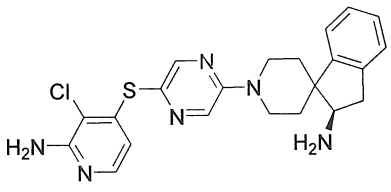
Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
220	1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin		443
221	(S)-1-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1'H,3'H-spiro[piperidin-4,2'-pyrolizin]-1'-amin		443
222	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[c]pyridin-6,4'-piperidin]-7-amin		455
223	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carboxamit		497
224	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carboxamit		497
225	2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carbonitril		479

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
226	(R)-2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-carbonitril		479
227	N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-yl)acetamit		511
228	(R)-N-(2-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-4-yl)acetamit		511
229	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(pyrolidin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		523
230	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(pyrolidin-1-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		523
231	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,3-		549

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		
232	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		549
233	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylthio)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		500
234	2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)propan-2-ol		512
235	(S)-2-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)propan-2-ol		512
236	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(metylsulfonyl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		532

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
237	N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)acetamit		511
238	(S)-N-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)acetamit		511
239	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carboxamit		497
240	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(xyclopentyloxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		538
241	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(xyclopentyloxy)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		538
242	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-3H-spiro[indolizin-2,4'-piperidin]-		471

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	7(1H)-on		
243	1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol		488
244	(S)-1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5-flo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-ol		488
245	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[xyclopenta[f]indole-6,4'-piperidin]-7-amin		493
246	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[xyclopenta[f]indole-6,4'-piperidin]-7-amin		493
247	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-spiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amin		494
248	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-5,7-dihydro-1H-		494

Ví dụ	Tên hóa học	Cấu trúc	MS(M+H)+
	spiro[indeno[5,6-d]imidazol-6,4'-piperidin]-7-amin		
249	1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		522
250	(S)-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin		522
251	1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)-3-metylure		526
252	(S)-1-(1-amino-1'-(6-amino-5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-yl)-3-metylure		526
253	(R)-1'-(5-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-2,3-dihydrospiro[inden-1,4'-piperidin]-2-amin		439

THỬ NGHIỆM DƯỢC LÝ

Ví dụ A. Thử nghiệm phosphataza (ức chế liều đơn)

Phương pháp thử nghiệm:

Đối với thử nghiệm ức chế liều đơn bằng cách sử dụng 6,8-diflo-4-metylumbelliferyl phosphat (DiFMUP) làm chất nền, mẫu SHP2 (được pha loãng đến 0,5nM trong dung dịch đệm phản ứng) được ủ với dPEG8 peptit trong 30 phút trong dung dịch đệm phản ứng[60mM 3,3-dimetyl glutarat (pH=7,2), 75mM NaCl, 75mM KCl, và 1mM EDTA, 0,05% Tween 20, 2mM dithiothreitol (DTT)] để kích hoạt PTP. DMSO [0,5% (thể tích)] hoặc hợp chất (100nM) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khơi mào bằng cách thêm DiFMUP (12μM; tổng thể tích là 100μl), và mức phát huỳnh quang (bước sóng kích thích ở 340nm, bước sóng phát xạ ở 450 nm) của dung dịch tạo thành được đo trên bộ đọc 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel (PerkinElmer) sau 30 phút. Thử nghiệm được thực hiện 3 lần. Giá trị đối với mẫu đối chứng (DMSO) được thiết lập đến 100%, và các giá trị đối với các mẫu được điều trị bằng hợp chất được biểu thị dưới dạng hoạt tính tương ứng với mẫu đối chứng. Mức ức chế SHP2 của hợp chất theo sáng chế thể hiện trong bảng A

Bảng A

Ví dụ	Ức chế SHP2 (%) ở 0,1μM
1	87
2	75
3	42
4	20
5	84
6	66
7	81
8	60
9	54
11	74
12	76
13	72
14	82
15	83
16	75
17	81
18	35
19	86
20	86
21	49
22	30
23	71
24	70
25	72
26	57
27	79
28	75
29	77
31	70

