



(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)



1-0044812

(51)^{2020.01} C07D 401/14; A61P 35/00; C07D 253/06; C07D 519/00; C07D 451/04; C07D 471/10; C07D 491/107; C07D 513/10; A61K 31/53; C07D 403/04 (13) B

(21) 1-2021-06728

(22) 30/03/2020

(86) PCT/IB2020/053019 30/03/2020

(87) WO2020/201991 08/10/2020

(30) 62/828,356 02/04/2019 US; 62/992,558 20/03/2020 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/01/2022 406A

(71) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, United States of America

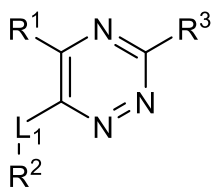
(72) BLAKE, James F. (US); BOYS, Mark Laurence (US); CHICARELLI, Mark Joseph (US); COOK, Adam W. (US); ELSAYED, Mohamed S. A. (EG); FELL, Jay Bradford (US); FISCHER, John P. (US); HINKLIN, Ronald Jay (US); JIANG, Yutong (US); MCNULTY, Oren T. (US); MEJIA, Macedonio J. (US); RODRIGUEZ, Martha E. (US); WONG, Christina E. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN TYROSIN PHOSPHATAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-06728

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc muối dược dụng của hợp chất này, các hợp chất này hữu dụng để điều trị các bệnh tăng sinh quá mức. Hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, tiền dược chất hoặc muối dược dụng của hợp chất này là hữu dụng để chẩn đoán, ngăn ngừa hoặc điều trị *in vitro*, *in situ*, và *in vivo* các rối loạn như vậy ở các tế bào động vật có vú, hoặc các tình trạng bệnh lý có liên quan. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mà ức chế SHP2 và hữu dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức và khối u. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh tăng sinh quá mức bằng các hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

SHP2 là protein tyrosin phosphatase (PTP) chứa miền tương đồng Src 2 (SH2) được mã hóa bởi gen PTPN11. SHP2 tham gia vào nhiều chức năng tế bào bao gồm tăng sinh, biệt hóa, duy trì chu trình tế bào và di trú. SHP2 cần thiết cho sự kích hoạt hoàn toàn con đường Ras/ERK1/2, thác truyền tín hiệu chính trong sinh học ung thư ở hạ dòng của rất nhiều tyrosin kinaza thụ thể và các yếu tố chuyển đổi tín hiệu khác. SHP2 cũng đã được chứng minh là thúc đẩy sự truyền tín hiệu PI3K/AKT, JAK/STAT, JNK, và NF- κ B, mà cũng có liên quan đến các bệnh ung thư khác nhau ở người. SHP2 là một protein sinh ung thư. Xem Frankson, Rochelle, *et al.* "Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases." Cancer Research. Vol. 77, No. 21 (2017): pp. 5701-5705. Fedele, Carmine, *et al.* "SHP2 Inhibition Prevents Adaptive Resistance to MEK inhibitors in Multiple Cancer Models." Cancer Discovery. Vol. 8, No. 10 (2018): pp. 1237-49. Nichols, Robert J., *et al.* "Efficacy of SHP2 phosphatase inhibition in cancers with nucleotide-cycling oncogenic RAS, RAS-GTP dependent oncogenic BRAF and NF1 loss." bioRxiv 188730; doi: <https://doi.org/10.1101/188730>.

Do đó, các chất ức chế phân tử nhỏ của SHP2 có thể hữu dụng trong điều trị rất nhiều bệnh ung thư, ví dụ như, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy đơn bào ở người trẻ tuổi, u nguyên bào thần kinh, bệnh bạch cầu dòng tủy bào mãn tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, bệnh bạch cầu dòng tủy bào cấp tính, nhóm bệnh tăng sinh tủy bào (như bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ tủy nguyên phát), ung thư vú, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ, u nguyên bào đệm, u lympho tế bào lớn bất thực sản,

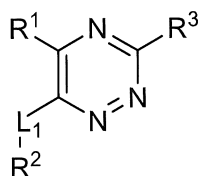
ung thư tuyến giáp, khối u spitzoid, cũng như u xơ thần kinh và hội chứng Noonan.

Các chất ức chế SHP2 đã được biết, xem ví dụ, WO 2015/107493; WO 2015/107494; WO 2015/107495; WO 2016/203404; WO 2016/203405; WO 2016/203406; WO 2017/210134; WO 2017/211303; WO 2017/216706; WO 2018/013597; WO 2018/057884; WO 2018/081091; WO 2018/136264; WO 2018/136265; WO 2018/172984; và WO 2019/051469. Tuy nhiên, đã biết rõ ràng, có khó khăn trong việc phát triển hợp chất thành thuốc được phê chuẩn. DiMasi, Joseph A. "Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States." Clinical Pharmacology & Therapeutics. Vol. 58, no. 1 (1995): pp. 1-14. Scannell, JW, Bosley J. "When Quality Beats Quantity: Decision Theory, Drug Discovery, and the Reproducibility Crisis." PloS ONE 11(2) (2016): e0147215. doi: 10.1371/journal.pone.0147215.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vẫn có nhu cầu liên tục về các tác nhân điều trị mới và khác biệt mà có thể được sử dụng trong các tình trạng ung thư và tăng sinh quá mức. Việc thiết kế và phát triển các hợp chất được phẩm mới là điều cần thiết.

Cụ thể hơn, một khía cạnh đề cập đến các hợp chất có công thức I:



I

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng, trong đó L₁, R¹, R², và R³ là như được xác định trong bản mô tả này.

Khía cạnh khác đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh quá mức bằng cách cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng. Hợp chất này có thể được dùng đơn độc hoặc được dùng đồng thời với ít nhất một hợp chất chống tăng sinh quá mức hoặc hợp chất hóa trị liệu khác.

Khía cạnh khác đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin phosphatase SHP2 trong tế bào bao gồm việc xử lý tế bào bằng hợp chất có công thức

I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng, với lượng hữu hiệu để làm giảm hoặc loại trừ hoạt tính SHP2 kinaza.

Khía cạnh khác đề cập đến các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng SHP2, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng. Ví dụ về các bệnh và rối loạn như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn tăng sinh quá mức, như ung thư.

Khía cạnh khác đề cập đến các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng, đơn độc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất bổ sung có các đặc tính chống ung thư.

Khía cạnh khác đề cập đến phương pháp điều trị bệnh tăng sinh quá mức ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng.

Khía cạnh khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tăng sinh quá mức.

Khía cạnh khác đề cập đến hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này, để sử dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức.

Khía cạnh khác đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Khía cạnh khác đề xuất các hợp chất trung gian để điều chế các hợp chất có công thức I. Các hợp chất có công thức nhất định có thể được sử dụng làm các hợp chất trung gian cho các hợp chất có công thức khác.

Khía cạnh khác đề cập đến các quy trình điều chế, các phương pháp tách, và phương pháp tinh chế các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây sẽ là phần mô tả chi tiết các phương án xác định, ví dụ về các phương án này được minh họa trong các cấu trúc và công thức kèm theo. Trong khi các phương án liệt kê sẽ được mô tả, cần hiểu rằng, các phương án này không được dự định để giới hạn sáng chế ở những phương án này. Trái lại, sáng chế được dự định bao hàm tất cả các phương án thay thế, cải biến và phương án tương đương, các phương án này có thể được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng có nhiều phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này, các phương pháp và nguyên liệu này có thể được sử dụng trong thực hành theo sáng chế. Sáng chế hoàn toàn không giới hạn ở các phương pháp và nguyên liệu được mô tả. Trong trường hợp một hoặc nhiều tài liệu kết hợp và các tài liệu tương tự là khác hoặc trái với đơn sáng chế này, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các thuật ngữ xác định, việc sử dụng thuật ngữ, các kỹ thuật được mô tả hoặc tương tự, thì đơn sáng chế này sẽ điều chỉnh.

Phân định nghĩa

Thuật ngữ thực thể số ít như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ một hoặc nhiều thực thể đó; ví dụ, hợp chất để chỉ một hoặc nhiều hợp chất hoặc ít nhất một hợp chất. Như vậy, các thuật ngữ "một", "một hoặc nhiều", và "ít nhất một" có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau trong bản mô tả này.

Cụm từ "như được xác định ở đây" chỉ định nghĩa rộng nhất đối với mỗi một nhóm khi được đưa ra trong mục Mô tả chi tiết sáng chế hoặc yêu cầu bảo hộ rộng nhất. Trong tất cả các phương án khác được đưa ra dưới đây, các phần tử thể mà có thể có mặt trong mỗi phương án, và không được xác định một cách rõ ràng, sẽ giữ nguyên định nghĩa rộng nhất được đưa ra trong mục Mô tả chi tiết sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trong cụm từ chuyển tiếp hoặc trong thân yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ "chứa" và "bao gồm" cần được diễn giải là có nghĩa mở. Tức là, các thuật ngữ cần được hiểu là đồng nghĩa với các cụm từ "có ít nhất" hoặc "bao gồm ít nhất". Khi được sử dụng trong ngữ cảnh về quy trình, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là, quy trình bao gồm ít nhất các bước được đưa ra, nhưng có thể bao gồm các

bước bổ sung. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh về hợp chất hoặc chế phẩm, thuật ngữ "chứa" có nghĩa rằng, hợp chất hoặc chế phẩm bao gồm ít nhất các dấu hiệu hoặc thành phần được đưa ra, nhưng cũng có thể bao gồm các dấu hiệu hoặc thành phần bổ sung. Ngoài ra, các từ "bao gồm," "gồm cả," và "gồm có" khi được sử dụng trong bản mô tả và trong phần yêu cầu bảo hộ được dự định để chỉ rõ sự có mặt của các dấu hiệu, số nguyên, thành phần, hoặc các bước được nêu, nhưng chúng không loại trừ sự có mặt hoặc sự bổ sung thêm một hoặc nhiều dấu hiệu, số nguyên, thành phần, bước, hoặc các nhóm khác của chúng.

Thuật ngữ "độc lập" được sử dụng ở đây để chỉ rằng, tham biến được áp dụng trong một tình huống bất kỳ không liên quan đến sự có mặt hoặc không có mặt của tham biến có cùng định nghĩa hoặc có định nghĩa khác trong cùng hợp chất. Do đó, trong hợp chất trong đó R" xuất hiện hai lần và được xác định là "độc lập là cacbon hoặc nitơ", cả hai R" có thể là cacbon, cả hai R" có thể là nitơ, hoặc một R" có thể là cacbon và gốc còn lại là nitơ.

Khi tham biến bất kỳ (ví dụ, R^1 , R^{4a} , Ar, X_1 hoặc Het) xuất hiện nhiều hơn một lần trong gốc hoặc công thức bất kỳ minh họa và mô tả các hợp chất được sử dụng hoặc được yêu cầu bảo hộ trong sáng chế, thì định nghĩa của tham biến này ở mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở mọi lần xuất hiện khác. Tương tự, tổ hợp của các phần tử thế và/hoặc các tham biến chỉ có thể được phép nếu như các hợp chất như vậy dẫn đến các hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa rằng, sự kiện hoặc tình huống mô tả sau đó có thể xảy ra, nhưng không nhất thiết phải xảy ra và sự mô tả như vậy bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống không xảy ra. Ví dụ, "được thế tùy ý" có nghĩa rằng, gốc được thế tùy ý có thể kết hợp hydro hoặc phần tử thế.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây có nghĩa là xấp xỉ, trong khoảng, khoảng chừng, hoặc xung quanh. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng kết hợp với khoảng số liệu thì nó biến đổi khoảng đó bằng cách mở rộng tới các biên trên và dưới các giá trị số được nêu. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây để làm thay đổi giá trị bằng số trên và dưới giá trị đã nêu với phương sai 20%.

Như được sử dụng ở đây, việc viện dẫn một khoảng bằng số đối với một tham biến được dự định chuyển tải rằng, sáng chế có thể được thực hành với tham biến bằng bất kỳ giá trị nào trong số các giá trị nằm trong khoảng. Do đó, đối với một tham biến mà vốn nó là riêng biệt, tham biến này có thể bằng giá trị số nguyên bất kỳ trong khoảng bằng số, bao gồm các điểm đầu mút của khoảng này. Tương tự, đối với một tham biến mà vốn nó là liên tục, tham biến này có thể bằng giá trị thực bất kỳ của khoảng bằng số, bao gồm cả các điểm đầu mút của khoảng này. Để làm ví dụ, một tham biến mà được mô tả là có các giá trị nằm giữa 0 và 2, có thể là 0, 1 hoặc 2 đối với các tham biến mà vốn đã là riêng biệt, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc giá trị thực bất kỳ khác đối với các tham biến mà vốn đã là liên tục.

Các hợp chất có công thức I thể hiện tính chất hỗ biến. Các hợp chất hỗ biến có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều loại có thể chuyển đổi lẫn nhau. Các chất hỗ biến di biến proton (prototropic tautomer) xuất phát từ sự di chuyển nguyên tử hydro liên kết cộng hóa trị giữa hai nguyên tử. Các chất hỗ biến thường tồn tại ở trạng thái cân bằng và các nỗ lực tách các chất hỗ biến riêng biệt thường tạo ra hỗn hợp mà các đặc tính hóa học và vật lý của nó phù hợp với hỗn hợp của các hợp chất. Vị trí cân bằng phụ thuộc vào các đặc điểm hóa học bên trong phân tử. Ví dụ, ở nhiều aldehyt và keton béo, như axetaldehyt, dạng keto chiếm ưu thế; trong khi ở các phenol, dạng enol chiếm ưu thế. Các chất hỗ biến di biến proton phổ biến bao gồm các chất hỗ biến keto/enol ($-C(=O)-CH_2- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amit/axit imidic ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) và amidin ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Hai loại nêu sau là đặc biệt phổ biến ở các vòng heteroaryl và dị vòng, và sáng chế bao hàm tất cả các dạng hỗ biến của các hợp chất.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, một số hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và do đó, tồn tại ở hai hoặc nhiều dạng đồng phân lập thể. Các dạng triệt quang của các chất đồng phân này, các chất đồng phân riêng biệt và các hỗn hợp được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh, cũng như các chất đồng phân không đối quang khi có hai tâm bất đối, và các hỗn hợp được làm giàu một phần bằng các chất đồng phân không đối quang cụ thể đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể riêng biệt (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh), các hỗn hợp triệt quang hoặc các hỗn hợp tách một

phần của các hợp chất có công thức I và nếu thích hợp, các dạng hồ biến riêng biệt của chúng.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa tâm bazơ và các muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit mà tạo muối không độc. Ví dụ về muối của axit vô cơ bao gồm hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, nitrat, phosphat, và hydro phosphat. Ví dụ về muối của axit hữu cơ bao gồm các muối axetat, fumarat, pamoat, aspartat, besylat, cacbonat, bicarbonat, camsylat, D và L-lactat, D và L-tartrat, esylat, mesylat, malonat, orotat, gluxseptat, metylsulfat, stearat, glucuronat, 2-napsylat, tosylat, hibenzat, nicotinat, isethionat, malat, maleat, xitrat, gluconat, suxinat, sacarar, benzoat, esylat, và pamoat. Về các muối thích hợp, xem trong Berge, Stephen M., *et al.* "Pharmaceutical salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, No. 1 (1977): 1-19, và tài liệu Paulekuhn, G. Steffen, *et al.* "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." J. Med. Chem. Vol. 50, No. 26 (2007): 6665-6672.

Các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng ở đây có nghĩa như thông thường được hiểu bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế, trừ khi được xác định theo cách khác. Ở đây có tham khảo tới các phương pháp luận và tài liệu khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tài liệu tham khảo chuẩn đưa ra các nguyên lý chung về dược lý học bao gồm Hardman, Joel Griffith, *et al.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2001. Nguyên liệu khởi đầu và chất phản ứng được sử dụng trong điều chế các hợp chất này thường có bán từ các nhà cung cấp thương mại, như Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo các quy trình được nêu trong các tài liệu tham khảo. Nguyên liệu, chất phản ứng và yếu tố tương tự được tham chiếu trong phần mô tả và phần ví dụ sau đây có thể thu được từ các nguồn thương mại, trừ khi được nêu rõ theo cách khác. Các quy trình tổng hợp chung đã được mô tả trong các tài liệu chuyên luận, như Louis F. Fieser và Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (cũng có thông qua Wiley InterScience® website); LaRock, Richard C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. New York: Wiley-VCH,

1999; B. Trost and I. Fleming, eds. Comprehensive Organic Synthesis. v. 1-9, Oxford: Pergamon 1991; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Oxford: Pergamon 1984; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Oxford: Pergamon 1996; và Paquette, Leo A., ed. Organic Reactions. v. 1-40, New York: Wiley & Sons 1991; và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Thuật ngữ "alkyl" bao gồm các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh của các nguyên tử cacbon. Một số gốc alkyl đã được viết tắt, ví dụ, metyl ("Me"), etyl ("Et"), propyl ("Pr") và butyl ("Bu"), và các thuật ngữ viết tắt khác được sử dụng để chỉ các chất đồng phân cụ thể của hợp chất, ví dụ, 1-propyl hoặc *n*-propyl ("*n*-Pr"), 2-propyl hoặc isopropyl ("*i*-Pr"), 1-butyl hoặc *n*-butyl ("*n*-Bu"), 2-metyl-1-propyl hoặc isobutyl ("*i*-Bu"), 1-metylpropyl hoặc *s*-butyl ("*s*-Bu"), 1,1-dimetyletyl hoặc *t*-butyl ("*t*-Bu") và tương tự. Các thuật ngữ viết tắt đôi khi được sử dụng cùng với các thuật ngữ viết tắt nguyên tố và các cấu trúc hóa học, ví dụ, metanol ("MeOH") hoặc etanol ("EtOH"). Theo một số phương án, alkyl là C₁₋₁₀ alkyl. Theo một số phương án, alkyl là C₁₋₆ alkyl.

Các thuật ngữ viết tắt bổ sung được sử dụng trong đơn này có thể bao gồm, ví dụ, benzyl ("Bn"), phenyl ("Ph"), axetat ("Ac") và mesylat ("Ms").

Thuật ngữ "BOC" hoặc "boc" hoặc "Boc" có nghĩa là nhóm bảo vệ tert-butyloxycarbonyl.

Thuật ngữ "alkenyl" và "alkynyl" cũng bao gồm các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh của các nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkoxy", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là phần tử thể alkyl được gắn qua nguyên tử oxy. Ví dụ không giới hạn bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, và hexyloxy.

Thuật ngữ "hai vòng", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm hydrocarbon hai vòng, hóa trị một chứa từ sáu đến mười nguyên tử cacbon trong đó hai vòng được ngưng tụ với nhau, ngưng tụ spiro với nhau hoặc tạo thành cấu trúc liên kết cầu. Khi được sử dụng để biến đổi dị vòng hoặc heteroaryl, nhóm dị vòng có thể chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch vòng hóa trị một có công thức -C_nH(2n-1) chứa ít nhất ba nguyên tử

cacbon. Ví dụ không giới hạn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là phenyl hoặc naphtalenyl.

Các thuật ngữ "dị vòng" và "thuộc dị vòng" có nghĩa là vòng có bốn đến bảy cạnh, no hoặc một phần không no chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, S, S(=O) và S(=O)₂. Trong một số tình huống nhất định, các thuật ngữ này có thể được giới hạn thêm một cách cụ thể, như "dị vòng năm đến sáu cạnh" chỉ bao gồm các vòng năm và sáu cạnh.

Thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là các vòng thơm năm đến sáu cạnh chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm O, N và S. Trong một số tình huống nhất định, các thuật ngữ này có thể được giới hạn thêm một cách cụ thể, như heteroaryl năm đến sáu cạnh, trong đó heteroaryl chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại nitơ. Như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, vòng heteroaryl có ít đặc tính thơm hơn các phân đối ngược hoàn toàn cacbon của chúng. Do đó, đối với các mục đích của sáng chế, nhóm heteroaryl chỉ cần có mức độ đặc tính thơm nhất định. Nhóm heteroaryl như vậy có thể được gắn thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc, nếu hóa trị cho phép, thông qua nguyên tử nitơ trên vòng.

Thuật ngữ "halogen" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Liên kết được vẽ trong hệ vòng (trái ngược với kết nối ở đỉnh riêng biệt) chỉ ra rằng, liên kết này có thể được gắn với nguyên tử vòng thích hợp bất kỳ. Đường gợn sóng () ngang qua liên kết chỉ ra điểm gắn kết.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" được dùng để chỉ phép điều trị, dự phòng, làm giảm nhẹ hoặc ngăn ngừa. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm thuyên giảm các triệu chứng, giảm bớt mức độ bệnh, tình trạng bệnh được ổn định (tức là, không xấu đi), trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc làm giảm nhẹ tình trạng bệnh, và làm thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), có thể hoặc không thể phát hiện được. "Việc điều trị" cũng có thể có nghĩa là kéo dài sự sống hơn so với thời gian sống được mong đợi nếu không

được điều trị. Đối tượng cần điều trị bao gồm đối tượng đã mắc tình trạng hoặc rối loạn, cũng như đối tượng có xu hướng phát triển tình trạng hoặc rối loạn hoặc đối tượng trong đó tình trạng hoặc rối loạn cần được ngăn ngừa.

Cụm từ “lượng hữu hiệu trong điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu” nghĩa là lượng hợp chất được mô tả ở đây khi được sử dụng cho động vật có vú cần điều trị, đủ để (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm giảm, làm thuyên giảm, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng hợp chất mà tương ứng với lượng như vậy sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, tính đồng nhất (ví dụ, cân nặng) của động vật có vú cần điều trị, nhưng tuy nhiên có thể được xác định thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các thuật ngữ “bệnh ung thư” và “có tính chất ung thư” để chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú mà thường đặc trưng bởi sự phát triển tế bào bất thường hoặc không được điều hòa. “Khối u” bao gồm một hoặc nhiều tế bào ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, caxinom, u lympho, u nguyên bào, sarcom, và bệnh bạch cầu hoặc u lympho ác tính. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư như vậy bao gồm ung thư tế bào vảy (ví dụ, ung thư tế bào vảy biểu mô), ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (“NSCLC”), caxinom tuyến ở phổi và caxinom vảy ở phổi, ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, ung thư dạ dày hoặc bụng bao gồm ung thư dạ dày ruột, ung thư tụy, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, u gan, ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư trực tràng, ung thư đại trực tràng, caxinom màng trong tử cung hoặc tử cung, caxinom tuyến nước bọt, ung thư thận hoặc cắt, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, caxinom dương vật, ung thư da, bao gồm u hắc tố, cũng như ung thư đầu và cổ.

Cụm từ “dược dụng” chỉ ra rằng, chất hoặc chế phẩm là tương thích về mặt hóa học và/hoặc độc học, với các thành phần khác bao gồm dạng bào chế, và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng chất hoặc chế phẩm này.

Cụm từ “muối dược dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ muối

hữu cơ hoặc vô cơ được dụng của hợp chất được mô tả ở đây.

Các hợp chất được mô tả ở đây cũng bao gồm các muối khác của hợp chất như vậy mà không nhất thiết là các muối được dụng, và có thể hữu ích làm các hợp chất trung gian để điều chế và/hoặc tinh chế các hợp chất được mô tả ở đây và/hoặc để tách các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất được mô tả ở đây.

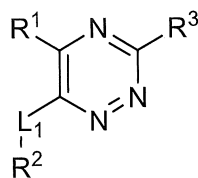
Thuật ngữ "động vật có vú" nghĩa là động vật máu nóng có hoặc có nguy cơ phát triển bệnh được mô tả ở đây và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột lang, chó, mèo, chuột cống, chuột nhắt, chuột đồng, và động vật linh trưởng, bao gồm người.

Các chất ức chế SHP2

Sáng chế đề xuất các hợp chất, và dược phẩm chứa hợp chất này hữu dụng tiềm năng trong điều trị bệnh, tình trạng và/hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng SHP2.

Sáng chế đề cập đến nhóm mới của các hợp chất triazin. Sáng chế còn đề cập đến việc điều chế các hợp chất nêu trên và các hợp chất trung gian được sử dụng trong việc điều chế này, các chế phẩm chứa các hợp chất này và việc sử dụng các hợp chất này bao gồm việc điều trị các bệnh tăng sinh quá mức và khối u, như ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O, NH và Se;

R^1 được chọn từ hydro và metyl;

R^2 được chọn từ (a) phenyl, (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại là nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh, (d) aryl hai vòng có 10 cạnh, (e) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và (f) heteroaryl hai vòng

R^3 được chọn từ nhóm gồm:



X^{11} là CH_2 hoặc O, trong đó chỉ một trong số X^{10} và X^{11} có thể là O;

R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃ alkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hoặc

R⁶ và R⁹ cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl và C₁-C₃ alkoxy;

R^7 và R^8 là hydro, hoặc

R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza;

R⁹⁹ là hydro hoặc đơteri;

x là 1 hoặc 2;

y là 0 hoặc 1; và

R^a là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, metoxy, halogen và xyano.

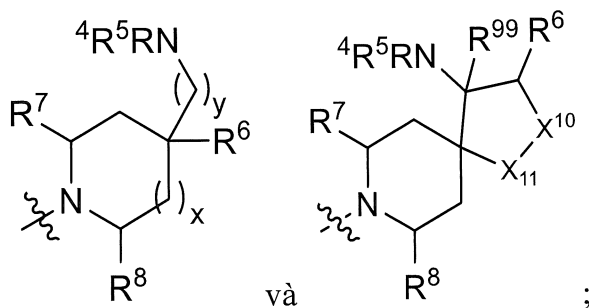
Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O, NH và Se;

R^1 được chọn từ hydro và metyl;

R^2 được chọn từ (a) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen; (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy; (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no; (d) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo; (e) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và C_1 - C_3 alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm:



X^{10} là CR^9 hoặc O,

X^{11} là CH_2 hoặc O, trong đó chỉ một trong số X^{10} và X^{11} có thể là O;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hoặc

R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy;

R^7 và R^8 là hydro, hoặc

R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza;

R^{99} là hydro hoặc đơteri;

x là 1 hoặc 2;

y là 0 hoặc 1; và

R^a là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH và xyano.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dựng của nó, trong đó:

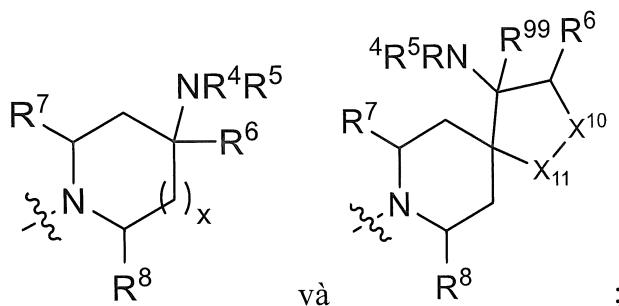
L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O, và NH;

R^1 là hydro;

R^2 được chọn từ (a) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen; (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một nguyên tử khác loại nitơ, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy; (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no; (d) dị vòng hai vòng 9 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa hai hoặc ba nguyên tử khác loại nitơ, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo; và (e) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ halogen và C_1 - C_3

alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm:



X^{10} là CR^9 hoặc O,

X^{11} là CH_2 hoặc O, trong đó chỉ một trong số X^{10} và X^{11} có thể là O;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và methyl;

R^6 là methyl, hoặc

R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, methyl, metoxy và xyano;

R^7 và R^8 là hydro, hoặc

R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza;

R^{99} là hydro hoặc đoteri;

x bằng 1 hoặc 2; và

R^a là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ OH và xyano.

Theo phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O hoặc NH;

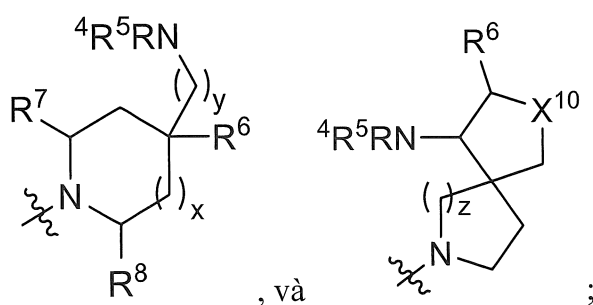
R^1 được chọn từ hydro và methyl;

R^2 được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, aryl hai vòng có 10 cạnh, và heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ,

oxy và lưu huỳnh,

trong đó phenyl, heteroaryl, aryl hai vòng và heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, -O(C₁-C₃ alkyl) tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, NHR^a, và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R³ được chọn từ nhóm gồm:



X¹⁰ là CR⁹ hoặc O;

R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ hydro và metyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, OH và CH₂OH;

R⁷ và R⁸ là hydro, hoặc

R⁷ và R⁸ cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R³ là vòng hai vòng aza;

R⁹ là hydro, hoặc

R⁶ và R⁹ cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh;

R^a là hydro hoặc C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng OH, metoxy, halogen hoặc xyano;

x là 1 hoặc 2;

y là 0 hoặc 1; và

z là 1 hoặc 2.

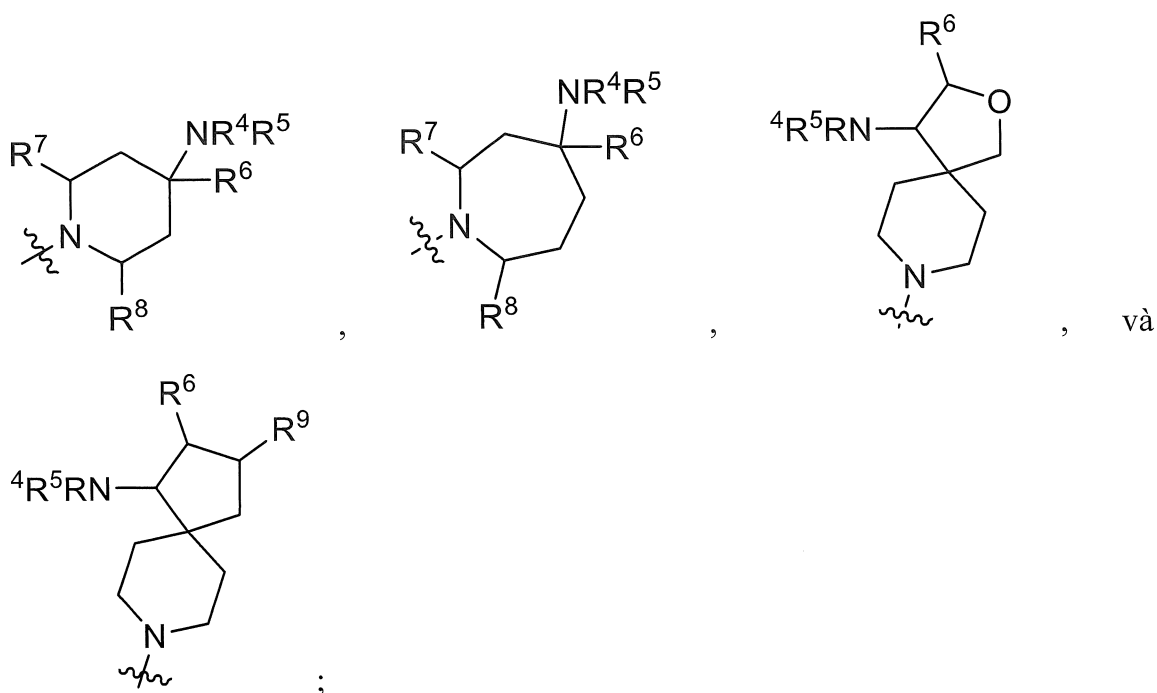
Theo các phương án nhất định:

L₁ được chọn từ liên kết trực tiếp hoặc S;

R¹ được chọn từ hydro và metyl;

R^2 được chọn từ phenyl tùy ý được thế bằng halogen, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl và NH_2 , và heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng halogen;

R^3 được chọn từ nhóm gồm:



R^4 và R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ hydro và metyl, hoặc

R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh;

R^7 và R^8 là hydro, hoặc

R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza;

R^a là hydro.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức **I** hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của các hợp chất này được đề xuất.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của các hợp chất này được đề xuất.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của các hợp chất này được đề xuất.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể của các hợp chất này được đề xuất.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I hoặc chất hỗ biến của các hợp chất này được đề xuất.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của các hợp chất này được đề xuất.

Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O, NH hoặc Se. Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp và S. Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ S, CH_2 , O hoặc NH. Theo các phương án nhất định, L_1 là liên kết trực tiếp. Theo các phương án nhất định, L_1 là S. Theo các phương án nhất định, L_1 là selen (Se).

Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp, S, CH_2 , O hoặc NH. Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ liên kết trực tiếp và S. Theo các phương án nhất định, L_1 được chọn từ S, CH_2 , O hoặc NH. Theo các phương án nhất định, L_1 là liên kết trực tiếp. Theo các phương án nhất định, L_1 là S.

Theo các phương án nhất định, R^1 được chọn từ hydro và metyl. Theo phương án nhất định, R^1 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^1 là metyl. Theo phương án được ưu tiên, R^1 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ (a) phenyl, (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại là nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh, (d) aryl hai vòng có 10 cạnh, (e) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và (f) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó phenyl, heteroaryl, xycloalkyl hai vòng, aryl hai vòng, dị vòng hai vòng và heteroaryl

hai vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, NHR^a, và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm R² có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, có nghĩa là từ một đến bốn phần tử thế khi hóa trị cho phép. Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ (a) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen; (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, NHR^a, và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy; (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no; (d) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo; (e) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và C₁-C₃ alkyl. Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ (a) phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen; (b) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một nguyên tử khác loại nitơ, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C₃ xycloalkyl, C₁-C₃ alkoxy, NHR^a, và dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy; (c) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no; (d) dị vòng hai vòng 9 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa hai hoặc ba nguyên tử khác loại nitơ, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo; và (e) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại

được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ halogen và C₁-C₃ alkyl. Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl, 2,3-diclophenyl, 2-amino-3-clopyridin-4-yl, 2,3-diclopyridin-4-yl, 3-clo-2-methylpyridin-4-yl, 3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-yl, 3-clo-2-(methylamino)pyridin-4-yl, 2,3-dimethylpyridin-4-yl, 2-amino-3-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-amino-5-clopyridin-4-yl, 3-clo-2-metoxypyridin-4-yl, 3-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl, 6-amino-2-(triflometyl)pyridin-3-yl, 2-amino-3-bromopyridin-4-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-amino-3-flopyridin-4-yl, 3-clo-2-((2-xyano-2-methylpropyl)amino)pyridin-4-yl, 2-amino-3-clo-1-oxidopyridin-4-yl, 3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-yl, bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-yl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl, 3,3-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl, 1*H*-indazol-3-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl, isoquinolin-5-yl và 1*H*-indol-3-yl.

Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, aryl hai vòng có 10 cạnh, và heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó phenyl, heteroaryl, aryl hai vòng và heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, -O(C₁-C₃ alkyl) tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, NHR^a, và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ phenyl tùy ý được thế bằng halogen, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl và NH₂, và heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được

chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm 2,3-diclophenyl, 2-amino-3-clopyridin-4-yl, 2,3-diclopyridin-4-yl, 3-clo-2-methylpyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl và 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, C_1 - C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2-clophenyl, 3-clophenyl và 2,3-diclophenyl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, $-O(C_1$ - C_3 alkyl) tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R^2 là phenyl tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R^2 là 2,3-diclophenyl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó heteroaryl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxy, NH_2 , $NHCH_2C(CH_3)_2CN$, $NHCH_2CH_2OH$ và 4-hydroxypiperdin-1-yl. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một nguyên tử khác loại nitơ, trong đó nguyên tử khác loại nitơ này có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một nguyên tử khác loại nitơ, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một

nguyên tử khác loại nitơ, trong đó nguyên tử khác loại nitơ này có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxy, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ và 4-hydroxypiperdin-1-yl. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một nguyên tử khác loại nitơ, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxy, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ và 4-hydroxypiperdin-1-yl. Theo các phương án nhất định, R^2 là pyridin, trong đó nguyên tử khác loại nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, trong đó pyridin này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxy, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ và 4-hydroxypiperdin-1-yl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm 2-amino-3-clopyridin-4-yl, 2,3-diclopyridin-4-yl, 3-clo-2-metylpyridin-4-yl, 3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-yl, 3-clo-2-(methylamino)pyridin-4-yl, 2,3-dimetylpyridin-4-yl, 2-amino-3-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-amino-5-clopyridin-4-yl, 3-clo-2-metoxypyridin-4-yl, 3-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl, 6-amino-2-(triflometyl)pyridin-3-yl, 2-amino-3-bromopyridin-4-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-amino-3-flopyridin-4-yl, 3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-yl, 2-amino-3-clo-1-oxidopyridin-4-yl và 3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, metyl và NH_2 . Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm 2-amino-3-clopyridin-

4-yl, 2,3-diclopyridin-4-yl, và 3-clo-2-metylpyridin-4-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh. Theo các phương án nhất định, R^2 là xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no. Theo các phương án nhất định, R^2 là bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh, trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen và oxo. Theo các phương án nhất định, R^2 là dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo. Theo các phương án nhất định, R^2 là dị vòng hai vòng 9 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa hai hoặc ba nguyên tử khác loại nitơ, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo. Theo các phương án nhất định, R^2 là 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl, 3,3-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl và 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, C_1 - C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, NHR^a , và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và C_1 - C_3 alkyl. Theo các phương án nhất định, R^2 là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại nitơ, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ halogen và methyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được

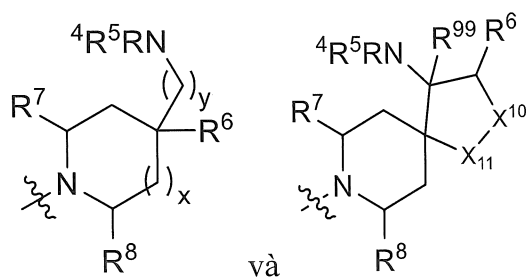
chọn từ nhóm bao gồm 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl, 1*H*-indazol-3-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl, isoquinolin-5-yl và 1*H*-indol-3-yl.

Theo các phương án nhất định, R² là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, -O(C₁-C₃ alkyl) tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, NHR^a, và dị vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, R² là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng halogen. Theo các phương án nhất định, R² được chọn từ nhóm bao gồm 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl và 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl.

Theo các phương án nhất định, R^a là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, metoxy, halogen và xyano. Theo các phương án nhất định, R^a là hydro hoặc C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH và xyano. Theo các phương án nhất định, R^a là hydro, metyl, 2-xyano-2-metylpropyl hoặc 2-hydroxyetyl. Theo các phương án nhất định, R^a là hydro hoặc metyl.

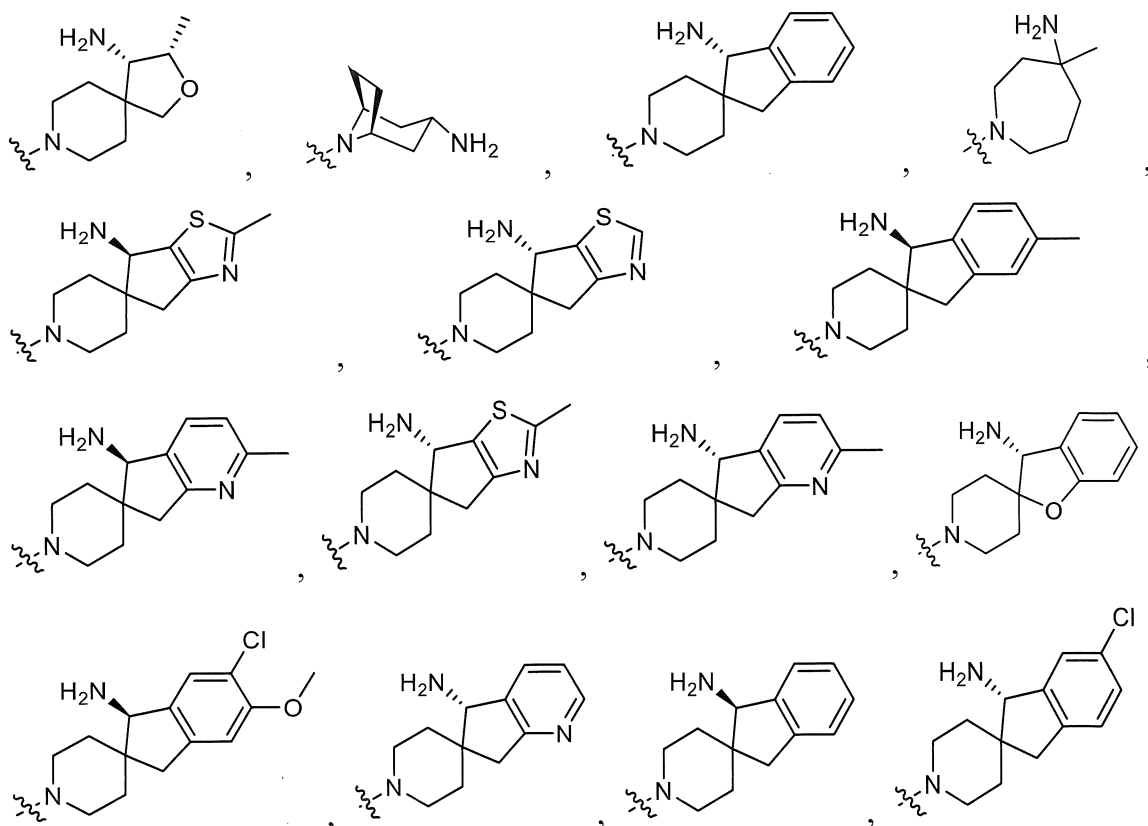
Theo các phương án nhất định, R^a là hydro hoặc C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng OH, metoxy, halogen hoặc xyano. Theo một số phương án, R^a là hydro hoặc C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng OH. Theo các phương án nhất định, R^a là hydro.

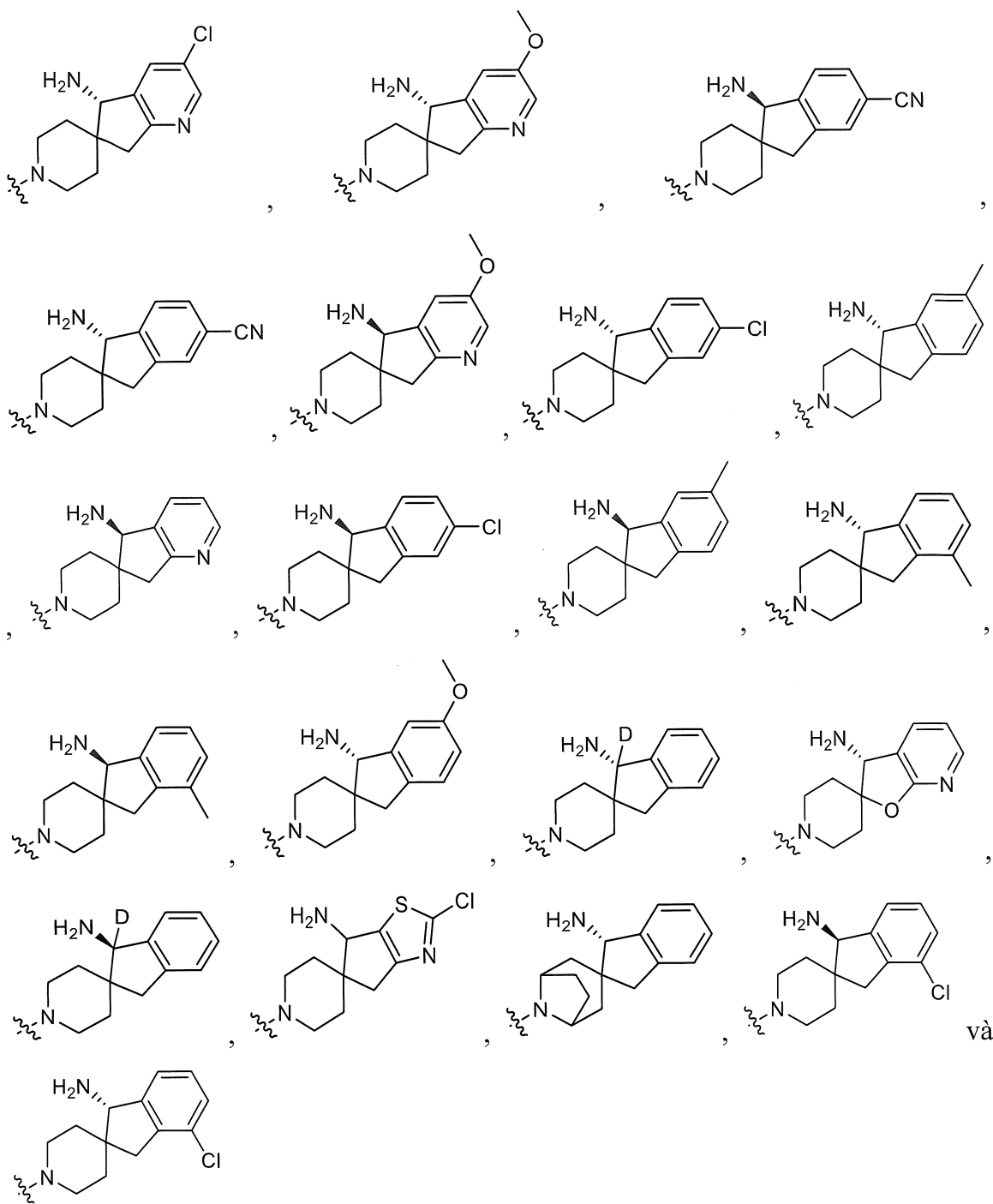
Theo các phương án nhất định, R³ được chọn từ nhóm bao gồm:



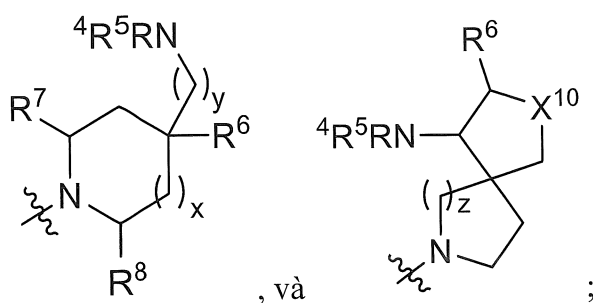
trong đó X^{10} là CR^9 hoặc O, X^{11} là CH_2 hoặc O, trong đó chỉ một trong số X^{10} và X^{11} có thể là O; R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hoặc R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy; R^7 và R^8 là hydro, hoặc R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza; R^{99} là hydro hoặc đơteri; x là 1 hoặc 2; và y là 0 hoặc 1.

Theo các phương án nhất định, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:





Theo các phương án nhất định, R³ được chọn từ nhóm bao gồm:



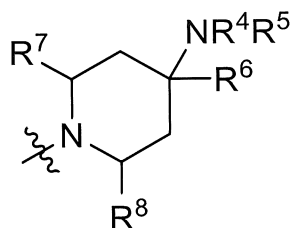
trong đó X^{10} là CR^9 hoặc O; R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và methyl; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl, OH và CH_2OH ; R^7 là hydro, hoặc R^6 và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh; R^7 và R^8 là hydro, hoặc R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza; x là 1 hoặc 2; y là 0 hoặc 1; và z là 1 hoặc 2. Theo các phương án nhất định, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm (3*S*,4*S*)-4-amino-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl, (1*R*,3*s*,5*S*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl, 1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl, và 4-amino-4-methylazepan-1-yl.

Theo các phương án nhất định, x là 1 hoặc 2. Theo các phương án nhất định, x là 1. Theo các phương án nhất định, x là 2.

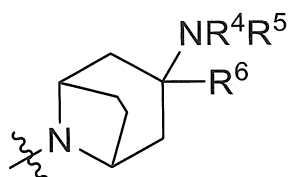
Theo các phương án nhất định, y là 0 hoặc 1. Theo các phương án nhất định, y là 0. Theo các phương án nhất định, y là 1.

Theo các phương án nhất định, z là 1 hoặc 2. Theo các phương án nhất định, z là 1. Theo các phương án nhất định, z là 2.

Theo các phương án nhất định, x là 1 và y là 0, sao cho R^3 có cấu trúc:

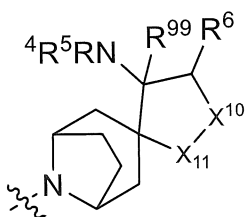


Theo các phương án nhất định, x là 1, y là 0, và R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza, sao cho R^3 có cấu trúc:

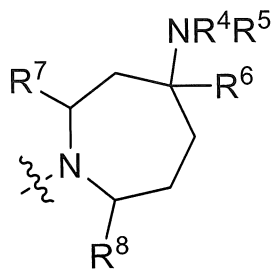


Theo các phương án nhất định, R^3 là (1*R*,3*S*,5*S*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl.

Theo các phương án nhất định, x là 1, y là 0, và R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza, sao cho R^3 có cấu trúc:

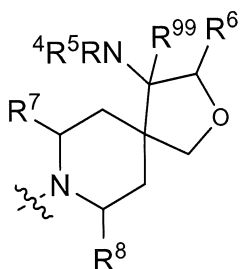


Theo các phương án nhất định, x là 2 và y là 0, sao cho R^3 có cấu trúc:

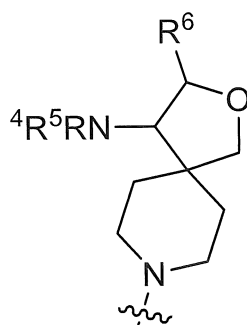


Theo các phương án nhất định, R^3 là 4-amino-4-metylazepan-1-yl.

Theo các phương án nhất định, X^{10} là O, và X^{11} là CH_2 , sao cho R^3 có cấu trúc:

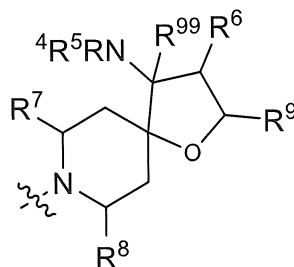


Theo các phương án nhất định, z là 2 và X^{10} là O, sao cho R^3 có cấu trúc:



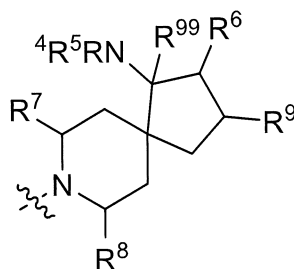
Theo các phương án nhất định, R^3 là (3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl.

Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và X^{11} là O, sao cho R^3 có cấu trúc:



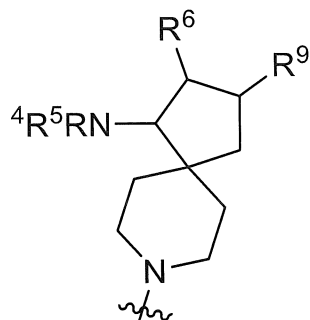
Theo các phương án này, R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xiano, C_1 - C_3 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy.

Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và X^{11} là CH_2 , sao cho R^3 có cấu trúc:

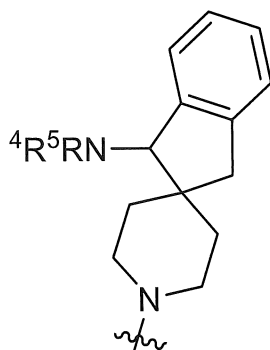


Theo các phương án này, R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xiano, C_1 - C_3 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy.

Theo các phương án nhất định, z là 2 và X^{10} là CR^9 , sao cho R^3 có cấu trúc:

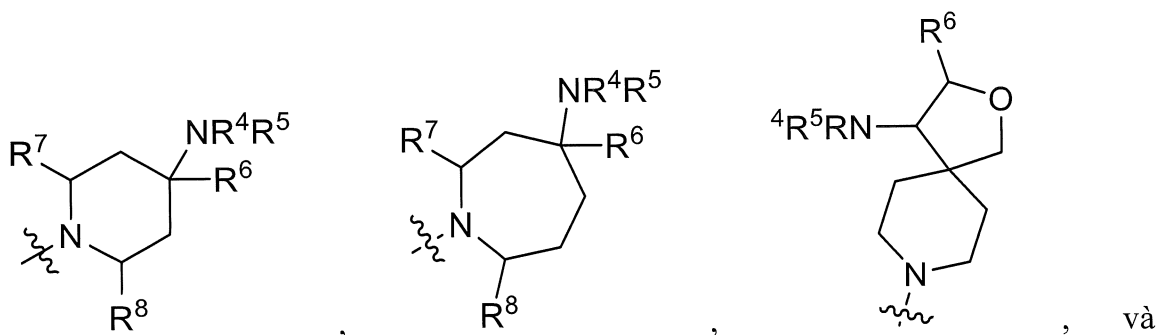


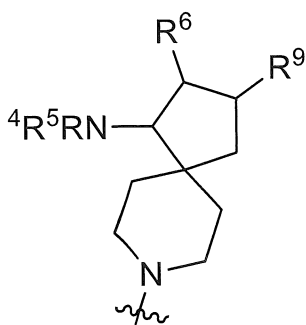
Theo các phương án nhất định, z là 2, X^{10} là CR^9 , và R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh, sao cho R^3 có cấu trúc:



Theo các phương án nhất định, R^3 là 1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl.

Theo các phương án nhất định, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:





Theo các phương án nhất định, R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và metyl. Theo một số phương án, R^4 và R^5 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, OH và CH_2OH . Theo các phương án nhất định, R^6 được chọn từ hydro và metyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là metyl. Theo các phương án nhất định, R^6 là hydro.

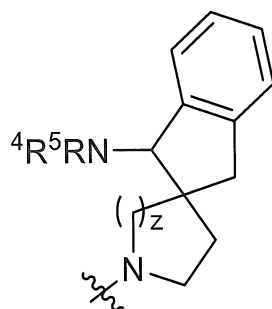
Theo các phương án nhất định, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, OH và CH_2OH .

Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 hoặc O. Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 . Theo các phương án nhất định, X^{10} là O.

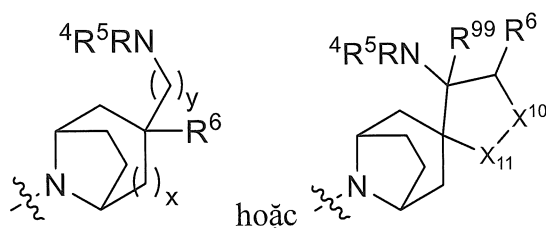
Theo các phương án nhất định, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, OH và CH_2OH ; và R^9 là hydro.

Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy. Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, metyl, metoxy và xyano. Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và lưu huỳnh, trong đó aryl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, metyl, metoxy và xyano, và heteroaryl tùy ý được thế bằng halogen, metyl hoặc metoxy.

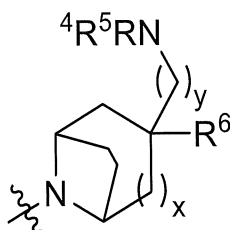
Theo các phương án nhất định, X^{10} là CR^9 , và R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl 6 cạnh, sao cho R^3 có cấu trúc:



Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza, sao cho R^3 có cấu trúc:



Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là hydro, hoặc R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là hydro. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza, sao cho R^3 có cấu trúc:



Theo các phương án nhất định, R^{99} là hydro hoặc đoteri. Theo phương án được ưu tiên, R^{99} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{99} là đoteri.

Theo các phương án nhất định hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 1, 2, 4-9, 11-14, 16-20, 22-27, 29-55, 58-71, 73, 74, 76, 77, và 79-84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 1, 2, 5-8, 14, 17-19, 22-27, 29-35, 37-41, 44-48, 50-54, 58, 61, 62, 64-71, 73, 76, 77, 79, 81, 83 và 84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp

chất trong các ví dụ 7, 17, 18, 30, 31, 32, 37, 38, 40, 45, 67, 69, 81 và 84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 1, 5-8, 14, 16-20, 22-27, 29-39, 41, 44-55, 57-59, 61, 62, 64-67, 69-71, 73-77, 81, 83 và 84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 1, 6-8, 14, 16-18, 22-25, 27, 30, 32, 34-39, 41, 44, 45, 47, 48, 50-55, 58, 61, 62, 65-67, 70, 73, 74, 76, 77, 81, 83 và 84 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 6, 17, 18, 22-25, 27, 30, 32, 34-36, 39, 41, 44, 45, 48, 50, 52-54, 58, 61, 62, 66, 70, 73, 74, 76, 81, 83 và 84 được đề xuất.