Ví dụ	Ức chế SHP2 (%) ở 0,1μM
32	85
33	81
34	71
35	70
36	65
37	76
38	75
39	67
40	74
41	69
42	49
43	79
44	88
45	68
46	69
47	81
48	81
49	85
50	77
51	85
53	84
54	69
56	71
57	55
58	73
59	69
60	70
61	74
62	76

Ví dụ	Ức chế SHP2 (%) ở 0,1μM
63	93
64	66
65	0
66	72
67	63
68	82
69	89
70	30
71	86
72	28
73	80
74	76
75	16
78	67
79	58
80	75
81	75
82	72
83	91
89	90
90	71
91	88
92	92
93	94
94	64
95	73
96	66
97	86
98	81

Ví dụ	Ức chế SHP2 (%) ở 0,1μM
99	89
100	88
101	83
102	81
103	76
104	87
106	82
107	77
108	71
109	71
110	61
111	82
112	87
113	80
114	96
115	86
116	79
117	81
118	81
119	61
120	87
122	88
123	50
124	84
125	86
126	81
127	83
128	84
129	74

Ví dụ	Ức chế SHP2 (%) ở 0,1μM
130	94
131	83
132	78
133	76
134	78
135	86
136	83
137	89
138	82
140	14
141	41
142	17
143	72
144	80
145	79
146	82
148	72
149	28
150	84
151	86
153	82
154	82
156	80
157	78
158	90
159	88

Ví dụ B. Thử nghiệm phosphatazas (IC50)

Giá trị IC_{50} được ước tính bằng cách sử dụng 6,8-diflo-4-metylumbelliferyl phosphat (DiFMUP) làm chất nền, mẫu SHP2 (được pha loãng đến 0,5nM trong dung dịch đệm phản ứng) được ủ với dPEG8 peptit trong 30 phút trong dung dịch đệm phản ứng [60 mM 3,3-dimetyl glutarat (pH=7,2), 75mM NaCl, 75mM KCl, và 1mM EDTA, 0,05% Tween 20, 2mM dithiothreitol (DTT)] để kích hoạt PTP. DMSO [0,5% (thể tích)] hoặc các hợp chất (nồng độ nằm trong khoảng từ 0,3nM đến 1µM) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khơi mào bằng cách thêm DiFMUP (12µM; tổng thể tích là 100µL), và mức phát huỳnh quang (bước sóng kích thích ở 340nm, bước sóng phát xạ ở 450nm) của dung dịch tạo thành được xác định trên bộ đọc 2104-0020 EnVision Xcite Multilabel (PerkinElmer) sau 30 phút. Kết quả IC_{50} của hợp chất theo sáng chế được thể hiện trên bảng B.

Bảng B

Ví dụ	IC_{50}(nM)
1	8
2	4
5	6
7	22
10	7
19	7
26	11
30	3
44	4
57	16
81	8
84	3
85	6
86	14
87	9
88	36
121	56
146	12
151	7
152	3
155	3

Ví dụ C. Thử nghiệm tăng sinh tế bào

MV-4-11 (4000 tế bào/lỗ) được dàn vào đĩa 96 lỗ trong 100µl môi trường (IMDM chứa 3% FBS, Gibco). Đối với việc điều trị dùng dược chất, hợp chất theo sáng chế ở các nồng độ khác nhau được thêm vào 24 giờ sau khi dàn tế bào. Vào ngày thứ 8, 30µl chất phản ứng MTS/PMS (Promega/Sigma) được thêm vào, và giá trị hấp thụ được xác định theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega). Kết quả về giá trị IC_{50} của hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Bảng C.