Theo các phương án nhất định hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 14 được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất trong các ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, và 14 được đề xuất.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 3, 10, 15, 21, 28, 56, 57, 72, 75 hoặc 78. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 3, 4, 9-13, 15, 16, 20, 21, 28, 36, 42, 43, 49, 55-57, 60, 63, 72, 74, 75, 78, 80 hoặc 82. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 1-6, 8-16, 19-29, 33-36, 39, 41-44, 46-66, 68, 70-80, 82 hoặc 83. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 2-4, 9-13, 15, 21, 28, 40, 42, 43, 56, 60, 63, 68, 72, 78-80 hoặc 82. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 2-5, 9-13, 15, 19-21, 26, 28, 29, 31, 33, 40, 42, 43, 46, 49, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 68, 69, 71, 72, 75, 78-80 hoặc 82. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 1-5, 7-16, 19-21, 26, 28, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 47, 49, 51, 55-57, 59, 60, 63-65, 67-69, 71, 72, 75, 77-80 hoặc 82.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là hợp chất trong ví dụ 2, 3, 11, 12 hoặc 13. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được đề xuất, với điều kiện là hợp chất này không phải là

hợp chất trong ví dụ 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12 hoặc 13.

Tất cả các hợp chất trong các ví dụ hoặc muối được dụng của các hợp chất này có thể được yêu cầu bảo hộ một cách riêng lẻ hoặc được nhóm với nhau trong kết hợp bất kỳ với số lượng bất kỳ của mỗi và tất cả các phương án được mô tả ở đây.

Cần hiểu rằng, các hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả này có thể chứa tâm không đối xứng hoặc tâm bất đối, và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng, tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân atrop, cũng như hỗn hợp của chúng như các hỗn hợp triệt quang, tạo ra một phần của các hợp chất theo sáng chế.

Trong các cấu trúc được thể hiện trong bản mô tả này, trong đó hóa học lập thể của nguyên tử bất đối cụ thể bất kỳ không được chỉ định rõ, thì tất cả các chất đồng phân lập thể được tính đến và được bao gồm dưới dạng các hợp chất theo sáng chế. Khi hóa học lập thể được quy định bằng hình nêm đặc hoặc đường nét đứt biểu thị cấu hình cụ thể, thì chất đồng phân lập thể đó được chỉ định rõ và được xác định.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị được dụng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế trong tự nhiên.

Ví dụ về các nguyên tố đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, các nguyên tố đồng vị của hydro, như ^2H , và ^3H , cacbon, như ^{11}C , ^{13}C , và ^{14}C , clo, như ^{36}Cl , flo, như ^{18}F , iot, như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, như ^{13}N và ^{15}N , oxy, như ^{15}O , ^{17}O , và ^{18}O , phospho, như ^{32}P , và lưu huỳnh, như ^{35}S .

Một số hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét về sự kết hợp dễ dàng và phương tiện phát hiện dễ dàng.

Việc thay thế bằng các nguyên tố đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng giảm.

Các hợp chất có công thức I được đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phần ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đó.

Các solvat được dùng theo sáng chế gồm các solvat trong đó dung môi kết tinh có thể được thay thế đồng vị, ví dụ, D_2O , d_6 -axeton (hoặc $(CD_3)_2CO$), d_6 -DMSO (hoặc $(CD_3)_2SO$).

Cũng cần thấy được rằng các hợp chất có công thức I nhất định có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian cho các hợp chất có công thức I khác.

Còn cần thấy được rằng các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa, cũng như solvat hóa với dung môi được dùng, như nước, etanol, và các dung môi tương tự, và dự định rằng các hợp chất bao hàm cả các dạng solvat hóa và không solvat hóa.

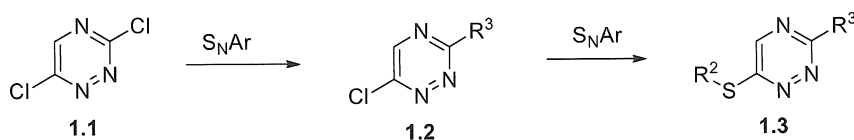
Mỗi trong số các phương án về các hợp chất của sáng chế được mô tả ở đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác về các hợp chất của sáng chế được mô tả ở đây mà phù hợp với (các) phương án mà nó được kết hợp.

Tổng hợp hợp chất

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tổng hợp bằng các đường tổng hợp mà bao gồm các quy trình tương tự với các quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là dựa trên phần mô tả ở đây. Các nguyên liệu ban đầu thường có bán trên thị trường bởi các hãng Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), hoặc TCI (Portland, OR), hoặc dễ dàng được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp được mô tả chung bởi Louis F. Fieser và Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (cũng có trên trang mạng Wiley InterScience®), hoặc Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, bao gồm phần sung (cũng có trên cơ sở dữ liệu trực tuyến Beilstein)).

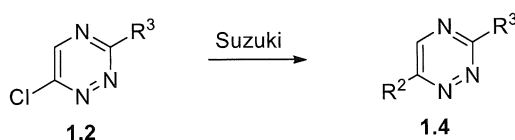
Nhằm mục đích minh họa, các Sơ đồ 1 và 2 thể hiện các phương pháp chung để

điều chế các hợp chất được mô tả ở đây cũng như các hợp chất trung gian chủ chốt. Xem phần ví dụ dưới đây về mô tả chi tiết hơn về các bước của từng phản ứng riêng rẽ. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng các phương pháp tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất. Mặc dù các nguyên liệu và các chất phản ứng ban đầu cụ thể được minh họa trong các Sơ đồ và được thảo luận dưới đây, các nguyên liệu và chất phản ứng ban đầu khác có thể dễ dàng được thay thế để tạo ra nhiều dẫn xuất và/hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể còn được cải biến theo bản mô tả sử dụng hóa học thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ.



Sơ đồ 1

Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất 1.3. 3,6-Dicloro-1,2,4-triazin **1.1** có thể được cho phản ứng S_NAr để tạo ra triazin **1.2**, trong đó R³ là như được xác định trong bản mô tả này. Triazin **1.2** có thể được cho phản ứng S_NAr để tạo ra triazin **1.3**, trong đó R³ là như được xác định trong bản mô tả này.



Sơ đồ 2

Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ chung để tổng hợp hợp chất 1.4. Triazin **1.2** có thể được cho phản ứng Suzuki để tạo ra triazin **1.4**, trong đó R² và R³ là như được xác định trong bản mô tả này.

Phương pháp tách

Có thể có lợi nếu tách các sản phẩm phản ứng khỏi nhau và/hoặc khỏi các nguyên liệu ban đầu. Các sản phẩm mong muốn của từng bước hoặc hàng loạt bước được tách và/hoặc tinh chế (sau đây gọi là tách) đến mức độ đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật phổ biến trong lĩnh vực này. Thông thường, các quy trình tách như vậy bao gồm

chiết nhiều pha, kết tinh từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa, hoặc sắc ký. Phương pháp sắc ký có thể bao gồm một số phương pháp bất kỳ bao gồm, ví dụ: phương pháp và thiết bị sắc ký đảo pha và pha thường; sắc ký loại trừ theo kích thước; sắc ký trao đổi ion; sắc ký lỏng áp suất cao, trung bình và thấp; phương pháp sắc ký phân tích quy mô nhỏ; sắc ký tầng di động mô phỏng (simulated moving bed - "SMB") và sắc ký lớp mỏng hoặc dày điều chế, cũng như các kỹ thuật sắc ký lớp mỏng quy mô nhỏ và sắc ký nhanh. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ áp dụng các kỹ thuật để đạt được việc tách mong muốn nhất.

Các hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của chúng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, chẳng hạn, bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất hoạt động quang học thích hợp (ví dụ, chất phụ trợ bất đối như rượu bất đối hoặc clorua axit Mosher), tách các chất đồng phân không đối chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC bất đối.

Chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, gần như không chứa chất đồng phân lập thể của nó có thể thu được bằng cách phân tách hỗn hợp triệt quang bằng phương pháp như tạo chất đồng phân không đối quang bằng cách sử dụng tác nhân phân tách hoạt động quang (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., *et al.* "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.* Vol. 113, No. 3 (1975): pp. 283-302). Hỗn hợp triệt quang của hợp chất bất đối được mô tả ở đây có thể được tách và phân lập bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo muối ion, đồng phân không đối quang với các hợp chất bất đối và tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo các hợp chất đồng phân không đối quang với các chất phản ứng tạo dẫn xuất bất đối, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển hóa thành các chất đồng phân lập thể tinh khiết, và (3) tách các

chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết hoặc được làm giàu trực tiếp trong các điều kiện bất đối. Xem: Wainer, Irving W., ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

Trong phương pháp (1), các muối đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bằng phản ứng của các bazơ bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh như brucin, quinin, ephedrin, strychnin, α -metyl- β -phenyletylamin (amphetamin), và các chất tương tự với các hợp chất không đối xứng mang chức axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Các muối đồng phân không đối quang có thể được tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc sắc kí ion. Để tách các chất đồng phân quang học của các hợp chất amino, việc bổ sung axit carboxylic hoặc sulfonic bất đối, như axit camphorsulfonic, axit tartaric, axit mandelic, hoặc axit lactic, có thể tạo ra các muối đồng phân không đối quang.

Theo cách khác, bằng phương pháp (2), chất cần phân tách được cho phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất bất đối để tạo ra cặp chất đồng phân không đối quang (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Các hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bằng phản ứng của các hợp chất không đối xứng với các chất phản ứng tạo dẫn xuất bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, như các dẫn xuất mentyl, tiếp theo là tách các chất đồng phân không đối quang và thủy phân để tạo ra chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc được làm giàu. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học bao gồm tạo este bất đối, như este mentyl, ví dụ, (-) mentyl cloroformat với sự có mặt của bazơ, hoặc este Mosher, α -metoxy- α -(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III, Peyton. "Resolution of ($\pm$)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (*R*)- và (*S*)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." *J. Org. Chem.* Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), của hỗn hợp triệt quang, và phân tích phổ ^1H NMR về sự có mặt của hai chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang atrop. Các chất đồng phân không đối quang ổn định của các hợp chất đồng phân atrop có thể được tách và phân lập bằng sắc kí pha thường và đảo pha theo các phương pháp tách các naphtyl-isoquinolin đồng phân atrop (WO 96/15111).

Bằng phương pháp (3), hỗn hợp triệt quang của hai chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng sắc kí sử dụng pha tĩnh bất đối (Lough, W.J., ed. *Chiral Liquid*

Chromatography. New York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, *et al.* "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." *J. of Chromatogr.* Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Các chất đồng phân đối ảnh được làm giàu hoặc được tinh chế có thể được phân biệt bằng các phương pháp dùng để phân biệt các phân tử bất đối khác với các nguyên tử cacbon không đối xứng, như quay quang và lưỡng hướng sắc tròn.

Đánh giá sinh học

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế SHP2. Cụ thể, chúng thể hiện ái lực đối với SHP2.

Có thể xác định hoạt tính của SHP2 của hợp chất có công thức I bằng một số phương pháp trực tiếp và không trực tiếp. Các hợp chất làm ví dụ nhất định được mô tả ở đây có thể được thử nghiệm về hoạt tính ức chế SHP2 của chúng (ví dụ sinh học 1). Thử nghiệm dựa trên tế bào (thử nghiệm sinh học 2) được sử dụng để xác định hiệu quả của chất ức chế SHP2 đến sự truyền tín hiệu xuôi dòng bằng cách thử nghiệm phosphoryl hóa ERK1/2.

Dược phẩm và sử dụng

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng bằng đường dùng bất kỳ thuận tiện thích hợp với tình trạng cần điều trị. Các hợp chất của sáng chế được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ ở dạng dược phẩm được bào chế phù hợp với đường dùng đó, và với liều lượng có hiệu quả cho điều trị dự định. Đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong da, trong vỏ và ngoài màng cứng), qua da, đường trực tràng, đường mũi, dùng khi trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), đường âm đạo, trong màng bụng, trong phổi và trong mũi.

Các hợp chất có thể được sử dụng ở dạng sử dụng thuận tiện, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch, xi rô, dạng phun, thuốc đạn, gel, nhũ dịch, miếng dán, v.v. Các chế phẩm có thể chứa các thành phần thông thường trong bào chế dược phẩm, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất điều chỉnh độ pH, chất làm ngọt,

chất tạo khối, và các hoạt chất khác. Nếu cần dùng ngoài đường tiêu hóa, các chế phẩm sẽ vô trùng và ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch thích hợp để tiêm hoặc truyền. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các bơm kim tiêm (gồm bơm tiêm vi kim), các bơm tiêm không có mũi kim và các kỹ thuật truyền.

Thông thường, hợp chất của sáng chế được dùng với lượng có hiệu quả điều trị tình trạng bệnh lý như được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng như là bản thân hợp chất, hoặc cách khác, như là muối được dụng. Để dùng và phân liều, bản thân hợp chất hoặc muối được dụng của nó sẽ đơn giản là được đề cập như là các hợp chất của sáng chế.

Dạng bào chế đặc thù được bào chế bằng cách trộn hợp chất được mô tả ở đây và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Các chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các dạng bào chế cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất hỗ trợ việc gia công, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo hương vị, chất pha loãng và các chất phụ trợ đã biết khác để tạo ra dạng trình bày đẹp của thuốc (tức là, hợp chất được mô tả ở đây hoặc được phẩm chứa chúng) hoặc hỗ trợ sản xuất dược phẩm (tức là, thuốc).

Một phương án bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này, cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, trộn lẫn với ít nhất một tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế gồm các dược phẩm. Các dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế có mặt cùng với chất mang dược dụng. Các chất có hoạt tính dược lý khác cũng có thể có mặt. Như được sử dụng ở đây, “chất mang dược dụng” bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và kháng nấm, các chất đẳng trương và làm chậm sự hấp thu, và các chất tương tự tương thích về mặt sinh lý. Ví dụ về chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều trong số nước, nước muối, dung dịch muối đệm phosphat, dextroza, glyxerol, etanol và các chất tương tự, cũng như là các kết hợp của chúng và có thể bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua, hoặc các rượu polyhydric như manitol, hoặc sorbitol trong chế phẩm. Các chất dược dụng như chất làm ướt hoặc lượng nhỏ của các chất phụ trợ như chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản hoặc chất đệm, mà làm tăng cường thời hạn sử dụng hoặc hiệu lực của kháng thể hoặc một phần kháng thể.

Chế phẩm theo sáng chế có thể ở các dạng khác nhau. Các dạng này bao gồm, ví dụ, dạng liều lỏng, bán rắn và rắn, như dung dịch lỏng (chẳng hạn, dung dịch có thể tiêm được và có thể truyền được), thể phân tán hoặc hỗn dịch, viên nén, viên tròn, bột, liposom và thuốc đạn. Các dạng này tùy thuộc vào phương thức dùng được dự định và ứng dụng trị liệu.

Các chế phẩm điển hình là ở dạng dung dịch có thể tiêm được hoặc truyền được, như chế phẩm tương tự như chế phẩm dùng để gây miễn dịch thụ động cho người với các kháng thể nói chung. Một phương thức dùng là ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ). Theo một phương án khác, kháng thể được dùng bằng cách truyền hoặc tiêm trong tĩnh mạch. Theo một phương án khác nữa, kháng thể được dùng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da.

Dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể, ví dụ, được trình bày dưới các đơn vị riêng biệt, như viên nang cứng hoặc viên nang mềm, viên tròn, viên nhện, viên ngậm, hoặc viên nén, mỗi đơn vị này chứa lượng định trước của ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, dạng dùng qua đường miệng này có thể là dạng bột hoặc dạng hạt. Theo một phương án khác, dạng liều dùng qua đường miệng là dạng dùng dưới lưỡi, như, ví dụ, viên ngậm. Trong các dạng liều lượng rắn như vậy, các hợp chất có công thức I thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa dạng bào chế giải phóng có kiểm soát. Trong trường

hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, các dạng liều lượng cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế với các màng bao tan trong ruột.

Theo một phương án khác, dạng dùng qua đường miệng có thể là dạng liều lỏng. Các dạng liều lượng lỏng để dùng qua đường miệng gồm, ví dụ, các nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô, và còn ngọt được dụng chứa các chất pha loãng trợ thường dùng trong lĩnh vực này (ví dụ, nước). Các chế phẩm như vậy cũng có thể còn chứa các chất bổ trợ, như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất tạo hương vị (ví dụ, chất làm ngọt), và/hoặc chất tạo hương.

Theo một phương án khác, sáng chế gồm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. “Việc dùng ngoài đường tiêu hóa” bao gồm, ví dụ, việc tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong phúc mạc, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Các chế phẩm tiêm được (tức là, các hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu vô trùng tiêm được) có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các chất phân tán, chất làm ướt, và/hoặc chất tạo huyền phù thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dạng liều dùng khu trú. “Việc dùng khu trú” gồm, ví dụ, việc dùng qua da, như qua miếng dán qua da hoặc qua các dụng cụ điện chuyển ion, việc dùng trong mắt, hoặc việc dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít. Các chế phẩm để dùng khu trú còn gồm, ví dụ, các gel, thuốc phun, thuốc mỡ và kem dùng khu trú. Dạng bào chế dùng khu trú có thể gồm hợp chất mà tăng cường sự hấp thu hoặc sự thấm của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng bằng dụng cụ qua da, việc sử dụng sẽ được thực hiện bằng tấm dán kiểu màng chứa và màng xốp hoặc kiểu nhiều nền rắn khác nhau. Các dạng bào chế điển hình dùng cho mục đích này gồm các gel, hydrogel, thuốc xức, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột rắc, hồ, bột, màng, miếng dán trên da, viên nhện, viên cấy, bột xốp, sợi, băng và vi nhũ tương. Các liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chất tăng cường khả năng thấm có thể được kết hợp, xem, ví dụ, Finnin, Barrie C. and Timothy M. Morgan. “Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential.” J. Pharm. Sci. Vol. 88, No. 10 (1999): pp. 955-958.

Các dạng bào chế thích hợp dùng khu trú cho mắt gồm, ví dụ, các thuốc nhỏ mắt

trong đó hợp chất của sáng chế được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp. Dạng bào chế điển hình thích hợp dùng cho mắt hoặc tai có thể ở dạng giọt hỗn dịch hoặc dung dịch được tạo kích cỡ micron trong nước muối đẳng trương, vô trùng, được điều chỉnh độ pH. Các dạng bào chế khác thích hợp dùng cho mắt và tai gồm các thuốc mỡ, viên cấy có thể phân hủy sinh học (tức là, các dạng bột xốp gel, collagen hấp thụ được) và viên cấy không thể phân hủy sinh học (tức là, silicon), viên nhện, kính áp tròng và các hệ hạt hoặc nang, như các niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hoặc metylxenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gồm gelatin, có thể được kết hợp với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dạng bào chế này cũng có thể được phân phối bằng cách điện chuyển ion.

Để dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít, các hợp chất theo sáng chế được phân phối một cách thuận tiện dưới dạng dung dịch hoặc nhũ dịch từ đồ chứa thuốc phun kiểu bơm mà được bệnh nhân ép hoặc bơm hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp hoặc máy khí dung, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp. Các dạng bào chế thích hợp để dùng trong mũi thường được dùng dưới dạng bột khô (đơn độc; dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza; hoặc dưới dạng hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ, được trộn với các phospholipit, như phosphatidylcholin) từ ống hít bột khô hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp, bơm, ống phun, máy phun (tốt hơn là máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mịn), hoặc máy khí dung, cùng hoặc không cùng với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc cyclodextrin.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dạng liều dùng qua trực tràng. Dạng liều dùng qua trực tràng này có thể ở dạng, ví dụ, thuốc đạn. Bơ cacao là chất nền thuốc đạn truyền thống, nhưng các chất khác cũng có thể được sử dụng nếu phù hợp.

Các chất mang và cách dùng khác đã biết trong lĩnh vực dược cũng có thể được sử dụng. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng kỹ thuật dược bất kỳ đã biết rõ, như các quy trình bào chế và sử dụng hữu hiệu. Các mối quan tâm trên đây về các quy trình bào chế và sử dụng hữu hiệu là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và

đã được mô tả trong các sách giáo khoa chuẩn.

Chế độ liều lượng đối với các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các chế phẩm chứa các hợp chất này được dựa trên nhiều yếu tố, gồm loại bệnh, tuổi tác, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng này; đường dùng; và hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều lượng có thể thay đổi một cách rộng rãi. Theo một phương án, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100 mg/kg (tức là, mg hợp chất theo sáng chế trên kg thể trọng) để điều trị các tình trạng chỉ định được bàn luận ở đây. Theo một phương án khác, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 50 mg/kg, và theo một phương án khác, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 30 mg/kg. Đối với người lớn có thể trọng 70kg, tổng liều hàng ngày có thể là 0,1mg đến 2g; 1mg đến 500mg, v.v. Không phải hiếm gặp trường hợp việc dùng các hợp chất theo sáng chế được lặp lại nhiều lần trong ngày (điển hình là không nhiều hơn 4 lần). Các đa liều một ngày thường có thể được sử dụng để gia tăng tổng liều một ngày, nếu muốn.

Để dùng qua đường miệng, các chế phẩm có thể được tạo ra dưới dạng các viên nén chứa 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 và 500 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh theo triệu chứng liều lượng cho bệnh nhân. Thuốc thường chứa từ khoảng 0,01mg đến khoảng 500mg thành phần hoạt tính, hoặc theo một phương án khác, từ khoảng 1mg đến khoảng 100mg thành phần hoạt tính. Trong tĩnh mạch, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 10mg/kg/phút trong quá trình truyền tốc độ không đổi.

Các đối tượng thích hợp theo sáng chế gồm các đối tượng động vật có vú. Các động vật có vú theo sáng chế bao gồm chó, mèo, bò, dê, ngựa, cừu, lợn, các loài gặm nhấm, các động vật gặm nhấm, các loài linh trưởng, và các động vật tương tự, và gồm các động vật có vú trong bụng mẹ. Theo một phương án, người là đối tượng thích hợp. Đối tượng người có thể là người có giới tính bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Phương pháp điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị nhiều bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý, bao gồm bệnh ung thư. Các tình trạng bệnh lý khác có thể được điều

trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các bệnh tăng sinh quá mức, các rối loạn viêm hoặc đau.

Các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng cũng được đề xuất bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của các hợp chất này. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tăng sinh quá mức ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất.

Phương án khác đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức **I**, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để dùng trong điều trị bệnh ung thư.

Phương án khác đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đau ở động vật có vú cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Phương án khác đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn viêm ở động vật có vú cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Phương án khác đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin phosphatase SHP2 trong tế bào bao gồm việc xử lý tế bào bằng hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Phương án khác đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin phosphatase SHP2 trong tế bào bao gồm việc xử lý tế bào bằng hợp chất có công thức **I**, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối được dụng của chúng, với lượng hữu hiệu để làm giảm hoặc loại trừ hoạt tính SHP2 kinaza.

Phương án khác đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin phosphatase SHP2 ở bệnh nhân cần điều trị bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính protein tyrosin phosphatase SHP2 để điều trị bệnh ung thư.

Phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của rối loạn tăng sinh quá mức ở bệnh nhân cần điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của rối loạn tăng sinh quá mức ở bệnh nhân cần điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng đồng thời hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này, với ít nhất một tác nhân hóa trị liệu khác được dùng để điều trị hoặc cải thiện rối loạn tăng sinh quá mức.

Phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của chứng đau ở bệnh nhân cần điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của rối loạn viêm ở bệnh nhân cần điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này.

Phương án khác đề cập đến các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn được điều chỉnh bằng SHP2, bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của chúng. Ví dụ về các bệnh và rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh tăng sinh quá mức, như ung thư và đau hoặc bệnh viêm.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hoặc muối được dùng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tăng sinh quá mức. Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công

thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị chứng đau.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức. Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị chứng đau.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị các bệnh viêm.

Sáng chế còn bao gồm các phương án sau:

hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng làm thuốc;

hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư;

phương pháp điều trị bệnh mà chất ức chế SHP2 được chỉ định để điều trị, ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này;

việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó chất ức chế SHP2 được chỉ định;

hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó chất ức chế SHP2 được chỉ định; hoặc

được phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó chất ức chế SHP2 được chỉ định, bao gồm hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của hợp chất này, như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, bệnh tăng sinh quá mức là bệnh ung thư. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư có thể được chọn từ u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy đơn bào ở người trẻ tuổi, u nguyên bào thần kinh, bệnh bạch cầu dòng tủy bào mãn tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính, bệnh bạch cầu dòng tủy bào cấp tính, u tăng sinh tủy bào (như bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ tủy nguyên phát), ung thư vú, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, caxinom tế bào vảy ở đầu và cổ, u nguyên bào thần kinh đệm, u lympho tế bào lớn bất thực sản, caxinom tuyến giáp, khối u spitzoid. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u hắc sắc tố. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu tủy đơn bào ở người trẻ tuổi. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u nguyên bào thần kinh. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu tủy cấp. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u tăng sinh tủy, như bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ tủy nguyên phát. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ tủy nguyên phát. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh đa hồng cầu.

Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh tăng tiểu cầu bản chất. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh xơ tủy nguyên phát. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là ung thư gan. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là ung thư đại trực tràng. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là ung thư thực quản. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là ung thư dạ dày. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là caxinom tế bào vảy ở đầu và cổ. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u nguyên bào thần kinh đệm. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là u lympho tế bào lớn bất thực sản. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là caxinom tuyến giáp. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư là khối u spitzoid. Theo các phương án nhất định, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm NSCLC, ung thư đại tràng, ung thư thực quản, ung thư trực tràng, bệnh bạch cầu tủy-đơn bào ở người trẻ (juvenile myelomonocytic leukemia - JMML), ung thư vú, u hắc sắc tố, và ung thư tuyến tụy.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn có thể được chọn từ bệnh u xơ thần kinh và hội chứng Noonan. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh u xơ thần kinh. Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là hội chứng Noonan.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là u bao sợi thần kinh.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn bao gồm tế bào chứa đột biến mã hóa biến thể KRAS^{G12C}. Xem WO 2019/051084.

Theo các phương án nhất định, bệnh tăng sinh quá mức là bệnh hoặc rối loạn bao gồm tế bào chứa đột biến mã hóa biến thể NF1 mất chức năng (“NF1^{LOF}”). Theo các phương án nhất định, đột biến NF1 là đột biến mất chức năng. Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là khối u bao gồm các tế bào mang đột biến mất chức năng NF1. Theo các phương án nhất định, khối u là NSCLC hoặc u hắc sắc tố. Theo các phương án nhất định, bệnh được chọn từ bệnh u xơ thần kinh typ I, bệnh u xơ thần kinh typ II, u bao sợi thần kinh, và hội chứng Watson.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến đột biến đường RAS ở tế bào của đối tượng mà làm cho tế bào này ít nhất một phần phụ thuộc vào dòng truyền tín hiệu thông qua SHP2. Theo các phương án nhất định, đột biến đường RAS là đột biến RAS được chọn từ đột biến KRAS, đột biến NRAS, đột biến

SOS, đột biến BRAF loại III, đột biến MEK1 loại I, đột biến MEK1 loại II, và đột biến F1. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS được chọn từ đột biến KRAS^{G12A}, KRAS^{G12C}, đột biến KRAS^{G12D}, đột biến KRAS^{G12F}, đột biến KRAS^{G12I}, đột biến KRAS^{G12L}, đột biến KRAS^{G12R}, đột biến KRAS^{G12S}, đột biến KRAS^{G12V}, và đột biến KRAS^{G12Y}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12A}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12C}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12D}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12F}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12I}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12L}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12R}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12S}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12V}. Theo các phương án nhất định, đột biến KRAS là đột biến KRAS^{G12Y}. Theo các phương án nhất định, đột biến BRAF loại III được chọn từ một hoặc nhiều phép thế axit amin sau đây ở BRAF người: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R và A762E. Theo các phương án nhất định, đột biến MEK1 loại I được chọn từ một hoặc nhiều phép thế axit amin sau đây ở MEK1 người: D67N; P124L; P124S; và L177V. Theo các phương án nhất định, đột biến MEK1 loại II được chọn từ một hoặc nhiều phép thế axit amin sau đây ở MEK1 người: AE51-Q58; AF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; và K57N.

Liệu pháp kết hợp

Các hợp chất được mô tả ở đây và chất đồng phân lập thể, chất đồng phân và muối được dụng của chúng có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các tác nhân trị liệu khác để điều trị. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, chẳng hạn chất chống tăng sinh quá mức (hoặc chống ung thư) mà hoạt động thông qua hoạt động trên protein đích khác nhau. Hợp chất thứ hai của tổ hợp được hoặc chế độ liều tốt hơn là có hoạt tính bổ sung cho hợp chất được mô tả ở đây, sao cho chúng không ảnh hưởng bất lợi đến nhau. Các phân tử như vậy thích hợp để đưa vào tổ hợp với lượng hữu hiệu cho mục đích dự định. Các hợp chất này có thể được sử dụng cùng nhau trong dược phẩm đơn vị hoặc dùng riêng rẽ và, khi được

sử dụng riêng rẽ, việc sử dụng có thể là đồng thời hoặc lần lượt theo trật tự bất kỳ. Việc dùng lần lượt như vậy có thể là gần về thời gian hoặc cách xa nhau về thời gian.

Các cụm từ “dùng cùng lúc”, “đồng sử dụng”, “dùng đồng thời”, và “được dùng một cách đồng thời” có nghĩa là các hợp chất được dùng kết hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị mà bao gồm bước dùng các hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, trong đó một hoặc nhiều dược chất khác có thể được chọn từ các chất được bàn luận ở đây.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với chất ức chế đường RAS. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường RAS là chất ức chế MEK hoặc chất ức chế ERK. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường Ras được chọn từ một hoặc nhiều chất trong số trametinib, binimetinib, selumetinib, cobimetinib, LErAON (NeoPharm), ISIS 5132; vemurafenib, pimasertib, TAK733, R04987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; Refametinib (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); R05126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1 120212; Ulixertinib, và Abemaciclib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường Ras được chọn từ một hoặc nhiều chất trong số trametinib, binimetinib, selumetinib và cobimetinib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường Ras là binimetinib bao gồm các muối được dùng và các solvat được dùng của binimetinib.

Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường RAS là chất ức chế B-Raf. Theo các phương án nhất định, chất ức chế B-Raf được chọn từ một hoặc nhiều chất trong số encorafenib, vemurafenib và dabrafenib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường RAS là chất ức chế B-Raf. Theo các phương án nhất định, chất ức chế B-Raf là encorafenib, bao gồm các muối được dùng và các solvat được dùng của encorafenib.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được dùng kết hợp với

chất ức chế MEK và chất ức chế B-Raf. Theo các phương án nhất định, chất ức chế MEK được chọn từ trametinib, binimetinib, selumetinib và cobimetinib, và chất ức chế B-Raf được chọn từ encorafenib, vemurafenib và dabrafenib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này. Theo các phương án nhất định, chất ức chế MEK là binimetinib, và chất ức chế B-Raf là encorafenib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với chất ức chế đường RAS. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường RAS là chất ức chế KRAS. Theo các phương án nhất định, chất ức chế KRAS được chọn từ nhóm bao gồm BI 1701963 và BBP-454. Theo các phương án nhất định, chất ức chế đường RAS là chất ức chế KRAS G12C. Theo các phương án nhất định, chất ức chế KRAS G12C được chọn từ nhóm bao gồm MRTX849, AMG 510, và ARS1620.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức I được dùng kết hợp với chất ức chế ALK. Theo các phương án nhất định, chất ức chế ALK được chọn từ nhóm bao gồm lorlatinib, crizotinib, ceritinib, alectinib và brigatinib, bao gồm các muối được dùng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và các solvat được dùng của các hợp chất và các muối được nêu tên cụ thể này. Theo các phương án nhất định, chất ức chế ALK là lorlatinib, bao gồm các muối được dùng và các solvat được dùng của lorlatinib.

Các chất này và các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tá dược lỏng được dùng như nước muối, dung dịch Ringer, dung dịch dextroza, và các chất tương tự. Chế độ dùng liều cụ thể, tức là, liều lượng, thời gian dùng và sự dùng lặp lại, sẽ tùy thuộc vào đối tượng cụ thể và bệnh sử của đối tượng đó.

Các chất mang, các tá dược, hoặc các chất ổn định hóa chấp nhận được là không độc đối với người nhận ở mức liều lượng và nồng độ được sử dụng, và có thể bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các muối như natri clorua; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimethylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, butyl hoặc rượu benzylic; alkyl paraben, như methyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các

polypeptit trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các Ig; các polyme ưa nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, các disacarit, và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, manozơ, hoặc dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo thành muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG).

Các liposom chứa các chất này và/hoặc các hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,485,045 và 4,544,545. Các liposom có vòng tuần hoàn tăng cường được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,013,556. Các liposom đặc biệt hữu dụng có thể được tạo ra bằng phương pháp bay hơi pha đảo với chế phẩm lipid chứa phosphatidylcholin, cholesterol và phosphatidyletanolamin được dẫn xuất với PEG (PEG-PE). Các liposom được đun qua các bộ lọc có kích cỡ lỗ xác định để tạo ra các liposom có đường kính mong muốn.

Các chất và/hoặc các hợp chất này theo sáng chế có thể được bẫy vào các vi nang được điều chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng cách trùng hợp bề mặt chung, ví dụ, lần lượt, các vi nang hydroxymethylxenluloza hoặc gelatin và các vi nang poly-(methylmetacrylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các liposom, các vi cầu albumin, các vi nhũ tương, các hạt nano và các nang nano) hoặc trong các hệ đại nhũ tương. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*.

Các dạng bào chế giải phóng kéo dài có thể được sử dụng. Các ví dụ thích hợp về các dạng bào chế giải phóng kéo dài bao gồm các nền bán thấm của polyme kỵ nước rắn chứa kháng thể/hợp chất theo sáng chế, trong đó các nền này ở dạng các vật được tạo hình, ví dụ, màng hoặc vi nang. Ví dụ về các nền giải phóng kéo dài bao gồm các polyester, các hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc 'poly(vinylalcohol)), polylactit (patent Mỹ số 3,773,919), các copolyme của axit L-glutamic và 7 etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không thể phân hủy, các copolyme axit lactic-axit glycolic có thể phân hủy như các chất được sử dụng trong LUPRON DEPOT™ (các vi cầu tiêm được gồm copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolit

axetat), sucroza axetat isobutyrat, và poly-axit D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các dược phẩm được dùng trong tĩnh mạch phải là vô trùng. Điều này dễ dàng đạt được bằng cách, ví dụ, lọc qua màng lọc vô trùng. Các hợp chất theo sáng chế thường được đặt vào đồ chứa có cửa vào vô trùng, ví dụ, túi hoặc lọ dung dịch dùng trong tĩnh mạch có nút có thể xuyên qua bằng kim tiêm dưới da.

Các nhũ dịch thích hợp có thể được bào chế bằng cách sử dụng các nhũ dịch mỡ có bán trên thị trường, như Intralipid™, Liposyn™, Infonutrol™, Lipofundin™ và Lipiphysan™. Thành phần hoạt tính có thể được hòa tan trong chế phẩm nhũ dịch được trộn trước hoặc cách khác, nó có thể được hòa tan trong dầu (ví dụ, dầu đậu nành, dầu cây rum, dầu hạt bông, dầu vừng hoặc dầu quả hạnh) và nhũ dịch được tạo thành khi trộn với phospholipit (ví dụ, các phospholipit của trứng, các phospholipit của đậu nành lecithin đậu nành) và nước. Cần hiểu rõ là, các thành phần khác có thể được bổ sung, ví dụ, glyxerol hoặc glucoza, để điều chỉnh tính tương của nhũ dịch. Các nhũ dịch thích hợp sẽ thường chứa tới 20% dầu, ví dụ từ 5 đến 20%. Nhũ dịch mỡ có thể chứa các giọt mỡ có kích cỡ từ 0,1 đến 1,0 μm , đặc biệt là từ 0,1 đến 0,5 μm , và có độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8,0.

Các chế phẩm nhũ dịch có thể là các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với Intralipid™ hoặc các thành phần của nó (dầu đậu nành, phospholipit của trứng, glyxerol và nước).

Các chế phẩm để hít hoặc bơm chứa các dung dịch và các huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dùng, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm dạng lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp nêu trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được dùng bằng đường miệng, đường hô hấp qua mũi để có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các chế phẩm trong các dung môi được dùng vô trùng ưu tiên có thể được phun bằng cách sử dụng khí. Các dung dịch được phun có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn kèm mặt nạ, máy thở áp suất dương tháo rời hoặc gián đoạn. Các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù hoặc bột có thể được dùng, tốt hơn là qua đường miệng hoặc đường mũi, từ thiết bị mà phân phát chế phẩm theo cách thức thích hợp.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các bộ kit chứa hợp chất theo sáng chế hoặc các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế. Bộ kit có thể chứa, ngoài hợp chất theo

sáng chế hoặc được phẩm của chúng, các tác nhân chẩn đoán hoặc trị liệu. Bộ kit cũng có thể chứa các hướng dẫn sử dụng trong phương pháp chẩn đoán hoặc trị liệu. Theo một số phương án, bộ kit gồm hợp chất hoặc được phẩm chứa nó và tác nhân chẩn đoán. Theo các phương án khác, bộ kit chứa hợp chất hoặc được phẩm chứa hợp chất này và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu, như chất ức chế đường Ras.

Theo phương án khác nữa, sáng chế bao gồm các bộ kit mà thích hợp để sử dụng trong việc thực hiện các phương pháp điều trị được mô tả ở đây. Theo một phương án, bộ kit chứa dạng liều thứ nhất chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện các phương pháp theo sáng chế. Theo phương án khác, bộ kit chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để thực hiện các phương pháp theo sáng chế và đồ chứa để chứa liều lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa vào nhằm mục đích minh họa. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các ví dụ này không giới hạn sáng chế và chỉ có ý nghĩa đề xuất phương pháp thực hiện sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các phản ứng hóa học được mô tả có thể dễ dàng được làm thích ứng để điều chế một số hợp chất khác được mô tả ở đây, và các phương pháp khác để điều chế các hợp chất này được xem là thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, việc tổng hợp các hợp chất không lấy làm ví dụ có thể được thực hiện thành công bằng những thay đổi mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ, bằng cách bảo vệ thích hợp các nhóm can thiệp, bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này mà không phải là các chất phản ứng được mô tả, và/hoặc bằng cách tạo ra các thay đổi thường quy đối với các điều kiện phản ứng. Theo cách khác, các phản ứng khác được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này có thể được nhận biết là có khả năng áp dụng để điều chế các hợp chất khác được mô tả ở đây.

Trong các ví dụ được mô tả dưới đây, trừ khi được chỉ định khác tất cả các nhiệt độ được đưa ra ở độ C. Các chất phản ứng được mua từ nhà cung cấp thương mại như Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, hoặc TCI, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi được chỉ định khác.

Các phản ứng được đưa ra dưới đây được thực hiện thường trong áp suất dương của nitơ hoặc argon hoặc bằng ống khô (trừ khi được chỉ định khác) trong dung môi khan, và các bình phản ứng thường được lắp vách ngăn cao su để đưa các chất và chất phản ứng vào bằng xy lanh. Đồ thủy tinh được làm khô bằng lò và/hoặc làm khô bằng nhiệt.

Phương pháp sắc kí cột được thực hiện trên hệ Biotage (Manufacturer: Dyax Corporation) có cột silicagel hoặc trên cột silic oxit SepPak (Waters) (trừ khi được chỉ định khác). Phổ ^1H NMR được ghi lại trên thiết bị Varian vận hành ở 400 MHz. Phổ ^1H -NMR thu được dưới dạng dung dịch CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 , CD_3CN (được ghi lại theo ppm), sử dụng tetrametylsilan (0,00 ppm) hoặc dung môi còn lại (CDCl_3 : 7,26 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 2,50 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2,05 ppm; C_6D_6 : 7,16 ppm; CD_3CN : 1,94 ppm) làm chuẩn tham chiếu. Khi nhiều đỉnh được báo cáo, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch), br (vạch rộng), dd (hai vạch đôi), dt (hai vạch ba). Hằng số kết hợp, khi được đưa ra, được báo cáo theo đơn vị herc (Hz).

Thử nghiệm sinh học 1

Thử nghiệm enzym SHP2

Thử nghiệm động học cường độ huỳnh quang được thiết kế cho SHP2 đầy đủ độ dài mà theo dõi lượng 6,8-diflo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (“DiFMU”) được tạo thành khi thủy phân 6,8-diflo-4-methylumbelliferyl phosphat (“DiFMUP”) bằng SHP2. Các hỗn hợp thử nghiệm bao gồm 25 mM K^+HEPES , pH 7,4, 0,01% Triton X-100, 1 mM DTT, 50 mM KCl, 100 $\mu\text{g/mL}$ γ -globulin bò, 50 μM DiFMUP, 1 μM peptit hoạt hóa SHP2 (LN(pY)IDL DLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amit), 1 nM SHP2 có độ dài đầy đủ (His6-tagged SHP2(2-527), được biểu hiện tái tổ hợp trong *E. coli* và tinh chế nội bộ) và 2% dimetylsulfoxit (“DMSO”) (từ hợp chất). Các hợp chất được pha loãng thông thường trong DMSO trong khoảng liều 10-điểm được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình pha loãng hàng loạt 3 lần với liều cao nhất là 20 μM . Thử nghiệm được chạy trong các đĩa vi chuẩn độ màu đen 384-lỗ, bằng polystyren, thể tích nhỏ, không được xử lý (Costar 4511) với thể tích cuối là 20 μL . Các lỗ đối chứng thấp không chứa enzym.

Các thử nghiệm được bắt đầu bằng cách bổ sung hỗn hợp SHP2 và peptit hoạt hóa, và sau 15 giây trộn trên máy lắc quỹ đạo, được đọc theo phương thức động học trong 15 phút (30 giây/chu kỳ) ở nhiệt độ môi trường trên máy đọc vi đĩa PerkinElmer EnVision ($\lambda_{Ex} = 355 \text{ nm}$, $\lambda_{Em} = 460 \text{ nm}$). Vận tốc ban đầu (độ dốc của các đường tiếp tuyến ở $t = 0$) được ước lượng từ việc khớp theo quy luật số mũ với các đường cong tiến trình hơi không tuyến tính và sau đó được chuyển thành tỷ lệ phần trăm đối chứng (percent of control - “POC”) sử dụng phương trình sau đây:

$$POC = \frac{\overline{M}_{\text{Mẫu}} - \overline{X}_{\min}}{\overline{X}_{\max} - \overline{X}_{\min}} \times 100$$

Trong đó: $\overline{X}_{\max}$ Đối chứng không ức chế trung bình

$\overline{X}_{\min}$ Mức nền trung bình

Mô hình logistic 4 thông số được khớp vào dữ liệu POC đối với từng hợp chất. Từ việc khớp đó, IC_{50} được ước tính và được xác định là nồng độ hợp chất mà tại đó đường cong giao cắt 50 POC.

Bảng 1 chứa dữ liệu đại diện cho các hợp chất ví dụ được mô tả ở đây. IC_{50} được báo cáo trong bảng 1 có thể từ thử nghiệm đơn hoặc là trung bình của nhiều thử nghiệm. Các hợp chất ví dụ 1-14 được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây và được phát hiện là có IC_{50} nhỏ hơn $10 \mu\text{M}$. Các hợp chất ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, và 14 được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây và được phát hiện là có IC_{50} nhỏ hơn $500 \mu\text{M}$. Các hợp chất ví dụ 1-14 được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây và được phát hiện là có IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn $1 \mu\text{M}$.

Bảng 1 bao gồm các hợp chất ví dụ được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây:

Bảng 1

Hợp chất ví dụ số	Thử nghiệm sinh học 1 IC_{50} (nM)
Ví dụ 1	59
Ví dụ 2	76
Ví dụ 3	626
Ví dụ 4	114

Ví dụ 5	28
Ví dụ 6	28
Ví dụ 7	17
Ví dụ 8	69
Ví dụ 9	358
Ví dụ 10	551
Ví dụ 11	210
Ví dụ 12	174

Ví dụ 13	141
Ví dụ 14	53
Ví dụ 15	7954
Ví dụ 16	175
Ví dụ 17	25
Ví dụ 18	15
Ví dụ 19	44
Ví dụ 20	125
Ví dụ 21	11127
Ví dụ 22	32
Ví dụ 23	35
Ví dụ 24	47
Ví dụ 25	26
Ví dụ 26	49
Ví dụ 27	17
Ví dụ 28	879
Ví dụ 29	96
Ví dụ 30	22
Ví dụ 31	23
Ví dụ 32	5
Ví dụ 33	98
Ví dụ 34	79
Ví dụ 35	26
Ví dụ 36	110
Ví dụ 37	11
Ví dụ 38	13
Ví dụ 39	78
Ví dụ 40	8
Ví dụ 41	79
Ví dụ 42	209

Ví dụ 43	142
Ví dụ 44	37
Ví dụ 45	14
Ví dụ 46	91
Ví dụ 47	38
Ví dụ 48	30
Ví dụ 49	157
Ví dụ 50	44
Ví dụ 51	93
Ví dụ 52	27
Ví dụ 53	46
Ví dụ 54	62
Ví dụ 55	116
Ví dụ 56	1366
Ví dụ 57	643
Ví dụ 58	39
Ví dụ 59	118
Ví dụ 60	109
Ví dụ 61	87
Ví dụ 62	39
Ví dụ 63	254
Ví dụ 64	41
Ví dụ 65	64
Ví dụ 66	96
Ví dụ 67	20
Ví dụ 68	33
Ví dụ 69	19
Ví dụ 70	36
Ví dụ 71	55
Ví dụ 72	16399

Ví dụ 73	32
Ví dụ 74	110
Ví dụ 75	1748
Ví dụ 76	41
Ví dụ 77	74
Ví dụ 78	14978

Ví dụ 79	84
Ví dụ 80	429
Ví dụ 81	4
Ví dụ 82	205
Ví dụ 83	46
Ví dụ 84	24

Thử nghiệm sinh học 2

Thử nghiệm Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) trên tế bào

Khả năng ức chế sự phosphoryl hóa ERK1/2 (Thr202/Tyr204) được xác định bằng thử nghiệm trên tế bào sau đây, bao gồm việc ủ các tế bào với hợp chất trong 1 giờ và định lượng tín hiệu pERK bằng In-Cell Western trên tế bào cố định và chuẩn hóa thành tín hiệu GAPDH. Các tế bào KYSE520 thu được từ DSMZ và được phát triển trong RPMI có bổ sung 10% huyết thanh thai bò, penixilin/streptomycin, 2 mM L-alanyl-L-glutamin dipeptit trong NaCl 0,85% (GlutamaxTM), các axit amin không thiết yếu, và natri pyruvat. Các tế bào được đưa vào đĩa 96 lỗ với mật độ 30.000 tế bào/lỗ, và để cho bám dính qua đêm ở 37 °C/5% CO₂. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất đã pha chế ở dạng loạt pha loãng 1:3, 10 điểm (khoảng: 20µM – 1nM), với nồng độ DMSO cuối là 0,5%. Sau 1 giờ ủ, các tế bào được cố định trong formaldehyt 3,7% trong nước muối đệm phosphat Dulbecco (“dPBS”) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó các tế bào được rửa bằng dPBS và thấm thấu trong 100% MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi thấm thấu, các tế bào được rửa trong dPBS và ủ trong đệm phong bế LI-COR (LI-COR Biosciences, Cat#927-40000) trong 1 giờ hoặc lâu hơn. Sau đó các đĩa được ủ với kháng thể đặc hiệu các vị trí phosphoryl hóa ERK1/2 phụ thuộc MEK, threonin 202 và tyrosin 204 (Cell Signaling Technologies; Cat# 9101), phía sau SHP2 trong đường tải nạp tín hiệu kinaza MAP, cũng như GAPDH (Millipore; Cat# MAB374). Kháng thể pErk1/2 (Thr202/Tyr204) được pha loãng trong đệm phong bế LI-COR chứa 0,05% polysorbat-20 (Tween-20) theo tỷ lệ 1:250; GAPDH được pha loãng theo tỷ lệ 1:2.500. Các đĩa được ủ qua đêm ở 4°C. Sau khi rửa bằng PBS/0,05% Tween-20, các tế bào được ủ với kháng thể thứ cấp gắn nhãn huỳnh quang (Anti-rabbit-

Alexa Flour680, Invitrogen Cat#A21109; Anti-mouse-IRDye800CW, Li-cor Biosciences Cat#926-32210, cả hai với tỷ lệ pha loãng 1:1000) trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được rửa, như trên, và được phân tích huỳnh quang ở cả hai bước sóng 680nm và 800nm sử dụng hệ thống Aeries Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Model 9250). Tín hiệu Erk1/2 (Thr202/Tyr204) đã phosphoryl hóa được chuẩn hóa thành tín hiệu GAPDH đối với từng lỗ. Các trị số IC_{50} được tính toán từ các trị số đã chuẩn hóa sử dụng phương pháp khớp 4 thông số trong phần mềm BioAssay. Bảng 2 chứa dữ liệu đại diện cho các hợp chất ví dụ được mô tả ở đây. IC_{50} được báo cáo trong bảng 2 có thể từ thử nghiệm đơn hoặc là trung bình của nhiều thử nghiệm.

Bảng 2 bao gồm các hợp chất ví dụ được chọn được thử nghiệm trong thử nghiệm trên đây:

Bảng 2

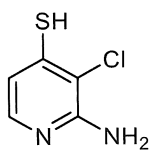
Hợp chất ví dụ số	Thử nghiệm sinh học 2 IC_{50} (nM)
Ví dụ 1	55
Ví dụ 2	2776
Ví dụ 3	1292
Ví dụ 4	519
Ví dụ 5	337
Ví dụ 6	2
Ví dụ 7	89
Ví dụ 8	48
Ví dụ 9	699
Ví dụ 10	687
Ví dụ 11	1971
Ví dụ 12	1112
Ví dụ 13	1032
Ví dụ 14	61

Ví dụ 15	--
Ví dụ 16	49
Ví dụ 17	9
Ví dụ 18	8
Ví dụ 19	208
Ví dụ 20	206
Ví dụ 21	--
Ví dụ 22	17
Ví dụ 23	12
Ví dụ 24	5
Ví dụ 25	2
Ví dụ 26	120
Ví dụ 27	11
Ví dụ 28	1144
Ví dụ 29	206
Ví dụ 30	2
Ví dụ 31	424
Ví dụ 32	14

Ví dụ 33	366
Ví dụ 34	9
Ví dụ 35	9
Ví dụ 36	17
Ví dụ 37	31
Ví dụ 38	41
Ví dụ 39	11
Ví dụ 40	--
Ví dụ 41	19
Ví dụ 42	813
Ví dụ 43	509
Ví dụ 44	4
Ví dụ 45	2
Ví dụ 46	430
Ví dụ 47	56
Ví dụ 48	5
Ví dụ 49	126
Ví dụ 50	6
Ví dụ 51	78
Ví dụ 52	2
Ví dụ 53	4
Ví dụ 54	7
Ví dụ 55	23
Ví dụ 56	--
Ví dụ 57	139
Ví dụ 58	1

Ví dụ 59	170
Ví dụ 60	528
Ví dụ 61	6
Ví dụ 62	6
Ví dụ 63	665
Ví dụ 64	286
Ví dụ 65	81
Ví dụ 66	7
Ví dụ 67	51
Ví dụ 68	--
Ví dụ 69	170
Ví dụ 70	9
Ví dụ 71	152
Ví dụ 72	--
Ví dụ 73	6
Ví dụ 74	1
Ví dụ 75	100
Ví dụ 76	4
Ví dụ 77	92
Ví dụ 78	--
Ví dụ 79	697
Ví dụ 80	2992
Ví dụ 81	8
Ví dụ 82	541
Ví dụ 83	3
Ví dụ 84	2

Ví dụ hợp chất trung gian A

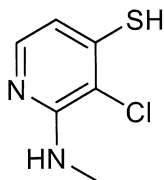


2-amino-3-chloropyridin-4-thiol

Bước A: Este 2-ethylhexyl của axit 3-mercaptopropionic (2,3 mL, 22 mmol) và bazơ Hunig (6,9 mL, 39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp 3-clo-4-iodopyridin-2-amin (5,0 g, 20 mmol), Pd(OAc)₂ (0,22 g, 0,98 mmol) và xantphos (1,1 g, 2,0 mmol) trong dioxan (65 mL, 20 mmol) trong khí Ar. Phản ứng được gia nhiệt đến 100 °C trong argon trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng trong etyl axetat ("EtOAc") và lọc qua silic oxit diatomit (Celite®). Dịch lọc được cô đặc để tạo ra metyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (4,3 g, 17 mmol, hiệu suất 88%).

Bước B: NaOEt (7,1 mL, 19 mmol) được bổ sung vào metyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (4,3 g, 17 mmol) trong tetrahydrofuran ("THF") (87 mL, 17 mmol) và khuấy trong N₂ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Diclometan ("DCM") (20 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Phản ứng được cô đặc, và chất rắn được chuẩn độ bằng DCM, lọc, và làm khô. Các chất rắn được làm lơ lửng trong nước (huyền phù đặc), và HCl 1N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng 6. Các chất rắn được lọc và rửa bằng nước để tạo ra 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol (1,4 g, 9,0 mmol, hiệu suất 52%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,4 (br, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,70 (br, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,0 Hz); m/z (esi/APCI) M+1 = 161,0.

Ví dụ hợp chất trung gian B



3-clo-2-(metylamin)pyridin-4-thiol

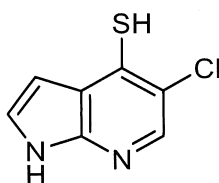
Bước A: 3-Clo-2-flo-4-iodopyridin (8,0 g, 31,1 mmol) và metanamin (42,7 mL, 85,5 mmol) được cho vào trong DMSO (20 mL) và gia nhiệt đến 70 °C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào, và các chất rắn được lọc để tạo ra sản phẩm thô. Vật liệu được

ting chế bằng silicagel (0-5% MeOH trong DCM với 2% NH_4OH) để thu được 3-clo-4-iodo-*N*-metylpýridin-2-amin (6,34 g, 23,6 mmol, hiệu suất 76%).

Bước B: 3-Clo-4-iodo-*N*-metylpýridin-2-amin (1g, 3,7 mmol) được pha loãng bằng dioxan (5 mL), sau đó bổ sung PdOAc_2 (41,8 mg, 0,19 mmol), xantphos (215,5 mg, 0,37 mmol) và methyl 3-mercaptopropanoat (453,8 μL , 4,10 mmol). Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ, và DIEA (1301 μL , 7.50 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt đến 100 °C và khuấy trong 2,3 giờ. Phản ứng được để nguội, pha loãng bằng ethyl axetat và lọc qua Celite® rửa bằng ethyl axetat. Dịch lọc được cô để thu được methyl 3-((3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (905 mg, 3,471 mmol, hiệu suất 93%).

Metyl 3-((3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (905 mg, 3,47 mmol) được pha loãng bằng THF (15 mL), sau đó bổ sung natri etoxit (1425 μL , 3,82 mmol). Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được cô và nghiền bằng DCM. Vật liệu này được pha loãng bằng nước, và độ pH được điều chỉnh đến khoảng bằng 6. Hỗn hợp được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-thiol (400 mg, 2,29 mmol, hiệu suất 66,0%). m/z (esi/APCI) $\text{M}^+1 = 175,0$.

Ví dụ hợp chất trung gian C

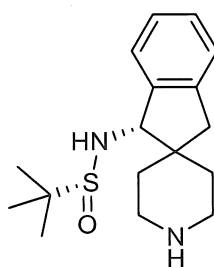


5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol

Bước A: Este 2-ethylhexyl 3-mercaptopropionat (0,12 mL, 1,1 mmol) và bazơ Hunig (0,34 mL, 1,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 5-clo-4-iodo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,270 g, 0,97 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,011 g, 0,048 mmol) và xantphos (0,056 g, 0,097 mmol) trong dioxan (3,2 mL, 0,97 mmol) trong khí Ar. Phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong argon trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng trong EtOAc và lọc qua silic oxit diatomit (Celite®). Dịch lọc được cô và sau đó được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10-100% EtOAc/hexan để thu được methyl 3-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)propanoat (0,225 g, 0,83 mmol, hiệu suất 85%).

Bước B: NaOEt (0,34 mL, 0,91 mmol) được bổ sung vào methyl 3-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)propanoat (0,225 g, 0,83 mmol) trong tetrahydrofuran ("THF") (4,146 mL, 0,83 mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. DCM (20 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Phản ứng được cô và sau đó được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0-20% MeOH/DCM (2% NH₄OH) để thu được 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol (0,080 g, 0,43 mmol, hiệu suất 52%). *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 185,0$.