Bảng C

Ví dụ	IC_{50}(nM)
2	2,7
5	4,8
10	4,0
14	6,0
30	2,2
44	7,4
45	2,5
56	10,4
64	8,1
68	4,9
69	4,0
71	13,0
83	16,0
89	5,0
91	12,0
92	9,0
93	11,0
94	10,9
95	10,0
99	18,0
100	30,0
104	9,0
105	11,0
112	30,0
137	3,3
156	46,1

Ví dụ D. Thử nghiệm tế bào p-ERK

Kích hoạt ERK1/2 được xác định bằng phân tích miễn dịch tế bào của các tế bào ly giải với kháng thể chống p-ERK1/2. Tóm lại, các tế bào MV-4-11 được xử lý bằng một loạt các hợp chất (nồng độ nằm trong khoảng từ 0,3nM đến 100nM) trong 2 giờ. Tổng số protein được chiết bằng cách sử dụng dung dịch đệm RIPA với Cocktail ức chế Halt Proteaza (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA). 10µl tổng protein đã được phân giải bằng SDS-PAGE trong điều kiện giảm và chuyển vào màng polyvinyliden Diflorua (Bio-Rad). Sau khi ngăn chặn trong dung dịch muối Tris chứa 5% BSA, màng được ủ qua đêm với các kháng thể chính ở 4°C, sau đó ủ trong 1 giờ với kháng thể thứ cấp horseradish peroxidaza (HRP). Kháng thể thứ cấp liên kết được phát hiện bằng phương pháp hóa phát quang.

Ví dụ E. Mô hình ghép khác loài MV-4-11

Các tế bào MV-4-11 được mở rộng trong môi trường nuôi cấy, thu hoạch và tiêm dưới da vào chuột NOD/SCID cái 5-8 tuần tuổi (5×10^6 tế bào/mỗi con chuột, n = 6-10 con/nhóm). Sau đó, sử dụng hợp chất bằng cách dùng ống qua đường miệng (0,1-10 mpk/liều) bắt đầu khi kích thước khối u trung bình đạt khoảng 100-200mm^3. Trong quá trình điều trị (một hoặc hai lần một ngày trong 2-4 tuần), khối lượng khối u được đo bằng thước cặp. Phân tích thống kê về sự khác biệt về khối lượng khối u giữa các nhóm được đánh giá bằng cách sử dụng chương trình ANOVA một chiều. Chỉ riêng chất dẫn là đối chứng âm tính.

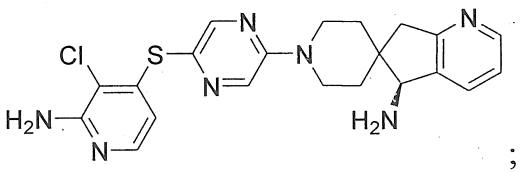
Hợp chất theo sáng chế tốt hơn được bào chế dưới dạng dược phẩm để dùng bằng nhiều đường khác nhau. Tốt nhất là, các chế phẩm này là để dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này và quy trình để bào chế nó là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Hợp chất có Công thức I, II, III hoặc IV là hữu hiệu trên một khoảng liều rộng.

Tóm lại, hầu hết các hợp chất được mô tả ở đây là rất mạnh và chọn lọc, với IC_{50} dưới 10nM. Nó cũng cho thấy hiệu quả chống khối u tuyệt vời trong các mô hình *in vivo*. Ví dụ, liều dùng mỗi ngày thường nằm trong khoảng 0,2mg đến khoảng 100mg

tổng liều hàng ngày, tốt nhất là 0,2mg đến 50mg tổng liều hàng ngày, tốt hơn nữa là 0,2mg đến 20mg tổng liều hàng ngày. Trong một số trường hợp, mức liều dưới giới hạn dưới của phạm vi nói trên có thể nhiều hơn mức đầy đủ, trong khi trong các trường hợp khác, vẫn có thể sử dụng liều lớn hơn. Phạm vi liều lượng trên không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Cần hiểu rằng, lượng hợp chất thực sự được dùng sẽ được xác định bởi bác sĩ, trong trường hợp có liên quan, bao gồm cả điều kiện được điều trị, cách dùng thuốc, hợp chất hoặc các hợp chất thực tế được dùng, tuổi, trọng lượng và phản ứng của từng bệnh nhân và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân.

Yêu cầu bảo hộ

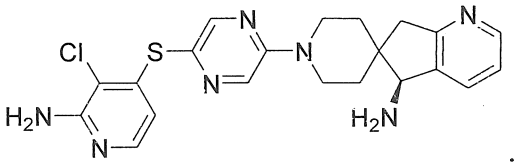
1. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất là:



.