Ví dụ hợp chất trung gian D



(*R*)-*N*-((*S*)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit

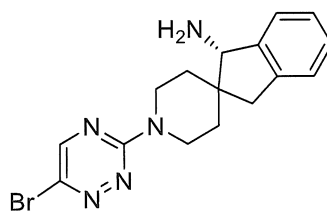
Bước A: *tert*-Butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (25 g, 83 mmol) và (*R*)-2-methylpropan-2-sulfinamit (30 g, 249 mmol) và Ti(OEt)₄ (122 mL, 580 mmol) được gia nhiệt đến 90°C trong 18 giờ. EtOAc được bổ sung vào, sau đó là nước. Các chất rắn được lọc ra, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được phần cạn, cạn này được tinh chế bằng silicagel (0-40% EtOAc trong hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (16 g, 39 mmol, hiệu suất 47%).

Bước B: *tert*-Butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (6,5 g, 16 mmol) được cho vào THF (10 mL) và làm lạnh đến -78°C. Lithi bohydrua (14 mL, 28 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 X 25 mL). Các phần chiết được gom lại và cô, và phần cạn thu được được tinh chế bằng silicagel (0-5% MeOH trong DCM với 2% NH₄OH) để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (3,2 g, 8 mmol, hiệu suất 50%).

Bước C: *tert*-Butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-

dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (3,1 g, 7.6 mmol) được cho vào DCM (50 mL) và làm lạnh đến 0°C. Axit trifloaxetic ("TFA") (7 mL) được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được cô, và phần cặn thu được được cho vào dung dịch bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các phần chiết được làm khô, lọc và cô để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,8g, 5,9 mmol, hiệu suất 78%).

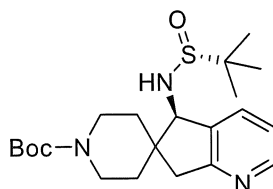
Ví dụ hợp chất trung gian E



(*S*)-1'-((6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

(*S*)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin dihydroclorua (1,00 g, 3,63 mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (15 mL), và triethylamin (1,84 g, 18.2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút sau đó 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (0,868 g, 3,63 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C và khuấy trong 2 giờ. Sau 2 giờ, phản ứng được lọc, và dịch lọc được bay hơi để thu được phần cặn. Phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột 40 g silicagel (hỗn hợp MeOH/DCM 2-20%) để thu được (*S*)-1'-((6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (1,19 g, 3,30 mmol, hiệu suất 90,9%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 400,2$.

Ví dụ hợp chất trung gian F



tert-butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5,7-

dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: 2-clopyridin (458 mL, 4,84 mmol) được hòa tan trong THF khan (15 mL), và dung dịch này được làm mát xuống đến -70°C trong bể IPA/đá khô. Lithi

diisopropylamit ("LDA") (2,75 mL, 5,50 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp, và phản ứng được để ấm đến -60°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ. *tert*-Butyl 4-formyl-4-methylpiperidin-1-carboxylat (1 g, 4,40 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy ở -60°C trong 1 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước và phân đoạn giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô, và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế sử dụng cột 40 g silicagel (EtOAc/hexan 10-80%) tạo ra *tert*-butyl 4-((2-clopyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (1,06 g, 3,11 mmol, hiệu suất 71%).

Bước B: *tert*-Butyl 4-((2-clopyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (1,06 g, 3,11 mmol) được hòa tan trong DCM (8 mL), và Dess-Martin periodinan ("DMP") (2,64 g, 6,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và phản ứng được ngừng bằng dung dịch 10% natri bisulfit. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô và bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng các sử dụng phương pháp sắc kí nhanh silicagel (EtOAc/hexan 10-100%) tạo ra *tert*-butyl 4-(2-clonicotinoyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (0,31 g, 0,92 mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng dầu.

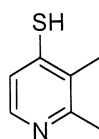
Bước C: *tert*-Butyl 4-(2-clonicotinoyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (8,13 g, 24,0 mmol) được hòa tan trong mesitylen (70 mL) trong ống áp lực. Trixyclohexyl phosphoni tetrafloborat (0,884 g, 2,40 mmol), diaxetoxypaladi (0,269 g, 1,20 mmol), axit pivalic (0,735 g, 7,20 mmol) và xesi cacbonat (15,6 g, 48,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Khí nitơ được sục bong bóng trong 5 phút trong hỗn hợp phản ứng, và ống này được đậy kín và gia nhiệt ở 140°C trong 72 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Hỗn hợp này được lọc bằng cách sử dụng đệm Celite® và rửa bằng EtOAc vài lần. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột 330 g silic oxit (EtOAc/hexan 20-80%) để thu được *tert*-butyl 5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,23 g, 7,37 mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^{+1} = 303,1$.

Bước D: *tert*-Butyl 5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,23 g, 7,37 mmol) được tạo huyền phù trong tetraetoxytitan

(6,98 mL, 51,62 mmol), và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,68 g, 22,12 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và EtOAc (250 mL) được bổ sung vào sau đó là nước muối (200 mL). Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 10 phút và được lọc để loại bỏ kết tủa. Lốp EtOAc được tách và rửa bằng nước muối hai lần, làm khô và làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng cột 120 g silicagel (EtOAc/hexan 10-100%). Việc thu thập đỉnh rửa giải thứ hai thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (2,8 g, 6,90 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 406,2$.

Bước E: *tert*-Butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,15 g, 0,37 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL) trong lọ nhỏ. Dung dịch này được làm mát đến -78°C, và LiBH₄ (0,28 mL, 0,55 mmol) 2M trong THF được bổ sung vào trong một phần. Phản ứng được giữ ở -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được ngừng phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa tiếp theo là chiết bằng EtOAc (3 X 10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột sử dụng cột 24 g silic oxit (EtOAc/hexan 10-80%) để thu được *tert*-butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (30 mg, 0,27 mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn là sản phẩm phụ, và sản phẩm chính là chất đồng phân không đối quang còn lại *tert*-butyl (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (51 mg, 0,27 mmol, hiệu suất 35%). *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 408,2$.

Ví dụ hợp chất trung gian G

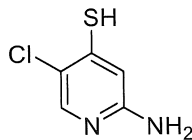


2,3-dimethylpyridin-4-thiol

2,3-Dimethylpyridin-4-thiol được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian A, thay

thế 3-clo-4-iodopyridin-2-amin cho 4-bromo-2,3-dimethylpyridin trong bước A. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 140,1$.

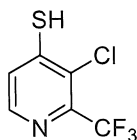
Ví dụ hợp chất trung gian H



2-amino-5-clopyridin-4-thiol

2-Amino-5-clopyridin-4-thiol được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian A, thay thế 3-clo-4-iodopyridin-2-amin cho 4-bromo-5-clopyridin-2-amin trong bước A. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 161,1$.

Ví dụ hợp chất trung gian I



3-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-thiol

3-Clo-2-(triflometyl)pyridin-4-thiol được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian A, thay thế 3-clo-4-iodopyridin-2-amin cho 3-clo-4-iodo-2-(triflometyl)pyridin trong bước A. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 214,0$.

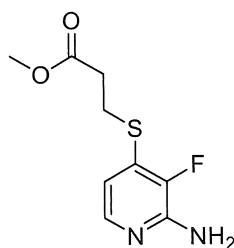
Ví dụ hợp chất trung gian J



2-amino-3-bromopyridin-4-thiol

2-Amino-3-bromopyridin-4-thiol được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian A, thay thế 3-clo-4-iodopyridin-2-amin cho 3-bromo-4-iodopyridin-2-amin trong bước A. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 205,0$.

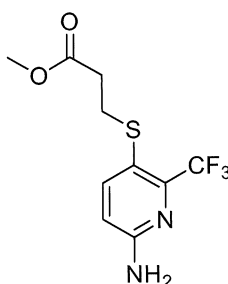
Ví dụ hợp chất trung gian K



metyl 3-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)propanoat

2-Amino-3-flo-4-iodopyridin (1,1 g, 4,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 mL, 4,4 mmol). 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,26 g, 0,45 mmol), và metyl 3-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)propanoat (0,95 g, 4,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Phản ứng được đặt trong nitơ. *N,N*-Diisopropyletylamin (1,5 mL, 8,9 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C qua đêm. Vật liệu thô được nạp vào cột 80g silicagel và được tinh chế qua gradien 0-100% EtOAc:hexan để thu được metyl 3-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)propanoat (0,95 g, hiệu suất 92%). m/z (esi/APCI) $M^{+1} = 231,1$.

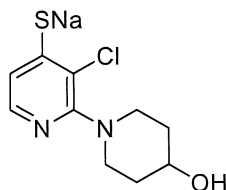
Ví dụ hợp chất trung gian L



metyl 3-((6-amino-2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)propanoat

Metyl 3-((6-amino-2-(triflometyl)pyridin-3-yl)thio)propanoat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian K, thay thế 2-amino-3-flo-4-iodopyridin cho 5-bromo-6-triflometylpyridin-2-ylamin trong bước A. m/z (esi/APCI) $M^{+1} = 281$.

Ví dụ hợp chất trung gian M



natri 3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-thiolat

Bước A: Dung dịch chứa 3-clo-2-flo-4-iodopyridin (2,0 g, 7,77 mmol) và 4-

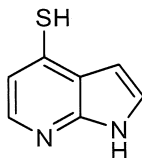
hydroxypiperidin (1,18 g, 11,7 mmol) trong DMSO (5 mL) được gia nhiệt đến 75°C trong 1 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (10 mL) và phân đoạn bằng EtOAc/metyl *tert*-butyl ete (“MTBE”) (2/1). Chất rắn được tạo ra giữa các lớp được lọc ra và làm khô trong chân không để tạo ra 1-(3-clo-4-iodopyridin-2-yl)piperidin-4-ol (1,08 g, 70%). m/z (esi) $M^+1 = 339,0$.

Bước B: Trong lọ dung tích 20 mL, 1-(3-clo-4-iodopyridin-2-yl)piperidin-4-ol (0,50 g, 1,48 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 mL), và sau đó lọ này được phun nitơ. Este metyl 3-mercaptopropionat (0,195 g, 1,62 mmol) được bổ sung vào sau đó là bazo Hunig (0,514 mL, 2,95 mmol). Sau 5 phút, $Pd(OAc)_2$ (0,017 g, 0,074 mmol) được bổ sung vào sau đó là xantphos (0,086 g, 0,15 mmol). Lọ này được đậy nắp, siêu âm và gia nhiệt đến 105°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua đệm Celite®. Đệm này được rửa bằng EtOAc và dung dịch được bay hơi đến khô để thu được chất rắn đặc, chất rắn này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 331,0$.

Bước C: Metyl 3-((3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)thio)propanoat

(0,58 g, 1,75 mmol) được hòa tan trong dioxan khô (9 mL), và natri etanolat (21% khối lượng trong EtOH, 2,4 mL, 2,1 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng trong nitơ. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ, và dung môi được bay hơi đến khô. Chất rắn thu được được nghiền hai lần bằng MTBE (5 mL). Vật liệu thô được làm khô trong chân không để thu được natri 3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-thiolat thô (563 mg), chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 245,0$ -247,0.

Ví dụ hợp chất trung gian N



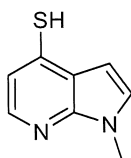
1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol

Bước A: Este 2-ethylhexyl 3-mercaptopropionat (0,35 mL, 3,27 mmol) và bazo Hunig (1,035 mL, 5,94 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 4-iodo-1*H*-pyrolo[2,3-

b]pyridin (0,73 g, 2,971 mmol), Pd(OAc)₂ (0,033 g, 0,15 mmol) và xantphos (0,17 g, 0,30 mmol) trong 1,4-dioxan (14,85 mL, 2,97 mmol) trong khí argon. Phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong argon trong 3 giờ. Phản ứng được làm mát, pha loãng trong EtOAc (100 mL) và sau đó lọc qua silic oxit điatomit (Celite®). Dịch lọc được cô, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 10 đến 100% EtOAc trong hexan, để thu được methyl 3-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)propanoat (0,69 g, 2,92 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 237,1$.

Bước B: NaOEt (1,14 mL, 3,07 mmol) được bổ sung vào methyl 3-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)propanoat (0,69 g, 2,92 mmol) trong THF (14,6 mL, 2,92 mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. DCM (20 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Phản ứng được cô, và chất rắn được nghiền bằng DCM (25 mL), lọc và làm khô bằng không khí. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong DCM với chất phụ gia 2% NH₄OH để thu được muối 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol natri (0,19 g, 1,07 mmol, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 151,1$.

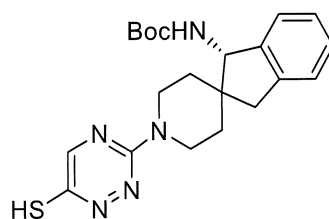
Ví dụ hợp chất trung gian O



1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol

1-Metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian N, thay thế 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin cho 4-iodo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin trong bước A. *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 165,1$.

Ví dụ hợp chất trung gian P



tert-butyl (S)-(1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate

Bước A: Dung dịch chứa (S)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin dihydroclorua (11,3 g, 41,0 mmol) trong dimethylacetamid ("DMA") (205 mL, 41,0 mmol) được làm sạch bằng argon trong 15 phút trước khi bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin ("DIEA") (28,7 mL, 164 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong nitơ, và dung dịch chứa 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (10,0 g, 41,9 mmol) trong DMA (10 mL) được bổ sung từ từ vào trong 45 phút bằng phễu bổ sung. Hỗn hợp được làm lạnh, rót vào nước (1 L), và khuấy trong 30 phút. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (2 X 250 mL). Vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 1 đến 10% MeOH trong DCM với chất điều chỉnh 1% NH₄OH, để thu được (S)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (9,0 g, 25,0 mmol, hiệu suất 61%). *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 361,2.

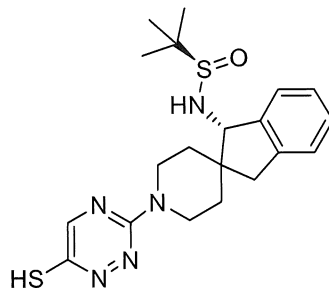
Bước B: Hỗn hợp của (S)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (3,0 g, 8,33 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (5,45 g, 25,0 mmol) và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,051 g, 0,42 mmol) trong dicloetan ("DCE") (41,6 mL, 8,33 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào nước (250 mL) và DCM (100 mL). Hỗn hợp hai pha được tách ra, và pha nước được chiết bằng DCM (2 X 150 mL). Các chất hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong hexan, để thu được *tert*-butyl (S)-(1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate (0,75 g, 1,63 mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) M, M⁺2 = 460,1, 462,1.

Bước C: Este 2-ethylhexyl 3-mercaptopropionat (0,10 mL, 0,91 mmol) và bazơ Hunig (0,29 mL, 1,65 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của *tert*-butyl (S)-(1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate (0,38 g, 0,83 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0093 g, 0,041 mmol) và xantphos (0,048 g, 0,083 mmol) trong dioxan (8,25 mL, 0,83 mmol) trong khí argon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng trong EtOAc (25 mL)

và sau đó lọc qua silic oxit diatomit (Celite®). Dịch lọc được cô, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 10 đến 100% EtOAc trong hexan, để thu được methyl (*S*)-3-((3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)propanoat (0,41 g, 0,83 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 500,2$.

Bước D: NaOEt (0,62 mL, 1,65 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl (*S*)-3-((3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)propanoat (0,41 g, 0,83 mmol) trong THF (8,25 mL, 0,83 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong EtOAc để thu được *tert*-butyl (*S*)-(1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamát (0,19 g, 0,45 mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 414,2$.

Ví dụ hợp chất trung gian Q



(*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

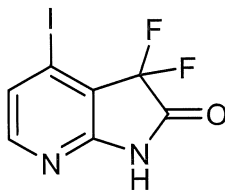
Bước A: Hỗn hợp chứa (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6,41 g, 20,9 mmol) và 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (5,00 g, 20,9 mmol) trong 1,4-dioxan (52,3 mL, 20,9 mmol) được làm sạch bằng argon trong 15 phút. DIEA (4,39 mL, 25,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, rót vào nước (1 L) và khuấy trong 30 phút. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-

dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit (9,5 g, 20,5 mmol, hiệu suất 98%). m/z (esi/APCI) M , $M+2 = 464,1$, 466,1.

Bước B: Este 2-ethylhexyl 3-mercaptopropionat (0,51 mL, 4,74 mmol) và bazơ Hunig (1,50 mL, 8,61 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit (2,0 g, 4,31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,048 g, 0,22 mmol) và xantphos (0,25 g, 0,43 mmol) trong 1,4-dioxan (43,06 mL, 4,30 mmol) trong khí argon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng trong EtOAc (25 mL) và sau đó lọc qua silic oxit điatomit (Celite®). Dịch lọc được cô, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 10 đến 100% EtOAc trong hexan, để thu được methyl 3-((3-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)propanoat (0,88 g, 1,74 mmol, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M+1 = 504,2$.

Bước C: NaOEt (0,96 mL, 2,58 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 3-((3-((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)propanoat (0,65 g, 1,29 mmol) trong THF (12,9 mL, 1,29 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng trong EtOAc (100 mL) và lọc qua silic oxit điatomit (Celite®). Dịch lọc được cô, và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong EtOAc, để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit (0,34 g, 0,81 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M+1 = 418,2$.

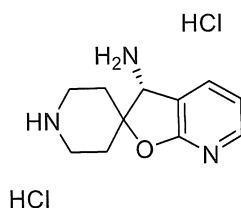
Ví dụ hợp chất trung gian R



3,3-difluoro-4-iodo-1,3-dihydro-2*H*-pyrido[2,3-*b*]pyridin-2-on

Dung dịch nước hydro peroxit 35% (2,52 mL, 85,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-amino-4-iodopyridin (2,50 g, 11,36 mmol), ethyl bromodifloaxetat (3,64 mL, 28,41 mmol), và bis(xyclopentadienyl)sắt (0,22 g, 1,14 mmol) trong DMSO (21,85 mL, 11,36 mmol) ở -5°C trong khi khuấy. Phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 22 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (100 mL), và các chất hữu cơ được chiết từ pha nước bằng EtOAc (3 X 50 mL). Sau khi gộp lại, các lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (3 X 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien 10 đến 100% EtOAc trong hexan để thu được 3,3-diflo-4-iodo-1,3-dihydro-2*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (0,93 g, 3,13 mmol, hiệu suất 27%). m/z (esi/APCI) $\text{M}^+1 = 296,9$.

Ví dụ hợp chất trung gian S



(*R*)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-3-amin dihydroclorua

Bước A: 3-(1,3-Dithian-2-yl)-2-flopyridin (1 g, 4,64 mmol) trong THF (4,64 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa LDA (4,06 mL, 8,13 mmol) trong THF (4,64 mL) ở -78°C . Phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 20 phút. Phản ứng được làm lạnh trở lại đến -78°C sau đó bổ sung từng giọt 1-boc-4-piperidon (0,97 g, 4,88 mmol) trong THF (4,64 mL) vào. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, để ấm đến 0°C , và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sản phẩm được chiết bằng ethyl axetat ba lần, kết hợp các chất hữu cơ, lọc qua giấy lọc 1PS, bay hơi trong chân không, cô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% EA/hexan) để thu được *tert*-butyl dispiro[piperidin-4,2'-furo[2,3-*b*]pyridin-3',2''-[1,3]dithian]-1-carboxylat (993 mg, 2,52 mmol, hiệu suất 54%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 395,1 (M^+H).

Bước B: Pyridini perbromua (1,2 g, 3,78 mmol) và tetrabutylamoni bromua (81,1 mg, 0,25 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl dispiro[piperidin-4,2'-furo[2,3-*b*]pyridin-3',2''-[1,3]dithian]-1-carboxylat (993 mg, 2,52

mmol) và pyridin (0,2 mL, 2,52 mmol) trong hỗn hợp của DCM-H₂O 5:1 (16,8 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, phản ứng được rót vào nước và DCM. Lớp DCM được rửa bằng nước, nước muối, lọc qua giấy 1PS, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-100% ethyl axetat/hexan) để thu được *tert*-butyl 3-oxo-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (735 mg, 1,93 mmol, hiệu suất 77%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 205,1 (M⁺H - Boc).

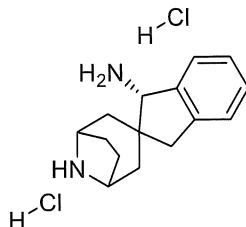
Bước C: (*R*)-(+)-2-Metyl-2-propansulfinamit (608,8 mg, 5,02 mmol) và tetraetoxytitan (2,5 mL, 11,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-oxo-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (637 mg, 1,67 mmol) trong THF (8,4 mL), và phản ứng được khuấy qua đêm ở 90°C. Phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng nước. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, lọc qua giấy lọc 1PS và cô trong chân không. Vật liệu này được sắc ký bằng cách sử dụng 0-50% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-3-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (426 mg, 1,04 mmol, hiệu suất 62%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 408,2 (M⁺H).

Bước D: *tert*-Butyl (*R,E*)-3-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (426 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong THF (2,6 mL), và dung dịch được làm lạnh xuống -78°C. Dung dịch 1M BH₃•THF (2,2 mL, 2,20 mmol) được bổ sung vào dung dịch này bằng ống tiêm trong 30 phút. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 3 ngày. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô, bay hơi trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-20% MeOH/DCM) để thu được *tert*-butyl (*R*)-3-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (180 mg, 0,44 mmol, hiệu suất 42%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 410,2 (M⁺H).

Bước E: Hỗn hợp của *tert*-butyl (*R*)-3-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (80 mg, 0,20 mmol) trong DCM (1 mL) được làm sạch bằng N₂ và được xử lý bằng HCl trong dioxan (0,25 mL, 0,98 mmol) thông qua ống tiêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được bay hơi trong chân không để thu được (*R*)-3*H*-spiro[furo[2,3-*b*]pyridin-2,4'-piperidin]-3-amin dihydroclorua (44 mg, 0,13 mmol, hiệu suất 65%).

Ví dụ hợp chất trung gian T



(1'*S*)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-1'-amin dihydroclorua

Bước A: Dung dịch lithi diisopropylamit 2M trong THF/*n*-heptan (2,78 mL, 5,57 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở -70°C chứa 8-(*tert*-butyl) 3-metyl (1*R*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxylat (1 g, 3,71 mmol) trong THF (9,28 mL). Sau khi khuấy ở -70°C trong 90 phút, benzyl bromua (0,57 mL, 4,83 mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được ngừng phản ứng một cách cẩn thận bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Lớp nước được tách, chiết bằng etyl axetat, các phần chiết gom lại được lọc qua giấy lọc 1PS, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-50% etyl axetat/hexan) để thu được 8-(*tert*-butyl) 3-metyl (1*R*,3*r*,5*S*)-3-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxylat (1,1 g, 3,06 mmol, hiệu suất 82%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 260,1 (M⁺H - Boc).

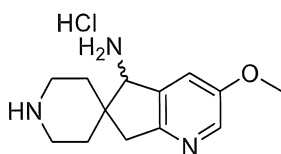
Bước B: Hỗn hợp của 8-(*tert*-butyl) 3-metyl (1*R*,3*r*,5*S*)-3-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3,8-dicarboxylat (1 g, 2,78 mmol) trong axit polyphosphoric (5,54 mL, 139 mmol) được khuấy ở 120°C trong 5 ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, độ pH được điều chỉnh đến bằng 10 bằng NaOH. Boc-anhydrit (0,97 mL, 4,17 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, các chất hữu cơ gom lại được lọc qua giấy lọc 1PS, và cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (0-50% etyl axetat/hexan) để thu được *tert*-butyl 1'-oxo-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (650 mg, 1,39 mmol, hiệu suất 50%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 228,1 (M⁺H -Boc).

Bước C: (*R*)-(+)-2-Metyl-2-propansulfinamit (721,8 mg, 5,95 mmol) và tetraetoxytitan (2,9 mL, 13,90 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 1'-oxo-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (0,65 g 1,98 mmol) trong THF (9,9 mL), và phản ứng được khuấy qua đêm ở 90°C. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, lọc qua giấy lọc 1PS và cô trong chân không. Vật liệu này được sắc ký (0-50% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*Z*)-1'-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)imino)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (307 mg, 0,71 mmol, hiệu suất 36%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 431,2 (M^+H).

Bước D: Natri bohýdrua (108 mg, 2,85 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*Z*)-1'-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)imino)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (307 mg, 0,71 mmol) trong THF (0,79 mL) làm lạnh đến -70°C, và phản ứng được khuấy trong 18 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được rót vào nước và được chiết trong etyl axetat. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, lọc qua giấy lọc 1PS và cô trong chân không để thu được *tert*-butyl (1'*S*)-1'-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (274 mg, 0,63 mmol, hiệu suất 89%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 333,2 (M^+H -Boc).

Bước E: Hỗn hợp của *tert*-butyl (1'*S*)-1'-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-8-carboxylat (274 mg, 0,63 mmol) trong DCM (3,2 mL) được làm sạch bằng N₂ và được xử lý với HCl 4N trong dioxan (0,79 mL, 3,17 mmol) thông qua ống tiêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp được bay hơi trong chân không, phần cặn thu được được lắc trong MTBE, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được (1'*S*)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-1'-amin dihydroclorua (144 mg, 0,48 mmol, hiệu suất 76%). LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 229,2.

Ví dụ hợp chất trung gian U



3-metoxi-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin hydroclorua

Bước A: MeI (1,65 mL, 26,58 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-bromo-6-clopyridin-3-ol (5,0 g, 24,16 mmol) và K₂CO₃ (5,0 g, 36,25 mmol) trong ACN (30 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-10% EtOAc/hexan) để thu được 3-bromo-2-clo-5-metoxypyridin (3,48 g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) M⁺1 = 223,9.

Bước B: Isopropylmagie bromua (19,76 mL, 1,3 M trong THF, 25,68 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-formyl-4-metylpiperidin-1-carboxylat (3,89 g, 17,12 mmol) trong THF (55 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. 3-Bromo-2-clo-5-metoxypyridin (5,68 g, 25,68 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (15-20% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 4-((2-clo-5-metoxypyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (2,157 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn dính. *m/z* (esi) M⁺1 = 371,4.

Bước C: Dess-Martin periodinan (1,89 g, 4,45 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 4-((2-clo-5-metoxypyridin-3-yl)(hydroxy)metyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,1 g, 2,97 mmol) trong DCM (16 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch natri thiosulphat bão hòa và chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH 1N, cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (15-20% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 4-(2-clo-5-metoxynicotinoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (860 mg, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu. *m/z* (esi) M⁺1 = 369,1.

Bước D: Trixyclohexylphosphoni tetrafloroborat (145 mg, 0,39 mmol), paladi(II)

axetat (44 mg, 0,19 mmol), axit pivalic (121 mg, 1,18 mmol), xesi cacbonat (1,54 g, 4,72 mmol) và *tert*-butyl 4-(2-clo-5-metoxynicotinoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,45 g, 3,94 mmol) trong mesitylen (20 mL) được bổ sung vào ống bít kín làm khô bằng lửa trong argon. Hỗn hợp này được đuổi khí bằng argon trong 10 phút và gia nhiệt ở 140°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm Celite® và rửa bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-10% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 3-metoxy-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,84 g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) $M^{+1} = 333,2$.

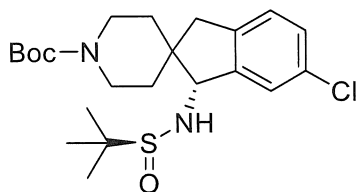
Bước E: (*R*)-(+)-2-Metyl-2-propansulfinamit (629 mg, 5,19 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 3-metoxy-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (575 mg, 1,73 mmol) trong titan(IV) etoxit (2,2 mL, 10,38 mmol), và phản ứng được khuấy ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để cho mát đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước. Hỗn hợp thu được được khuấy mạnh trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc qua đệm Celite®. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Pha hữu cơ được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (40-50% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng chất bán rắn (0,64 g, hiệu suất 84%). *m/z* (esi) $M^{+1} = 437,2$.

Bước F: Natri bohýdrua (256 mg, 6,77 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (590 mg, 1,35 mmol) trong MeOH (10 mL) ở 0°C, và phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để tăng đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung từ từ vào để làm ngừng phản ứng. MeOH được bay hơi, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-4% MeOH/DCM) để thu được *tert*-butyl 5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metoxy-5,7-

dihydrospiro[xylopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,58 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 437,9$.

Bước G: Dioxan-HCl (4M; 12 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xylopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (600 mg, 1,37 mmol) trong MeOH (12 mL) ở 0°C, và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và vật liệu thô được nghiền bằng diethyl ete để thu được 3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xylopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin hydroclorua (418 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn. Vật liệu thô này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 234,3$.

Ví dụ hợp chất trung gian V



tert-butyl (*R*)-1-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: NaH (60% trong dầu khoáng) (1,45 g, 36,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (2,0 g, 12,05 mmol) trong dimetylformamit ("DMF") (40 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0 đến 5°C. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua (3,06 g, 13,25 mmol) được bổ sung vào từng phần, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước muối và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng dung dịch silicagel (EtOAc/hexan) để thu được 1'-benzyl-6-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,55 g, hiệu suất 40%) dưới dạng dầu. m/z (esi) M^+1 : 325,9.

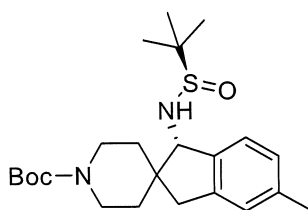
Bước B: 1-Cloetyl cloformat (1,55 mL, 14,34 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-6-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,55 g, 4,78 mmol) trong DCE (24 mL), và phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được cô, và MeOH (24 mL) được bổ sung vào và hồi lưu trong 1 giờ. MeOH được bay hơi đến

khô để thu được 6-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,13 g, vật liệu thô) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) M^+1 : 236,2.

Bước C: Triethylamin (2,66 mL, 19,16 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 6-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,13 g, 4,79 mmol) trong DCM (20 mL), sau đó là boc-anhydrit (1,65 mL, 7,19 mmol) ở 0°C, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được bay hơi đến khô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (15-20% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 6-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,3 g, 81%, hiệu suất 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) M^+1 : 336,3.

Bước D: Dung dịch chứa *tert*-butyl 6-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (800 mg, 2,38 mmol), titan(IV) etoxit (1,99 mL, 9,5 mmol), và (*R*)-(+)-2-metypropan-2-sulfinamit (577,5 mg, 4,76 mmol) trong THF (15 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và ngừng phản ứng bằng nước. Hợp chất được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (20-25% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (861 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) M^+1 : 438,8.

Ví dụ hợp chất trung gian W



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 1,97 g, 82,19 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa 5-metyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (4,0 g, 27,39 mmol) trong DMF (80 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua (8,09 g, 30,13 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp phản ứng, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (25% EtOAc/hexan) để thu được 1'-benzyl-5-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (4,0 g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn dính. m/z (esi) $M^+1 = 305,6$.

Bước B: Cloetyl cloformat (6,97 g, 49,11mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-5-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (5,0 g, 16,37 mmol) trong DCE (100 mL) ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, và MeOH (100 mL) được bổ sung vào và khuấy ở 75°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (3,5 g, vật liệu thô) dưới dạng chất lỏng, chất lỏng này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 215,9$.

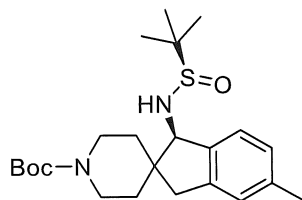
Bước C: Triethylamin (9,07 mL, 65,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (3,5 g, 16,27 mmol) trong DCM (35 mL) ở 0°C. Boc anhydrit (5,61 mL, 24,42 mmol) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 5-metyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (520 mg, hiệu suất 68% yield, 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 316,2$.

Bước D: *tert*-Butyl 5-metyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,9 gm, 6,03 mmol) và (*R*)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,19 g, 18,09 mmol) được bổ sung vào titan (IV) etoxit nóng (100°C) (4,12 g, 18,09 mmol) và khuấy ở 100°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc và nước muối và được khuấy trong 15 phút. Các chất rắn được lọc ra, và phần lỏng được tách. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (1% MeOH/DCM) để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butyl-sulfinyl)imino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,25 g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất

rắn. m/z (esi) $M^+1 = 418,9$.

Bước E: Natri bohydrua (470 mg, 12,42 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,3 g, 3,10 mmol) trong MeOH (30 mL), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (310 mg, hiệu suất 24%) (m/z (esi) $M^+1 = 419,3$).

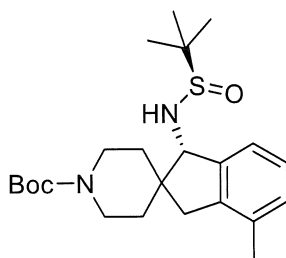
Ví dụ hợp chất trung gian X



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian W, thu gom đỉnh thứ hai trong Bước E. (m/z (esi) $M^+1 = 419,3$).

Ví dụ hợp chất trung gian Y



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: NaH (60%, 0,98 g, 15,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 4-metyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (2 g, 13,69 mmol) trong DMF (25 mL) ở 0°C , và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0°C . Muối *N*-benzyl-2-clo-*N*-(2-

cloetyl)etan-1-amin hydroclorua được bổ sung vào và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cột Combi-Flash (rửa giải bằng 25% etyl axetat trong hexan) để thu được 1'-benzyl-4-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,5g, 39%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 305,8$.

Bước B: 1-Cloetyl cloformat (1,59 mL, 14,73 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-4-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,5 g, 4,91 mmol) trong DCE (10 mL) và hồi lưu trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu thô. Metanol được bổ sung vào và hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on dưới dạng vật liệu thô, vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 215,7$.

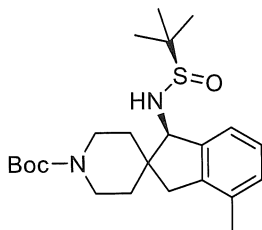
Bước C: Trietylamin ("TEA") (3,23 mL, 23,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 4-metylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1 g, vật liệu thô) trong DCM (15 mL), sau đó bổ sung boc-anhydrit (2,13 mL, 9,28 mmol). Phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cột Combi-Flash (rửa giải bằng 10-15% etyl axetat trong hexan) để thu được *tert*-butyl 4-metyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,5 g, 66%, 2 bước) dưới dạng chất lỏng.

Bước D: $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,77 mL, 41,84 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 4-metyl-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1 g, 3,17 mmol) và gia nhiệt đến 90°C. (*R*)-2-Metyl propan-2-sulfinamit (1,1 g, 9,51 mmol) được bổ sung vào, và việc gia nhiệt được tiếp tục ở 90°C trong 24 giờ. Phản ứng được rót vào etyl axetat (50 mL), và dung dịch nước muối bão hòa (50 mL) được bổ sung vào. Chất rắn kết tủa được lọc, và dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng cột Combi-Flash (rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

(800 mg, 60%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 418,8$.

Bước E: Natri bohýdrua (600 mg, 15,76 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,1 g, 2,62 mmol) trong metanol (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cột Combi-Flash (rửa giải bằng 25% etyl axetat trong hexan) để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (440 mg, 40%) (m/z (esi) $M^+1 = 421,4$) dưới dạng chất rắn.

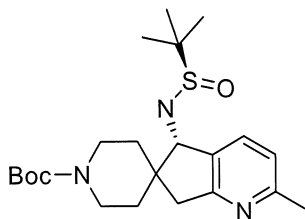
Ví dụ hợp chất trung gian Z



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat, được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian Y, thu gom đỉnh thứ hai. m/z (esi) $M^+1 = 421,4$.

Ví dụ hợp chất trung gian AB



tert-butyl (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: Hỗn hợp xyclopentan-1,3-dion (20,0 g, 204,08 mmol), but-3-en-2-on (26,78 mL, 306,12 mmol), rây phân tử 4Å (100 g) và NH₄OAc (31,42 g, 408,16 mmol) trong toluen (800 mL) được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được lọc qua đệm Celite® và cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan) để thu được 2-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-5-on (6,0 g, hiệu suất 20%) dưới dạng chất lỏng. m/z (esi) $M^+1 = 148,3$.

Bước B: NaH (60% khối lượng trong parafin) (4,0 g, 102,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-metyl-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[*b*]pyridin-5-on (5,0 g, 34,01 mmol) trong DMF (60 mL) ở 0°C và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua (7,31 g, 27,21 mmol) được bổ sung vào từng phần ở 0°C và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá và chiết bằng ethyl axetat. Phần hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô, và vật liệu thô được tinh chế bằng silicagel (0-15% MeOH trong DCM) để thu được 1'-benzyl-2-metylspiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7*H*)-on (1,2 g, hiệu suất 11%) dưới dạng chất lỏng. m/z (esi) $M^+1 = 306,9$.

Bước C: Amoni format (247,14 mg, 3,92 mmol) và Pd/C (200 mg) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-2-metylspiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7*H*)-on (400,0 mg, 1,31 mmol) trong ethanol (15 mL), và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng argon trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 80°C trong 16 giờ và được cô để thu được 2-metylspiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7*H*)-on, vật liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 217,2$.

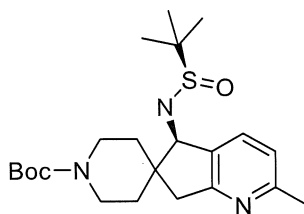
Bước D: Triethylamin (0,72 mL, 5,18 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-metylspiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5(7*H*)-on (280,0 mg, 1,29 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C, sau đó bổ sung Boc anhydrit (0,45 mL, 1,94 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 2-metyl-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (200 mg, hiệu suất 48%, 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 317,2$.

Bước E: *tert*-Butyl 2-metyl-5-oxo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (400 mg, 1,26 mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (460,21 mg, 3,80 mmol) được bổ sung vào titan (IV) etoxit (866,20 mg, 3,79 mmol) ở

90°C và được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat và nước muối. Sau khi khuấy trong 15 phút, chất rắn kết tủa được lọc ra, và phần lỏng được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (410 mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất lỏng dính như gôm. m/z (esi) $M^+1 = 420,2$.

Bước F: NaBH_4 (185 mg, 4,89 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (410 mg, 0,98 mmol) trong MeOH (10 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (1% MeOH-DCM) và sau đó bằng HPLC điều chế (Chiralpak IG (21,0 x 250 mm), 5 μ *n*-hexan/EtOH/Isopropylamin 80/20/0,1, 21,0 mL/phút, 20 phút, 276 nm, MeOH) để thu được *tert*-butyl (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (40 mg, hiệu suất 10%). m/z (esi) $M^+1 = 422,4$.

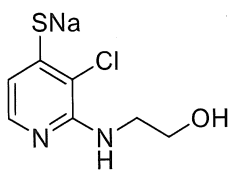
Ví dụ hợp chất trung gian AC



tert-butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AB, thu gom đỉnh thứ hai trong Bước F. m/z (esi) $M^+1 = 422,5$.

Ví dụ hợp chất trung gian AD



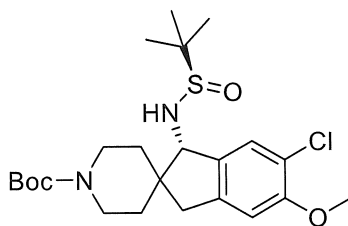
natri 3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-thiolat

Bước A: 2-Aminoetan-1-ol (0,47 mL, 7,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3-clo-2-flo-4-iodopyridin (1,0 g, 3,89 mmol) trong DMSO (5 mL) và khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (40% EtOAc-hexan) để thu được 2-((3-clo-4-iodopyridin-2-yl)amino)etan-1-ol (820 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 298,8$.

Bước B: DIEA (0,6 mL, 3,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-((3-clo-4-iodopyridin-2-yl)amino)etan-1-ol (500 mg, 1,67 mmol) và metyl 3-mercaptopropanoat (0,2 mL, 1,84 mmol) trong dioxan (5 mL) và đuổi khí bằng argon trong 10 phút. Xantphos (48 mg, 0,08 mmol) và Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,10 mmol) được bổ sung vào và đuổi khí trong 10 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể dầu đã gia nhiệt trước trong ống đậy kín ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi, và nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (60% EtOAc/hexan) để thu được metyl 3-((3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (460 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 290,9$.

Bước C: NaOEt (21% khối lượng trong EtOH; 1,5 mL, 2,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 3-((3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (500 mg, 1,72 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C và khuấy trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được cô, và vật liệu thô thu được được nghiền bằng DCM. Kết tủa rắn được lọc để thu được natri 3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-thiolat (350 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 205,1$.

Ví dụ hợp chất trung gian AE



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-chloro-5-methoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylate

Bước A: AlCl_3 (10,3 g, 77,14 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 1-chloro-2-methoxybenzen (10 g, 70,13 mmol) và 3-chloropropanoyl clorua (7,4 mL, 77,14 mmol) trong DCM (80 mL) ở 0°C . Sau 30 phút, axit sulfuric (240 mL) được rót từ từ vào hỗn hợp phản ứng. DCM được loại bỏ bằng cách bay hơi quay trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn nhớt thu được được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến 20°C , hỗn hợp phản ứng nhớt được rót cẩn thận lên đá (500 mL) và để yên qua đêm. Hỗn hợp được lọc, và bánh lọc của sản phẩm thô được rửa bằng nước (100 mL). Sản phẩm thô được hòa tan trong 5% metanol trong DCM (200 mL), pha loãng bằng nước (100 mL), chiết bằng 5% MeOH trong DCM (100 mL), và rửa kỹ bằng nước muối (100 mL). Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (100-200) phương pháp sắc ký nhanh (dung môi rửa giải: 20% etyl axetat trong hexan) để thu được 6-chloro-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (4,5 g, 32%). m/z (esi) $M^+1 = 197,0$.

Bước B: NaH (2,7 g, 68,65 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 6-chloro-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (4,5 g, 22,88 mmol) trong DMF (40 mL) ở 0°C đến 5°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ này. Sau đó benzylbis(2-chloroethyl)amin (6,76 g, 25,17 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (2 X 250 mL) và rửa kỹ bằng nước lạnh (400 mL). Phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel (dung môi rửa giải: 40% etyl axetat trong hexan) để thu được 1'-benzyl-6-chloro-5-methoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-on (2,2 g, 27%). m/z (esi) $M^+1 = 356,0$.

Bước C: 1-Cloetyl cloformat (2,72 mL, 24,78 mmol) được bổ sung vào dung

dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-6-clo-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-on (2,2 g, 6,19 mmol) trong DCE (40 mL) và hồi lưu trong 1 giờ ở 80°C. Sau đó DCE được bay hơi, và metanol (40 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ ở 65°C. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 6-clo-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-on dưới dạng vật liệu thô, vật liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (lượng vật liệu thô: 1,7g). m/z (esi) $M^+1 = 266,3$.

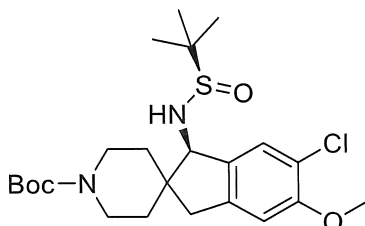
Bước D: TEA (1,78 mL, 12,83 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-5-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-on (1,7 g, 6,41 mmol) trong DCM (20 mL) cho đến khi độ pH của hỗn hợp phản ứng được kiểm hóa. Boc anhydrit (2,21 mL, 9,62 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng DCM (2 X 30 mL). Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel (dung môi rửa giải: 40% etyl axetat trong hexan) để thu được *tert*-butyl 6-clo-5-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,3 g, 55%). m/z (esi) $M^+1 = 366,0$.

Bước E: Titan etoxit (9,85 mL, 47,01 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 6-clo-5-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,3 g, 3,56 mmol) và gia nhiệt ở 90°C trong 5 phút, sau đó bổ sung (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,3 g, 10,68 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90°C trong 18 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước (30 mL) và pha loãng bằng etyl axetat (90 mL). Phần cặn rắn được lọc, và phần hữu cơ được tách ra. Phần hữu cơ gom lại được chiết được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để thu được khối chất thô, khối chất thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel (dung môi rửa giải: 40% etyl axetat trong hexan) để thu được *tert*-butyl (1*Z*)-6-clo-5-metoxy-1-{[(*S*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat dưới dạng chất rắn (800 mg, 48%). m/z (esi) $M^+1 = 469,3$.

Bước F: NaBH_4 (388 mg, 10,28 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1*Z*)-6-clo-5-metoxy-1-{[(*S*)-2-metylpropan-2-sulfinyl]imino}-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (800 mg, 1,7 mmol) trong MeOH (9 mL) và THF (18 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và chiết bằng ethyl axetat (2 X 20 mL). Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô và đem tinh chế HPLC điều chế. Thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất để thu được *tert*-butyl (1*S*)-6-clo-5-metoxi-1- $\{[(R)$ -2-metylpropan-2-sulfinyl]amino $\}$ -1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat. (60,3 mg, 7,51%) (m/z (esi) $M^+1 = 471,5$).

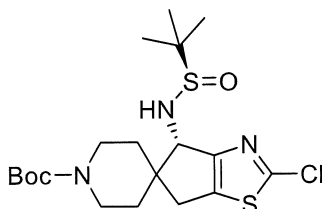
Ví dụ hợp chất trung gian AF



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-clo-5-metoxi-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-clo-5-metoxi-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (37,8 mg, 4,7%) được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AE, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước F. (m/z (esi) $M^+1 = 471,5$).

Ví dụ hợp chất trung gian AG



tert-butyl(*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: *n*-BuLi (2M trong hexan) (7,5 mL, 14,37 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa diisopropylamin ("DIPA") (2,19 mL, 15,56 mmol) trong THF (10 mL) ở -78°C và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. 1-(*tert*-Butyl) 4-ethyl piperidin-1,4-dicarboxylat (3,09 g, 11,97 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung từng giọt vào ở -78°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. 2-Clo-5-(clometyl)thiazol (2,0 g, 11,97 mmol) trong THF (10 mL) bổ sung từng giọt vào ở -78°C và khuấy trong 1 giờ nữa ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa

(30 mL) và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô, và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-30% EtOAc/hexan) để thu được 1-(*tert*-butyl) 4-ethyl 4-((2-clothiazol-5-yl)methyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (1,0 g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất lỏng. m/z (esi) $M^+1 = 389,4$.

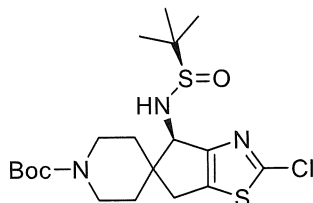
Bước B: *n*-BuLi (19,62 mL, 2M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đang khuấy chứa DIPA (5,78 mL, 41,23 mmol) trong THF (75 mL) ở -78°C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 4-ethyl 4-((2-clothiazol-5-yl)methyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (10 g, 25,77 mmol) trong THF (75 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước muối (30 mL), và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-40% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 2-clo-4-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (3,3 g, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 343,3$.

Bước C: Titan (IV) etoxit (4,32 mL, 20,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 2-clo-4-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,4 g, 4,09 mmol) và (*R*)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,48 g, 12,28 mmol) và được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-4-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,1 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất lỏng dính như gôm. m/z (esi) $M^+1 = 445,8$.

Bước D: Natri bohryua (0,14 g, 3,70 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-4-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,1 g, 2,47 mmol) trong THF (10 mL) ở -50°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng đá và cô đến khô. Vật liệu thô được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-1% MeOH/DCM). Thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất để thu được *tert*-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-

dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (400 mg, hiệu suất 36%) (m/z (esi) $M^+1 = 448,4$).

Ví dụ hợp chất trung gian AH



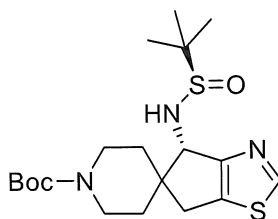
tert-butyl(*R*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-chloro-4,6-

dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl(*R*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-chloro-4,6-

dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (30 mg, hiệu suất 3%) được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AG, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước D (m/z (esi) $M^+1 = 448,3$).

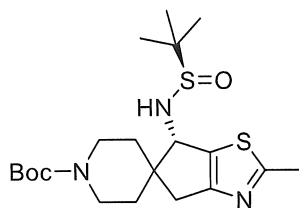
Ví dụ hợp chất trung gian AI



tert-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

TEA (0,31 mL, 2,23 mmol) và Pd/C (500 mg) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-chloro-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,11 mmol) trong EtOH (20 mL) và khuấy trong 16 giờ trong khí quyển H_2 (100 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite® và rửa bằng MeOH (50 mL). Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (0-4% MeOH-DCM) để thu được *tert*-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (220 mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 419,4$.

Ví dụ hợp chất trung gian AJ



tert-butyl (*S*)-6-metyl-(((*R*)-*tert* butylsulfinyl]amino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: Natri bohýdrua (6,91 g, 182,63 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa etyl 2-clothiazol-4-carboxylat (10 g, 52,18 mmol) trong ethanol (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl, và EtOH được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (5-20% EtOAc/hexan) để thu được (2-clothiazol-4-yl)metanol (5,28 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất lỏng. *m/z* (esi) *M*⁺1 = 150,1.

Bước B: Et₃N (36,5 mL, 267,38 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2-clothiazol-4-yl)metanol (10 g, 66,85 mmol) trong DCM (500 mL) và làm lạnh đến 0°C trong Ar. Metansulphonyl clorua (7,8 mL, 100,27 mmol) được bổ sung từ từ vào phản ứng trong 10 phút. Phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NaHCO₃, và phần hữu cơ được tách ra. Phần hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được (2-clothiazol-4-yl)metyl metansulfonat (13,7 g, 90%, vật liệu thô), vật liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. *m/z* (esi) *M*⁺1 = 228,0.

Bước C: Dung dịch chứa DIPA (4 mL, 28,55 mmol) trong THF (12 mL) được làm lạnh đến -78°C trong Ar. *n*-BuLi (2M trong hexan) (13,2 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch LDA được làm lạnh lần nữa đến -78°C, và 1-*tert*-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (6,215 g, 24,16 mmol) trong THF (6 mL) được bổ sung từ từ vào đó. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở -78°C. Sau đó dung

dịch chứa (2-clothiazol-4-yl)metyl metansulfonat (5 g, 21,96 mmol) trong THF (12 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng nước muối (100 mL) và được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (5-15% EtOAc/hexan) để thu được 1-(*tert*-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-4-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (2,56 g, hiệu suất 30%) dưới dạng chất lỏng. m/z (esi) $M^+1 = 388,9$.

Bước D: Dung dịch chứa DIPA (4,7 mL, 33,43 mmol) trong THF (30 mL) được làm lạnh đến -78°C trong Ar, sau đó bổ sung *n*-BuLi (2M trong hexan) (16,1 mL) vào trong 25 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch LDA được bổ sung từ từ vào 1-(*tert*-butyl) 4-etyl 4-((2-clothiazol-4-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (5,0 g, 12,86 mmol) trong THF (40 mL) ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được ngừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (5-10% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 2-clo-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*] thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,95 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 343,4$.

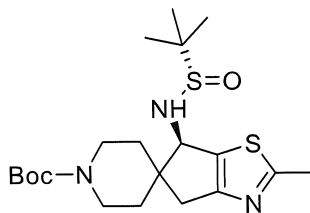
Bước E: Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-clo-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,46 mmol) trong dioxan (10 mL) được bổ sung K_2CO_3 (403 mg, 2,92 mmol) và đuổi khí bằng Ar trong 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (357 mg, 0,44 mmol) và trimethylboroxin (0,8 mL, 5,83 mmol). Hỗn hợp phản ứng đậy kín và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua phễu nung và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10-30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 2-metyl-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (330 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 323,1$.

Bước F: Titan (IV) etoxit (2,1 mL, 10,24 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 2-metyl-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (250

mg, 0,78 mmol) và được gia nhiệt ở 100°C trong 5 phút, sau đó bổ sung (*R*)-2-methylpropan-2-sulfinamit (282 mg, 2,33 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước muối (50 mL) và chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10-40% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (255 mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) $M^{+1} = 425,9$.

Bước G: Natri bohydrit (251 mg, 6,63 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (470 mg, 1,10 mmol) trong THF (10 mL) và metanol (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (5-95% ACN:nước) để thu được *tert*-butyl (*S*)-6-metyl-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (120 mg, hiệu suất 25%). *m/z* (esi) $M^{+1} = 428,2$.

Ví dụ hợp chất trung gian AK



tert-butyl (*R*)-6-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

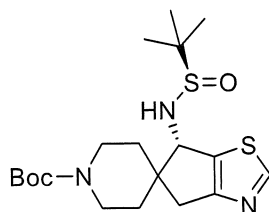
Bước A: K₂CO₃ (403 mg, 2,92 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-clo-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,46 mmol) trong dioxan (10 mL) và đuổi khí bằng Ar trong 5 phút, sau đó bổ sung Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (357 mg, 0,44 mmol) và trimethylboroxin (0,8 mL, 5,83 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc qua phễu nung và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (10-30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 2-methyl-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (330 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 323,1$.

Bước B: Titan (IV) etoxit (5,84 mL, 25,8 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 2-methyl-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (630 mg, 1,95 mmol) và được gia nhiệt ở 100°C trong 5 phút, sau đó bổ sung (*S*)-2-methylpropan-2-sulfinamit (711 mg, 5,86 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 6 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước muối. Chất rắn được lọc qua phễu nung và được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10-40% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*S,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (450 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 425,9$.

Bước C: Natri bohydrat (240 mg, 6,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*S,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (450 mg, 1,05 mmol) trong THF (9 mL) và metanol (4,5 mL) ở 0°C thành từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C, được ngừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (5-95% ACN:nước, 20 mM amoni bicacbonat, 16 mL/phút) để thu được *tert*-butyl (*R*)-6-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-metyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (46 mg, hiệu suất 10%). m/z (esi) $M^+1 = 428,2$.

Ví dụ hợp chất trung gian AL



tert-butyl (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat

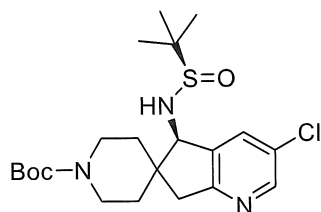
Bước A: Titan (IV) etoxit (13,1 mL, 57,76 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 2-clo-6-oxo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,5 g, 4,38 mmol) và được gia nhiệt ở 100°C trong 5 phút, sau đó bổ sung (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,59 g, 13,13 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước muối (500 mL). Chất rắn được lọc qua phễu nung và được rửa bằng EtOAc. Phần hữu cơ được tách ra, và phần nước được chiết bằng EtOAc. Các phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (5-15% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1050 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) $M^{+1} = 446,1$.

Bước B: Natri bohydrua (267 mg, 7,05 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-6-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,18 mmol) trong THF (10 mL) và metanol (5 mL) trong 1 giờ ở 0°C và được khuấy trong 1 giờ nữa ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (5-95% ACN:nước, 10 mM amoni bicacbonat, 16 mL/phút) để thu được *tert*-butyl (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (115 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) $M^{+1} = 446,2$.

Bước C: Trietylamin (0,2 mL, 1,43 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (320 mg, 0,71 mmol) trong metanol (40 mL) và đuổi khí bằng Ar trong 10 phút sau đó bổ sung Pd-C (10% tải lượng, 50% khối lượng) (640 mg), trong khi đuổi khí bằng Ar. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được đặt trong khí quyển hydro của áp suất bình cầu. Sau 18 giờ, phản ứng được lọc qua đệm Celite® và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng amin silic oxit (10-30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[*d*]thiazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxylat (185 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn. *m/z*

(esi) $M^+1 = 414,4$.

Ví dụ hợp chất trung gian AM



tert-butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-clo-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: H_2SO_4 (5,76 mL, 105,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-bromo-5-clopicolinic (5 g, 21,1 mmol) trong MeOH (50 mL) ở $0^\circ C$, và hỗn hợp được khuấy ở $90^\circ C$ trong 4 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến $25^\circ C$, và MeOH được bay hơi đến khô. Cặn thu được được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 2N và được chiết bằng EtOAc. Các lớp gom lại được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được methyl 3-bromo-5-clopicolinat (4,8 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 252,0$.

Bước B: Natri bohryua (4,37 g, 115,7 mmol) được bổ sung thành các phần nhỏ vào dung dịch được làm lạnh ($0^\circ C$) chứa methyl 3-bromo-5-clopicolinat (4,8 g, 19,3 mmol) trong metanol (70 mL) trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối, và MeOH được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và bay hơi để thu được (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metanol (3,72 g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất bán rắn. m/z (esi) $M^+1 = 224,0$.

Bước C: $MsCl$ (1,42 mL, 18,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở $-15^\circ C$ chứa (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metanol (3,72 g, 16,7 mmol) và trietylamin (4,66 mL, 33,4 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước và pha loãng bằng EtOAc, và lớp nước được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (15-20% EtOAc/hexan) để thu được (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)metyl metansulfonat (3,8 g, hiệu suất 76%) dưới dạng

chất bán rắn. m/z (esi) $M^+1 = 302,0$.

Bước D: *n*-BuLi (dung dịch 1,72 M trong THF/Hexan, 6,1 mL, 10,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở -70°C chứa DIPA (1,69 mL, 11,8 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp thu được được để ấm đến -40°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 4-ethyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,8 g, 6,9 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung vào LDA ở -70°C và được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch chứa (3-bromo-5-clopyridin-2-yl)methyl metansulfonat (2,52 g, 8,4 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước. Lớp có nước được tách và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30-40% EtOAc/hexan) để thu được 1-(*tert*-butyl) 4-ethyl 4-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)methyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (2,35 g, hiệu suất 73%) dưới dạng gom. m/z (esi) $M^+1 = 462,9$.

Bước E: NaOH (1,95 mg, 48,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1-(*tert*-butyl) 4-ethyl 4-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)methyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (4,5 g, 9,7 mmol) trong MeOH (50 mL) và nước (10 mL) ở 25°C và khuấy ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đến khô, và vật liệu thô được hòa tan bằng nước và rửa bằng Et_2O . Lớp nước được tách ra và được giữ ở độ pH bằng 7 đến 6 bằng dung dịch HCl 2N. Hợp chất được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 4-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)methyl)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (4,1 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 435,3$.

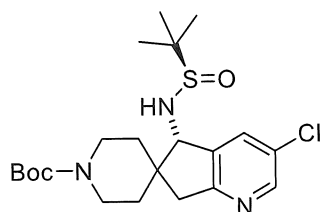
Bước F: NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 456 mg, 11,4 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch ở -15°C chứa axit 4-((3-bromo-5-clopyridin-2-yl)methyl)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (4,1 g, 9,5 mmol) trong THF (23 mL) trong khí quyển N_2 . Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ này, hỗn hợp được làm lạnh đến -60°C . *n*-BuLi (dung dịch 1,72M trong hexan, 7,66 mL, 13,2 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp, khuấy trong 30 phút, và sau đó nhiệt độ được tăng lên -20°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô

trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô. Vật liệu thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 3-clo-5-oxo-5,7-dihydrospiro[*xyclopenta*[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,1 g, hiệu suất 34%) dưới dạng chất bán rắn. m/z (esi) $M^+1 = 337,3$.

Bước G: Titan(IV) etoxit (4,11 mL, 19,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 3-clo-5-oxo-5,7-dihydrospiro[*xyclopenta*[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,1 g, 3,3 mmol) và được khuấy trong 5 phút ở 95°C. (*R*)-(+)-2-Metylpropan-2-sulfinamit (1,18 g, 9,8 mmol) được bổ sung vào và khuấy ở 95°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được để nguội ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Hỗn hợp thu được được khuấy mạnh trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc bằng đệm Celite®. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô. Vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3-clo-5,7-dihydrospiro[*xyclopenta*[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (911 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất bán rắn. m/z (esi) $M^+1 = 440,2$.

Bước H: Natri bohydrua (391 mg, 10,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-5-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-3-clo-5,7-dihydrospiro[*xyclopenta*[*b*]-pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (910 mg, 2,1 mmol) trong MeOH (28,0 mL) ở 0°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung từ từ vào để làm chấm dứt lượng dư natri bohydrua và MeOH được bay hơi. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ được tách ra. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô. Vật liệu thô này được tinh chế bằng cách tinh chế HPLC điều chế pha thường (Chiralpak IG (21,0 x 250 mm), 5μ, hexan/etanol: 85/15) để thu được *tert*-butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-clo-5,7-dihydrospiro[*xyclopenta*[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (580 mg, hiệu suất 50%) (m/z (esi) $M^+1 = 442,1$) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ hợp chất trung gian AN



tert-butyl (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-chloro-5,7-

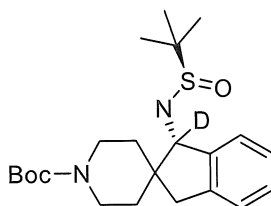
dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl

(*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-chloro-5,7-

dihydrospiro[xyclopenta[*b*]-pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AM, tách vật liệu trong Bước G và được tinh chế bằng cách tinh chế HPLC điều chế pha thường (Chiralpak IG (21,0 x 250 mm), 5 μ , hexan/etanol: 85/15) để thu được vật liệu thô dưới dạng chất rắn dính (117 mg, hiệu suất 11%, *m/z* (esi) $M^+1 = 442,2$).

Ví dụ hợp chất trung gian AO



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-

piperidin]-1'-carboxylat-1-d

Bước A: NaH (60% trong dầu khoáng) (2,72 g, 68,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (3,0 g, 22,69 mmol) trong DMF (60 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 5°C. *N*-Benzyl-2-chloro-*N*-(2-chloetyl)etan-1-amin hydroclorua (5,76 g, 24,96 mmol) được bổ sung từng phần vào, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước muối, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng lượng dư nước, sau đó bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (35-40% EtOAc/hexan) để thu được 1'-benzylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2,7 g, hiệu suất 41%) dưới dạng dầu. *m/z* (esi) $M^+1 = 292,5$.

Bước B: 1-Chloetyl cloformat (3,07 mL, 28,44 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzylspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2,76 g, 9,48

mmol) trong DCE (45 mL), và hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ. DCE được bay hơi đến khô, và metanol được bổ sung vào (45 mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ nữa. Phản ứng được bay hơi đến khô để thu được spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,91 g, vật liệu thô) dưới dạng chất bán rắn. m/z (esi) $M^+1 = 202,3$.

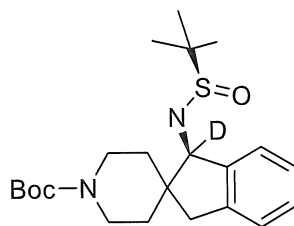
Bước C: Triethylamin (5,28 mL, 37,95 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa spiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,91 g, 9,49 mmol) trong DCM (45 mL), sau đó là boc-anhydrit (3,27 mL, 14,23 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (15-17% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,47 g, hiệu suất 2 bước là 52%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = \text{LCMS: } 302,1$.

Bước D: Titan(IV) etoxit (2,29 mL, 10,93 mmol) và (*R*)-(+)-2-metyl-2-propansulfonamid (662,40 mg, 5,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (823 mg, 2,73 mmol) trong THF (5 mL), và phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô để thu được vật liệu thô. Vật liệu thô này được trộn với mẻ khác hoặc *tert*-butyl 1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (200 mg) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (20-25% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (545 mg, hiệu suất 42%). m/z (esi) $M^+1 = 405,0$.

Bước E: NaBD₄ (46,62 mg, 1,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-6-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (300 mg, 0,74 mmol) trong THF (12 mL) ở -50°C, và nhiệt độ được để tăng lên nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Vật liệu thô được tinh chế bằng SFC [Chiralpak IG (250x21 mm) 5μ, 25 g/phút. Pha động: 60% CO₂ + 40% metanol. ABPR: 100 bar. Thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat-1-d (152 mg, hiệu suất 51%). m/z

(esi) $M^+1 = 408,4$.

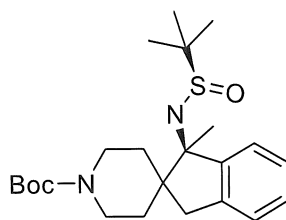
Ví dụ hợp chất trung gian AP



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat-1-d

tert-Butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat-1-d được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AO, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước D (34 mg, hiệu suất 11%) m/z (esi) $M^+1 = 408,4$.

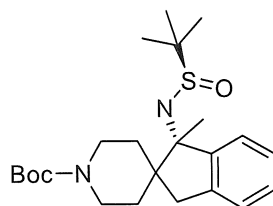
Ví dụ hợp chất trung gian AQ



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

MeMgBr (3M trong ete) (0,4 mL, 1,23 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (100 mg, 0,247 mmol) trong THF (0,5 mL) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được trộn với mẻ khác của *tert*-butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (120 mg) và được tinh chế bằng cách tinh chế HPLC điều chế pha thường (Chiralpak IG (21,0 x 250 mm), 5μ, hexan/EtOH/*i*PrNH₂ 80/20/0,1, 1,0 mL/phút)). Thu gom đỉnh rửa giải thứ hai thu được chất rắn dính (76 mg, hiệu suất 33%). m/z (esi) $M^+1 = 421,4$.

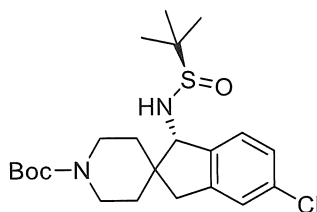
Ví dụ hợp chất trung gian AR



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-1-metyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AQ, thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất. m/z (esi) $M^+1 = 421,4$.

Ví dụ hợp chất trung gian AS



tert-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 500 mg, 12,05 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (1 g, 6,02 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C và khuấy trong 30 phút. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua (1,5 g, 6,63 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô đến khô, và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được 1'-benzyl-5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (300 mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 325,8$.

Bước B: Cloetyl cloformat (270 mg, 1,84 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (300 mg, 0,92 mmol) trong DCE (10 mL) ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô. Vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (10 mL) và khuấy lại lần nữa trong 75°C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-clospiro[inden-2,4'-

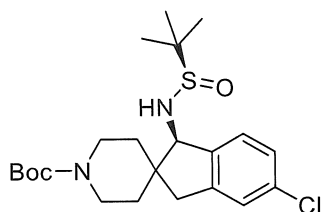
piperidin]-1(3*H*)-on dưới dạng chất rắn dính (250 mg), chất rắn này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 236,1$.

Bước C: Triethylamin (0,3 mL, 2,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (250 mg, 1,06 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Boc anhydrit (0,5 mL, 2,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch này ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 5-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (130 mg, hiệu suất 30%, 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 335,3$.

Bước D: *tert*-Butyl 5-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (700 mg, 2,09 mmol) và (*R*)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamit (760,0 mg, 6,26 mmol) được bổ sung vào titan(IV) etoxit nóng (100°C) (1,43 g, 6,26 mmol) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc và nước muối. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, và chất rắn kết tủa được lọc ra. Phần chất lỏng được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (1% MeOH/DCM) để thu được *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (600 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 439,2$.

Bước E: Natri bohýdrua (217 mg, 5,70 mmol) được bổ sung vào dung dịch lạnh băng chứa *tert*-butyl (*R,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,14 mmol) trong MeOH (15 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (195 mg, hiệu suất 39%) (m/z (esi) $M^+1 = 439,2$) dưới dạng chất rắn.

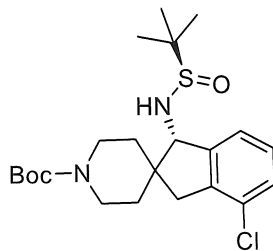
Ví dụ hợp chất trung gian AT



tert-butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4' piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AS, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước E dưới dạng chất rắn (255 mg, hiệu suất 23%) (*m/z* (esi) $M^+1 = 441,4$).

Ví dụ hợp chất trung gian AU



tert-butyl-(*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

Bước A: NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 2,16 g, 90,0 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa 4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (5,0 g, 30,0 mmol) trong DMF (10 mL) trong điều kiện lạnh băng và khuấy trong 30 phút. *N*-Benzyl-2-chloro-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin hydroclorua được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước, và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước lạnh và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và lọc. Lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10% EtOAc/hexan) để thu được 1'-benzyl-4-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2,9 g, hiệu suất 30%) dưới dạng gồm. *m/z* (esi) $M^+1 = 326,0$.

Bước B: Cloetyl cloformat (2,78 mL, 25,84 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-4-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2,8 g, 8,61 mmol) trong DCE (10 mL), và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi

được bay hơi đến khô, và hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong MeOH (5 mL) và được gia nhiệt tiếp ở 80°C trong 1 giờ. Phản ứng được bay hơi đến khô để thu được hỗn hợp phản ứng thô 4-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on hydroclorua (3,2 g, vật liệu thô), vật liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 235,7$.

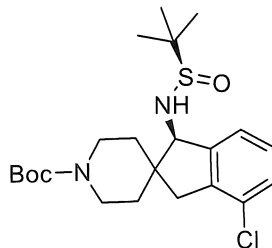
Bước C: Vật liệu thô 4-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on hydroclorua (3,2 g, 11,76 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) ở điều kiện lạnh băng, và triethylamin (6,68 mL, 47,83 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Boc anhydrit (2,63 mL, 11,47 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được vật liệu thô, vật liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (5% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl 4-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,6 g, hiệu suất 50%, 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 336,2$.

Bước D: *R*-(+)-2-Metylpropan-2-sulfnamit (705 mg, 5,82 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,5g, 4,47 mmol) vào titan(IV) etoxit nóng (100°C) (4,0 mL, 19,08 mmol), và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy với EtOAc (15 mL) và H_2O (15 mL) trong 20 phút và lọc qua đệm Celite®. Lớp hữu cơ được tách ra, và phần nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (20% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (*S,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (870 mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 438,8$.

Bước E: Natri bohýdrua (368 mg, 9,7 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (*S,E*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (850 mg, 1,94 mmol) trong MeOH (5 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được bay hơi đến khô, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và

cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế bất đối (Chiralpak IC 4,6 x 250 mm, 5 μ , DCM/EtOH/*i*PrNH₂ 50/50/0,1, 1,0 mL/phút) để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat, (231 mg, hiệu suất 27%; *m/z* (esi) $M^+1 = 441,2$) dưới dạng chất rắn dính.

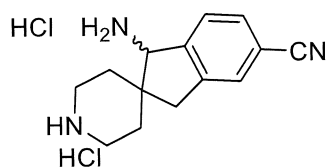
Ví dụ hợp chất trung gian AV



tert-butyl-(*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat

tert-Butyl-(*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat được điều chế theo ví dụ hợp chất trung gian AU, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước E dưới dạng chất rắn dính (295 mg, hiệu suất 34%) (*m/z* (esi) $M^+1=441,2$).

Ví dụ hợp chất trung gian AW



1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-cacbonitril dihydroclorua

Bước A: NaH (60% khối lượng trong parafin) (3,61 g, 90,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-clo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (5,0 g, 30,12 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin (8,89 g, 33,13 mmol) được bổ sung từng phần vào ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá và chiết bằng etyl axetat. Phần hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, cô và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (25% EtOAc-hexan) để thu được 1'-benzyl-5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2 g, hiệu suất 20%) dưới dạng chất lỏng. *m/z* (esi) $M^+1 = 325,9$.

Bước B: 1-Cloethyl cloformat (3,49 g, 24,61 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-benzyl-5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (2,0 g, 6,15 mmol) trong DCE (20 mL) ở 0°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và vật liệu thô được hòa tan trong MeOH (20 mL) và khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được 5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on hydroclorua (1,45 g, crude) dưới dạng chất lỏng dính như gôm, chất lỏng này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 236,1$.

Bước C: Triethylamin (3,43 mL, 24,68 mmol) và boc anhydrit (2,12 mL, 9,25 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-clospiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on hydroclorua (1,45 g, 6,17 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc-hexan) để thu được *tert*-butyl 5-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (400 mg, hiệu suất 19%, 2 bước) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 336,3$.

Bước D: $Zn(CN)_2$ (982,0 mg, 8,35 mmol) và bột kẽm (55,0 mg, 0,83 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 5-clo-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,4 g, 4,14 mmol) trong DMF (10 mL) và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đuổi khí bằng argon, sau đó trixiophos (383,0 mg, 0,41 mmol), sau đó là $Pd(OAc)_2$ (232,0 mg, 0,41 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Phần hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô, và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc-hexan) để thu được *tert*-butyl 5-xyano-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (250 mg, hiệu suất 18%) dưới dạng chất rắn dính. m/z (esi) $M^+1 = 326,3$.

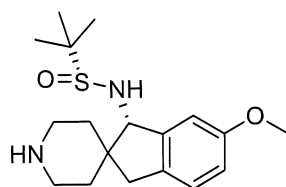
Bước E: (*R*)-2-Metylpropan-2-sulfinamit (204,5 mg, 1,68 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 5-xyano-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (500 mg, 1,53 mmol) trong titan (IV) etoxit (1,62 mL, 7,66 mmol) và khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc và nước muối và khuấy trong 15 phút. Chất rắn kết tủa được lọc ra. Lọc hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được *tert*-butyl 1-(((*R*)-*tert*-

butylsulfinyl)amino)-5-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (600 mg, vật liệu thô) dưới dạng chất lỏng dính như gôm, chất lỏng này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (esi) $M^+1 = 430,3$.

Bước F: NaBH_4 (105,8 mg, 2,79 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (600,0 mg, 1,39 mmol) trong MeOH (10 mL) ở -10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (40% EtOAc-hexan) để thu được *tert*-butyl 1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (430 mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 432,1$.

Bước G: HCl 4M trong dioxan (3 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-xyano-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (430,0 mg, 0,99 mmol) trong MeOH (3 mL) ở 0°C và khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và sản phẩm thô được chuẩn độ bằng diethyl ete để thu được 3-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-6-carbonitril dihydroclorua (250 mg, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 228,4$.

Ví dụ hợp chất trung gian AX



(*R*)-*N*-((*S*)-5-methoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamid 2,2,2-trifloaxetat

Bước A: Natri hydrua, thể phân tán 60% trong dầu khoáng (0,74 g, 18 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 6-methoxy-1-indanon (1g, 6,2 mmol) trong DMF (6,9 mL, 6,2 mmol) trong argon. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. *N*-Benzyl-2-clo-*N*-(2-cloetyl)etan-1-amin (1,6 g, 6,8 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được tiếp tục khuấy qua đêm. Phản ứng được rót vào nước và được phân đoạn bằng EtOAc. Các thành phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký silicagel (0%-10% DCM:MeOH (2% NH₄OH)) để thu được 1'-benzyl-6-metoxyspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,6 g, 5 mmol, hiệu suất 81%). m/z (esi) $M^{+1} = 322,2$.

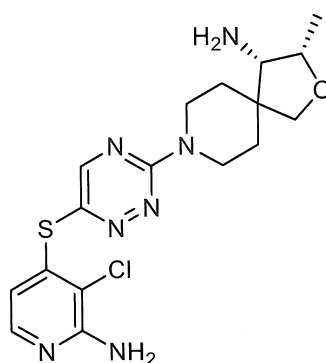
Bước B: Dung dịch chứa 1'-benzyl-6-metoxyspiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-on (1,6 g, 5 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (1,2 g, 5,5 mmol) trong EtOH (25 mL, 5 mmol) và THF (25 mL, 5 mmol) được làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Paladi (Loại Degussa, 10% khối lượng, 50% H₂O) (1,3 g, 1,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và được đẩy nắp ngay lập tức và được làm sạch bằng N₂ trong 5 phút. Sau đó dung dịch này được khuấy trong áp suất 1 atm H₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH và lọc qua Celite® đã nhồi. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được *tert*-butyl 6-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat thô (1,12 g, 3,38 mmol, hiệu suất 68%). m/z (esi) $M^{+1} = 232,2$.

Bước C: (*R*)-(+)-2-Metyl-2-propansulfinamit (1,2 g, 10,14 mmol) và tetraetoxytitan (5,4 g, 23,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 6-metoxy-1-oxo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,12 g, 3,34 mmol) trong THF (16,9 mL, 3,34 mmol), và phản ứng được khuấy qua đêm ở 90°C. EtOAc được bổ sung vào sau đó là nước. Các chất rắn được lọc ra, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha thường (0%-100% hexan:EtOAc) để thu được *tert*-butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,79 g, 1,83 mmol, hiệu suất 54%). m/z (esi) $M^{+1} = 435,2$.

Bước D: *tert*-Butyl (*R,Z*)-1-((*tert*-butylsulfinyl)imino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,79 g, 1,83 mmol) được cho vào THF (15 mL) và làm lạnh đến 0°C. NaBH₄ (0,1 g, 2,74 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 X 25 mL). Các phần chiết được gom lại và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel (0-5% MeOH trong DCM với 2% NH₄OH). Đỉnh rửa giải thứ nhất được thu gom để thu được *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-metoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,343 g, 0,79 mmol, hiệu suất 43%). m/z (esi) $M^{+1} = 437,3$.

Bước E: TFA (303 μ L, 3,93) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-6-metoxi-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (343 mg, 0,79 mmol) trong DCM (1,57 mL, 0,79 mmol), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và xử lý tiếp dưới dạng (*R*)-*N*-((*S*)-5-metoxi-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit 2,2,2-trifloaxetat thô (354 mg, 0,79 mmol, hiệu suất 100%). m/z (esi) $M^+1 = 337,2$.

Ví dụ 1



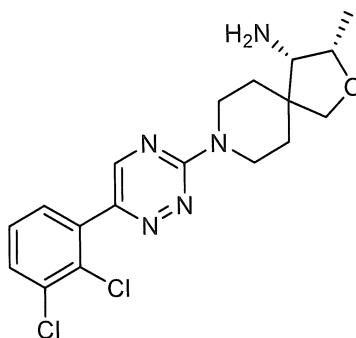
(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Bước A: (3*S*,4*S*)-3-Metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin dihydroclorua (320 mg, 1,3 mmol) được pha loãng bằng dioxan (6 mL), sau đó bổ sung DIEA (815 μ L, 4,67 mmol) và 3,6-diclo-1,2,4-triazin (200 mg, 1,33 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được để nguội và pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM/IPA. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (290 mg, 1,02 mmol, hiệu suất 76,6%).

(3*S*,4*S*)-8-(6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (30 mg, 0,11 mmol) và 2-amino-3-clopyridin-4-thiol (20 mg, 0,13 mmol) được pha loãng bằng dioxan, sau đó bổ sung DIEA (55 μ L, 0,32 mmol). Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ và gia nhiệt đến 100°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Vật liệu này được chiết thêm hai lần

nửa bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/DCM (1% NH_4OH). Vật liệu này được tinh chế lại lần nữa trên C-18 silicagel rửa giải bằng 5-95% ACN/nước (0,1% TFA). Các phân đoạn tinh khiết được pha loãng bằng DCM/IPA và natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được phân tách, và các chất hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (6 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 14%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 6,12 (d, 1H, 5,5 Hz) 4,9 (br, 2H), 4,18-4,40 (m, 3H), 3,84 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,02 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 1,4-1,95 (m, 6H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 408,2$.

Ví dụ 2



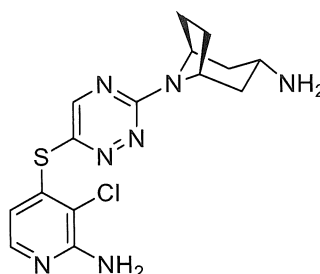
(3*S*,4*S*)-8-(6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Bước A: (3*S*,4*S*)-3-Metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin dihydroclorua (320 mg, 1,3 mmol) được pha loãng bằng dioxan (6 mL), sau đó bổ sung DIEA (815 μL , 4,67 mmol) và 3,6-diclo-1,2,4-triazin (200 mg, 1,3 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được để nguội và pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (290 mg, 1,0 mmol, hiệu suất 76,6%).

Bước B: (3*S*,4*S*)-8-(6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (30 mg, 0,11 mmol), axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (30 mg, 0,16 mmol) và Tetrakis (3,7 mg, 0,0032 mmol) được pha loãng bằng dioxan (1,0 mL),

sau đó bổ sung Na_2CO_3 (132 μL , 0,26 mmol). Phản ứng được làm sạch bằng argon, đầy kín và gia nhiệt đến 95°C trong 4 giờ. Phản ứng được để nguội, pha loãng bằng ethyl axetat và nước. Các lớp được phân tách, và ethyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-(2,3-diclophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (10 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 24%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J = 7,83, 1,57$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 7,83, 1,57$ Hz), 7,33 (t, 1H), 4,18-4,40 (m, 3H), 3,84 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,05 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 1,4-1,95 (m, 6H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 394,1$.

Ví dụ 3



(1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

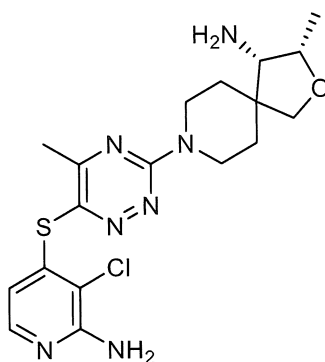
Bước A: *tert*-Butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbammat (226 mg, 1,00 mmol) được pha loãng bằng dioxan (5 mL), sau đó bổ sung DIEA (611 μL , 3,50 mmol) và 3,6-diclo-1,2,4-triazin (150 mg, 1,00 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được để nguội, pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10-50% ethyl axetat/hexan để thu được *tert*-butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbammat (235 mg, 0,692 mmol, hiệu suất 69,1%).

Bước B: *tert*-Butyl ((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbammat (30 mg, 0,088 mmol) và 2-amino-3-clopyridin-4-thiol (14 mg, 0,088 mmol) được pha loãng bằng dioxan, sau đó bổ sung DIEA (46 μL , 0,26 mmol) vào đó. Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ và gia nhiệt đến 90°C . Sau khi khuấy trong 4 giờ, phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri

cacbonat. Vật liệu này được chiết thêm hai lần nữa bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được *tert*-butyl ((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamát (25 mg, 0,054 mmol, hiệu suất 61%).

Bước C: *tert*-Butyl ((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamát (25 mg, 0,054 mmol) được pha loãng bằng DCM (1 mL), sau đó bổ sung TFA (1 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, phản ứng được cô. Vật liệu này được tinh chế trên C-18 silicagel rửa giải bằng 5-95% ACN/nước (0,1% TFA). Các phân đoạn tinh khiết được pha loãng bằng DCM/IPA và natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được phân tách, và các chất hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế lại lần nữa trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (1*R*,3*S*,5*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin (3 mg, 0,0082 mmol, hiệu suất 15%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 5,48$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 5,48$ Hz), 5,10 (br, 1H), 4,92 (br, 2H), 4,74 (br, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,2-2,2 (m, 10H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 364,1$.

Ví dụ 4



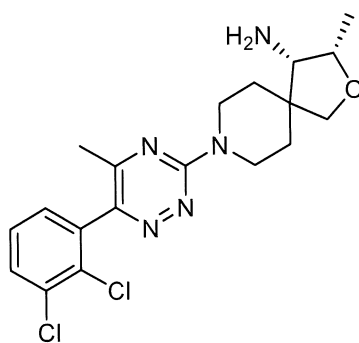
(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Bước A: (3*S*,4*S*)-3-Metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin dihydroclorua (175 mg, 0,720 mmol) được pha loãng bằng dioxan (4 mL), sau đó bổ sung DIEA (377 μL , 2,16 mmol) và 3,6-diclo-5-metyl-1,2,4-triazin (118 mg, 0,720 mmol). Phản ứng được làm sạch bằng nitơ, đẩy kín và gia nhiệt đến 120°C. Sau khi khuấy trong 12 giờ,

phản ứng được để nguội, pha loãng bằng DCM (25% IPA) và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết thêm hai lần nữa bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (125 mg, 0,420 mmol, hiệu suất 58,3%).

Bước B: (3*S*,4*S*)-8-(6-Clo-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (23 mg, 0,077 mmol) và 2-amino-3-clopyridin-4-thiol (15 mg, 0,093 mmol) được pha loãng bằng dioxan, sau đó bổ sung DIEA (40 μL , 0,23 mmol). Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ và gia nhiệt đến 100°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và các chất hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (2,5 mg, 0,0059 mmol, hiệu suất 7,7%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 4,1-4,3 (m, 3H), 3,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,70 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,6 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,22 (s, 3H), 1,55-1,91 (m, 6H), 1,2 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 422,2$.

Ví dụ 5



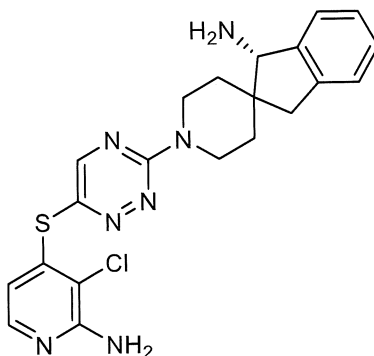
(3*S*,4*S*)-8-(6-(2,3-diclophenyl)-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Bước A: (3*S*,4*S*)-3-Metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin dihydroclorua (175 mg, 0,720 mmol) được pha loãng bằng dioxan (4 mL), sau đó bổ sung DIEA (377 μL , 2,16 mmol) và 3,6-diclo-5-metyl-1,2,4-triazin (118 mg, 0,720 mmol). Phản ứng

được làm sạch bằng nitơ, đậy kín và gia nhiệt đến 120°C. Sau khi khuấy trong 12 giờ, phản ứng được để nguội và pha loãng bằng DCM (25% IPA) và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết thêm hai lần nữa bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (125 mg, 0,420 mmol, hiệu suất 58,3%).

Bước B: (3*S*,4*S*)-8-(6-Clo-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (100 mg, 0,336 mmol), axit (2,3-diclophenyl)boronic (96,1 mg, 0,504 mmol) và Tetrakis (11,6 mg, 0,0101 mmol) được pha loãng bằng dioxan (1,5 mL), sau đó bổ sung Na₂CO₃ (420 µL, 0,840 mmol). Phản ứng được làm sạch bằng argon, đậy kín và gia nhiệt đến 130°C trong 4 giờ. Phản ứng được để nguội và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được phân tách, và lớp etyl axetat được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/DCM (1% NH₄OH) để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-(2,3-diclophenyl)-5-metyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (32 mg, 0,0784 mmol, hiệu suất 23,3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 3,73 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,22 (s, 3H), 1,55-1,91 (m, 6H), 1,25 (d, 3H, J = 6,65 Hz); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 408,1.

Ví dụ 6



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

Bước A: (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-Dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-

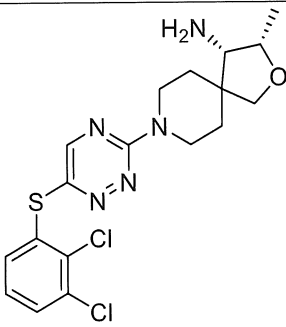
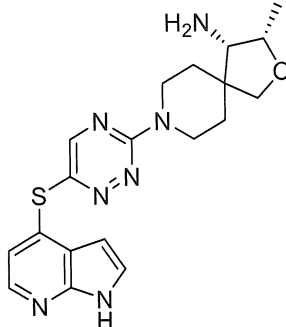
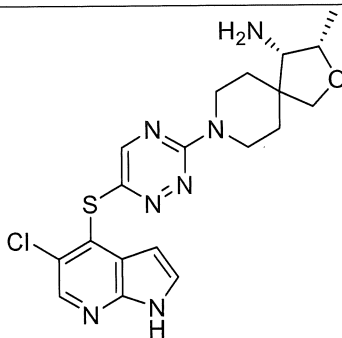
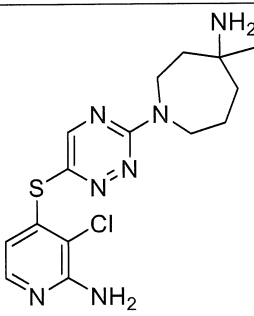
metylpropan-2-sulfinamit (163 mg, 0,53 mmol) được pha loãng bằng dioxan (2 mL), sau đó bổ sung DIEA (326 μ L, 1,9 mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút, 3,6-diclo-1,2,4-triazin (80 mg, 0,53 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được để nguội và pha loãng bằng DCM/IPA và 10% natri cacbonat. Các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM/IPA. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 1-10% metanol/DCM (1% NH_4OH) để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (25 mg, 0,060 mmol, hiệu suất 11%).

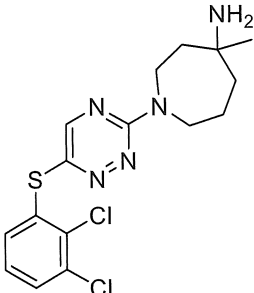
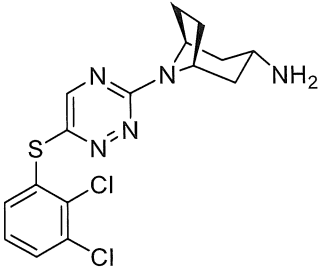
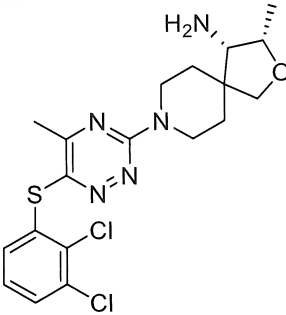
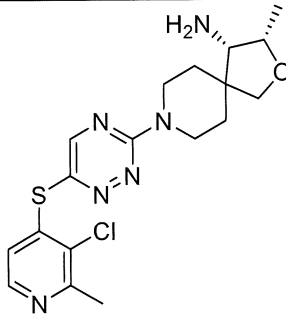
Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (55 mg, 0,13 mmol) và natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (48 mg, 0,26 mmol) được pha loãng bằng NMP (437 μ L, 0,13 mmol), sau đó bổ sung DIEA (46 μ L, 0,26 mmol). Phản ứng được làm sạch bằng argon, đậy kín và gia nhiệt đến 110°C. Sau khi khuấy trong 12 giờ, phản ứng được để nguội và pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 100% etyl axetat để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (55 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 77%).

Bước C: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (20 mg, 0,037 mmol) được pha loãng bằng dioxan (1 mL), sau đó bổ sung HCl (92 μ L, 0,37 mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, phản ứng được pha loãng bằng DCM và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Sau khi khuấy hỗn hợp trong 10 phút, các lớp được phân tách, và lớp DCM được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 20% metanol/etyl axetat để thu được (*S*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (15 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,2-7,35 (m, 4H), 6,15 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,92 (br, 2H), 4,78 (br, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 2,78 (d, 1H, $J = 15,6$), 1,3-1,91 (m, 7H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 440,1$.

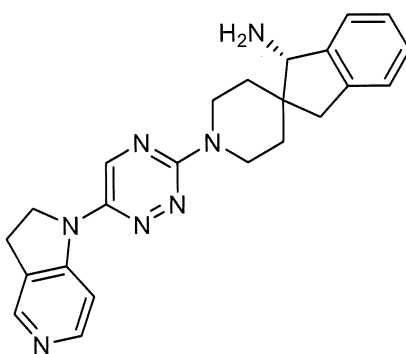
Các hợp chất sau đây trong bảng 3 được điều chế theo các quy trình nêu trên đây bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian thích hợp.

Bảng 3

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất	Điều chế	MS
7		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 1	426,1
8		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 1	398,2
9		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((5-clo-1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 1	432,1
10		1-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-metylazepan-4-amin	Ví dụ 1	366,1

11		1-((6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-methylazepan-4-amin	Ví dụ 1	384,1
12		(1R,3S,5S)-8-((6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	Ví dụ 3	382,1
13		(3S,4S)-8-((6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-methyl-1,2,4-triazin-3-yl)-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 4	440,1
14		(3S,4S)-8-((6-((3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 1	402,1

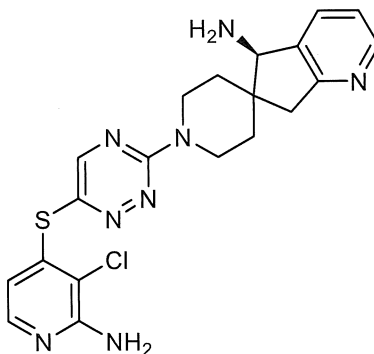
Ví dụ 15



(*S*)-1'-(6-(2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Trong lọ nhỏ có nắp Teflon, Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol), xantphos (16 mg, 0,028 mmol), xesi cacbonat (113 mg, 0,35 mmol), 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (22 mg, 0,18 mmol) và (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (50 mg, 0,14 mmol) được trộn với dioxan (3 mL). Lọ được hút chân không và được nạp đầy lại bằng Ar ba lần. Sau đó lọ được gia nhiệt đến 90°C trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (5 mL), và hỗn hợp được lọc qua đệm Celite®. Dịch lọc được bay hơi, và phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng 12 g cột silicagel (hỗn hợp MeOH/DCM 2-20%) để thu được (*S*)-1'-(6-(2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (9 mg, 0,023 mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 360,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,23 (s, 3 H), 4,62 – 4,49 (m, 2 H), 4,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,39 – 3,24 (m, 4 H), 3,13 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 2,76 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 1,87 (td, *J* = 12,5, 4,3 Hz, 1 H), 1,81 – 1,71 (m, 1 H), 1,48 – 1,33 (m, 3 H).

Ví dụ 16



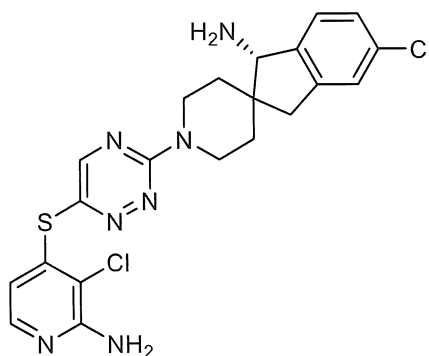
(*R*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin trihydroclorua

Bước A: *tert*-Butyl (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,193 g, 0,474 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL), và sau đó axit 2,2,2-trifloaxetic (0,270 g, 2,37 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được bay hơi, và muối TFA còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: (*R*)-*N*-((*R*)-5,7-Dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,07 g, 0,23 mmol) dưới dạng muối TFA được hòa tan trong dioxan (4 mL), và TEA (0,16 mL, 1,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. 3,6-Diclo-1,2,4-triazin (0,032 g, 0,22 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (0,050 g, 0,27 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, làm ngừng bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 X 15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô và làm bay hơi để tạo ra phần cặn. Phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột 24 g silicagel (hỗn hợp MeOH/DCM 2-20%) tạo ra (*R*)-*N*-((*R*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,081 g, 0,15 mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 545,2$.

Bước C: (*R*)-*N*-((*R*)-1'-(6-((2-Amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,081 g, 0,15 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL), và HCl trong dioxan (4M) (0,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó ete (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sản phẩm được lọc và rửa bằng ete ba lần để thu được (*R*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin trihydroclorua (0,057 g, 0,13 mmol, hiệu suất 87%). *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 441,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 – 8,52 (m, 2 H), 8,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 7,44 – 7,38 (m, 1 H), 6,20 (d, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 1 H), 3,15 (d, $J = 17,1$ Hz, 2 H), 1,86 (d, $J = 11,8$ Hz, 2 H), 1,62 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H).

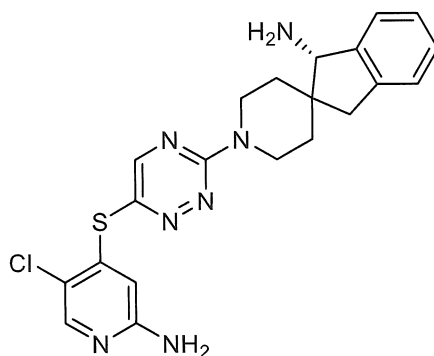
Ví dụ 17



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

tert-Butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,100 g, 0,227 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL), và HCl 4M trong dioxan (1 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và Et₂O (10 mL) được bổ sung vào. Chất rắn được tạo ra được lọc và làm khô. (*S*)-5-Clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin dihydroclorua (30 mg, 0,097 mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (3 mL), và triethylamin (29 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (23 mg, 0,097 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 1 giờ. Natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (18 mg, 0,097 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, làm ngừng bằng nước (10 mL), và hỗn hợp được chiết bằng hỗn hợp DCM/IPA (3 X 10 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (1 X 10 mL), làm khô và bay hơi để thu được cặn. Phần cặn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột 12 g silicagel (hỗn hợp MeOH/DCM 2-20%) (*S*)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (15 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 33%). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 475,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 3,35 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,12 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 2,75 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 1,87 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 1,76 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 1,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 1,39 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H).

Ví dụ 18

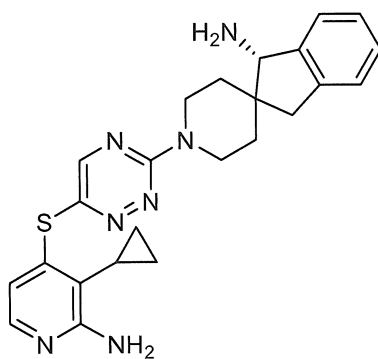


(*S*)-1'-((6-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,10 g, 0,24 mmol) và natri 2-amino-5-clopyridin-4-thiolat (0,088 g, 0,48 mmol) được bổ sung vào *N,N*-dimetylaxetamit (1,2 mL, 0,24 mmol). Trietylamin (0,13 mL, 0,96 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 96 giờ. Vật liệu thô được nạp vào cột 40g silicagel và được tách qua gradien 0-10% MeOH:DCM + NH₄OH để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,066 g, 0,12 mmol, 48%). *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 544,2$.

Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((2-Amino-5-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,028 g, 0,051 mmol) được bổ sung vào diclometan (0,51 mL, 0,051 mmol). Dung dịch axit clohydric (4,0M trong 1,4-dioxan) (0,10 mL, 0,404 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc chân không để thu được (*S*)-1'-((6-((2-amino-5-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,015 g, 0,034 mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,52 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,15 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,64 (br, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,14 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz), 2,68 (d, 1H, *J* = 14,9), 1,76 (m, 4H), 1,20 (m, 3H); *m/z* (esi/APCI) $M^{+1} = 440,2$.

Ví dụ 19



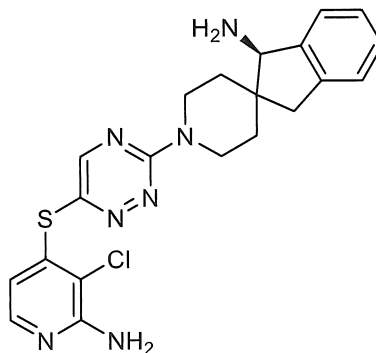
(*S*)-1'-((6-((2-amino-3-cyclopropylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: 4-Bromo-3-cyclopropylpyridin-2-amin (0,013 g, 0,061 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (0,0044 g, 0,0048 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten (0,0035 g, 0,0061 mmol), và *tert*-butyl (*S*)-1'-((6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbammat (0,025 g, 0,061 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,30 mL, 0,061 mmol). *N*-Etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,022 mL, 0,12 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Vật liệu thô được nạp vào cột 60g C-18 và được phân tách qua gradien 5 – 95% MeCN:H₂O + 0,1% TFA. Các phân đoạn được ngưng tụ, tái tạo huyền phù trong DCM, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và làm khô bằng Na₂SO₄. Dung dịch được lọc và ngưng tụ để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((2-amino-3-cyclopropylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamid (0,0089g, 0,016 mmol, 27%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 550,2.

Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((2-Amino-3-cyclopropylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamid (0,0080 g, 0,015 mmol) được bổ sung vào diclometan (0,10 mL, 0,015 mmol). Axit clohydric (4,0N trong dioxan) (0,018 mL, 0,073 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc chân không. Kết tủa được hòa tan trong MeOH và ngưng tụ, sau đó được tái tạo huyền phù trong DCM. Dung dịch được rửa bằng Na₂HCO₃ bão hòa sau đó bằng nước. Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và ngưng tụ để thu được (*S*)-1'-((6-((2-amino-3-cyclopropylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-

piperidin]-1-amin (0,0054 g, 0,011 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,46 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 7,18 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,75 (d, 2H, $J = 2,2$ Hz), 4,57 (br, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 1,20 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,58 (m, 2H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 446,2$.

Ví dụ 20



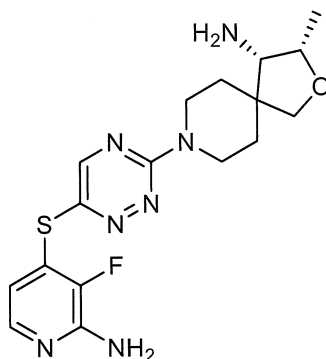
(*R*)-1'-1-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: *tert*-Butyl (1*R*)-1-(3,3-dimetyl-1-oxido-1,2-thiaziridin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (1,2 g, 3,2 mmol) được hòa tan trong diclometan (8,0 mL, 3,2 mmol). Dung dịch axit clohydric (4,0M trong 1,4-dioxan, 7,9 mL, 32 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc, và kết tủa được rửa bằng ete để thu được (*R*)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,82g, 3,0 mmol, 94%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 203,2$.

Bước B: (*R*)-1,3-Dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,494 g, 2,44 mmol) và 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (.58 g, 2,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (9,8 mL, 2,4 mmol). Trietylamin (1,0 mL, 7,3 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng dung dịch DCM:IPA 3:1 (25 mL) và rửa bằng dung dịch NaCO_3 2M (15 mL). Các lớp hữu cơ được tách ra khỏi lớp nước. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Vật liệu thô được làm khô bằng Na_2SO_4 và ngưng tụ để thu được (*R*)-1'-1-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 362,2$.

Bước C: (*R*)-1'-(6-Bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,88 g, 2,4 mmol) được bổ sung vào *N,N*-dimetylaxetamit (9,8 mL, 2,4 mmol). Natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (0,450 g, 2,4 mmol) được bổ sung vào, sau đó là triethylamin hydroclorua (0,34 g, 2,5 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng IPA:DCM 3:1. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ 2M và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Các chất hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na₂SO₄ và ngưng tụ. Vật liệu thô được nạp vào cột 80g silicagel và rửa giải bằng 0-10% MeOH:EtOAc để thu được (*R*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,14 g, 0,33 mmol, hiệu suất 13,5%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,48 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J=6,2 Hz), 7,18 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,93 (d, 1H, J=5,3 Hz), 4,54 (br, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,13 (d, 1H, J=15,6 Hz), 2,67 (d, 1H, J=15,6), 1,85 (m, 5H), 1,59 (d, 1H, J=13,2 Hz), 1,20 (m, 3H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 440,1.

Ví dụ 21

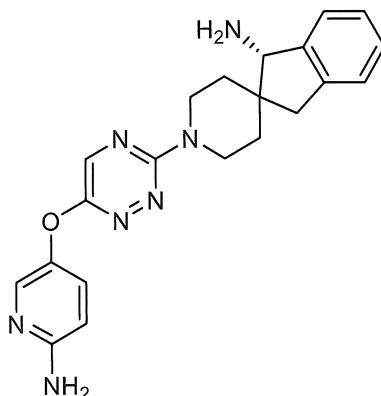


(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

(3*S*,4*S*)-8-(6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (0,026 g, 0,090 mmol) và metyl 3-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)propanoat (0,023 g, 0,099 mmol) được hòa tan trong *N,N*-dimetylaxetamit (0,50 mL, 0,10 mmol). Kali *tert*-butoxit (0,090 mL, 0,090 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng thô được nạp vào cột 40g silicagel và được phân tách qua gradien 0-8% MeOH:DCM + NH₄OH để thu được (3*S*,4*S*)-8-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-

azaspiro[4.5]decan-4-amin (0,0092 g, 0,024 mmol, hiệu suất 26,0%) dưới dạng chất rắn. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,23 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,64 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz), 2,88 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz), 1,96 (s, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 1,05 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 393,2$.

Ví dụ 22



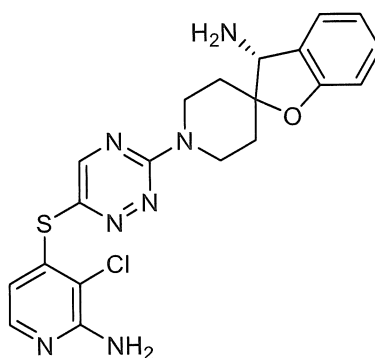
(*S*)-1'-((6-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamid

Bước A: (*S*)-*N*-((*S*)-1'-((6-Bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamid (0,10 g, 0,22 mmol), 2-amino-5-hydroxypyridin HCl (0,033 g, 0,23 mmol), và xesi cacbonat (0,22 g, 0,66 mmol) được hòa tan trong (metylsulfinyl)metan (2,0 mL, 0,22 mmol). Dung dịch thu được được khuấy tại 100°C qua đêm. Vật liệu thô được nạp vào cột 40g silicagel và được phân ly qua phương pháp đẳng dòng 10% MeOH:EtOAc + NH_4OH để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamid (0,015g, 0,030 mmol, hiệu suất 14%). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 494,2$.

Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-((6-Aminopyridin-3-yl)oxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamid (0,015 g, 0,030 mmol) được hòa tan trong diclometan (0,10 mL, 0,030 mmol). Axit clohydric (4,0N trong dioxan, 0,076 mL, 0,30 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc chân không để thu được kết tủa. Kết tủa này được rửa bằng MeOH vào bình lọc riêng. Vật liệu thô được nạp vào

cột 4g silicagel và được phân ly qua gradien đẳng dòng 10% MeOH:EtOAc + NH₄OH để thu được (*S*)-1'-((6-((6-aminopyridin-3-yl)oxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,0050 g, 0,013 mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17(m, 2H), 6,46 (d, 1H, J= 8,8 Hz), 5,87 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (d, 2H, J=16,0 Hz), 2,65 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,21 (s, 1H), 1,15 (m, 2H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 390,2.

Ví dụ 23



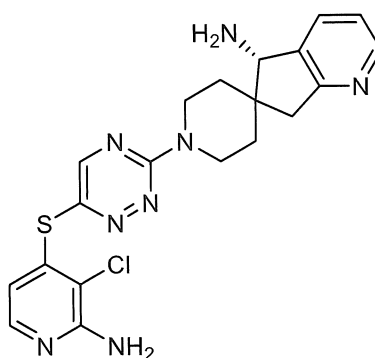
(*R*)-1'-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3*H*-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin

Bước A: (*R*)-*N*-((*R*)-1'-((6-Clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3*H*-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,037 g, 0,088 mmol) và natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (0,034 g, 0,18 mmol) được pha loãng trong *N,N*-dimetylaxetamit (0,44 mL, 0,088 mmol). Trietylamin (0,049 mL, 0,35 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 100°C. Vật liệu thô được nạp vào cột 40g silicagel và được phân tách qua gradien 0-10% MeOH:EtOAc để thu được (*R*)-*N*-((*R*)-1'-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3*H*-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit. *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 546,1.

Bước B: (*R*)-*N*-((*R*)-1'-((2-Amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3*H*-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,039 g, 0,071 mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (0,71 mL, 0,071 mmol). Axit clohydric (4,0M trong 1,4-dioxan, 0,14 mL, 0,57 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch Na₂SO₄ bão hòa (2,0 mL) cho đến khi dung dịch có độ pH bằng 9 và được chiết bằng

EtOAc. Hỗn hợp phản ứng thô được nạp vào cột 24g silicagel và được phân ly qua gradien 0-10% MeOH:EtOAc + NH₄OH để thu được (*R*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3*H*-spiro[benzofuran-2,4'-piperidin]-3-amin (0,0077 g, 0,017 mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J=4,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J= 7,3 Hz), 7,23 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,14 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,80 (br, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,26 (m, 3H); *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 442,1.

Ví dụ 24



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

Bước A: *tert*-Butyl (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-carboxylat (0,20 g, 0,49 mmol) được bổ sung vào diclometan (2,5 mL, 0,49 mmol). Axit trifloaxetic (0,38 mL, 4,9 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được ngưng tụ để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,15 g, 0,49 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn dạng thủy tinh. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 308,2.

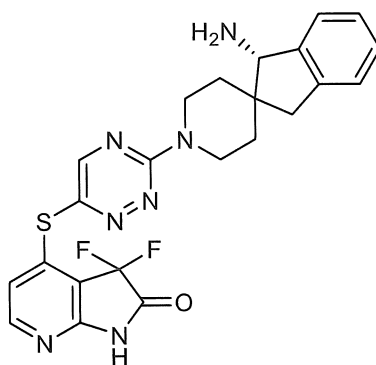
Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-5,7-Dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,15 g, 0,49 mmol) và 3,6-diclo-1,2,4-triazin (0,084 g, 0,56 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,5 mL, 0,375 mmol). Trietylamin (0,21 mL, 1,47 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C qua đêm. Vật liệu thô được nạp vào cột 40g silicagel và được phân ly qua gradien 50-100%EtOAc/hexan để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-

dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,099 g, 0,23 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 421,2$.

Bước C: (R) - N -((S)-1'-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,099 g, 0,23 mmol) và natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (0,10 g, 0,56 mmol) được bổ sung vào N,N -dimetylaxetamit (1,2 mL, 0,23 mmol). Trietylamin (0,13 mL, 0,94 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được nạp vào cột 40g silicagel và được phân tách qua gradien 0-10% MeOH:EtOAc để thu được (R) - N -((S)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,027 g, 0,050 mmol, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 545,1$.

Bước D: (R) - N -((S)-1'-(6-((2-Amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,027 g, 0,05 mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (0,50 mL, 0,05 mmol). Dung dịch axit clohydric (4,0M trong 1,4-dioxan, 0,099 mL, 0,40 mmol) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Phản ứng được ngừng bằng Na_2HCO_3 bão hòa và sản phẩm mong muốn được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , ngưng tụ và nạp vào cột 24g silicagel và được phân tách qua gradien 0-20% MeOH:EtOAc + NH_4OH để thu được (S)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (0,0073 g, 0,017 mmol, hiệu suất 33%). ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,15 (m, 1H), 6,15 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 4,91 (s, 3H), 4,79 (br, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (d, 1H, $J=16,3$), 2,93 (d, 1H, $J=16,3$ Hz), 1,86 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,43 (d, 1H, $J=13,2$ Hz), 1,25 (s, 1H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 441,2$.

Ví dụ 25



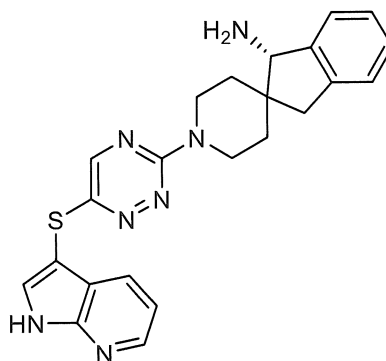
(*S*)-4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3,3-difluoro-1,3-dihydro-2*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on

Bước A: DIEA (0,030 mL, 0,17 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 3,3-difluoro-4-iodo-1,3-dihydro-2*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (0,028 g, 0,093 mmol), *tert*-butyl (*S*)-(1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate (0,035 g, 0,085 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi (0) (0,0039 g, 0,0042 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (0,0049 g, 0,0085 mmol) trong 1,4-dioxan (0,85 mL, 0,085 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp được đuổi khí bằng argon trong 5 phút trước khi nó được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô trong chân không và sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong EtOAc và chất phụ gia 2% NH₄OH, để thu được *tert*-butyl (*S*)-(1'-(6-((3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate (hiệu suất định lượng giả định). *m/z* (esi/APCI) $M^+1 = 582,2$.

Bước B: *tert*-Butyl (*S*)-(1'-(6-((3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbamate được tạo huyền phù trong 5 mL DCM và bổ sung vào TFA (5 mL) trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và tái tạo huyền phù trong 25 mL hỗn hợp DCM:IPA 3:1. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL) được bổ sung vào và khuấy trong 5 phút. Tách các lớp và sau đó chiết các chất hữu cơ từ lớp nước bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được (*S*)-4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-

3,3-diflo-1,3-dihydro-2*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (0,023 g, 0,048 mmol, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,54 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,24 – 7,16 (m, 4 H), 6,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,55 (br, 2 H), 3,94 (s, 1 H), 3,41 (br, 2 H), 3,14 (d, $J = 15,5$ Hz, 1 H), 2,72 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 1,86 – 1,66 (m, 2 H), 1,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 1 H), 1,24 (m, 2 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 482,1$.

Ví dụ 26

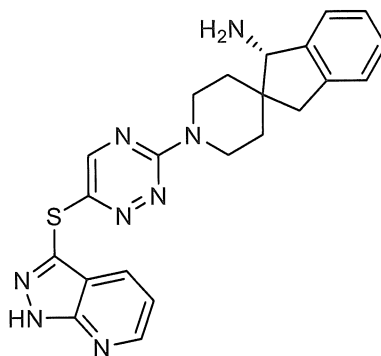


(*S*)-1'-((6-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Hỗn hợp của 3-iodo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,015 g, 0,061 mmol), *tert*-butyl (*S*)-(1'-((6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)carbammat (0,025 g, 0,061 mmol), kali cacbonat (0,015 g, 0,091 mmol) và đồng (I) iodua (0,0031 mL, 0,091 mmol) trong DMF (0,61 mL, 0,061 mmol) được gia nhiệt đến 75°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm ngừng bằng EtOAc (25 mL) và nước (25 mL). Hỗn hợp hai pha này được lọc qua giấy lọc GF/F, và sau đó các lớp được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và sau đó cô trong chân không. Phần cặn thu được được tái tạo huyền phù trong DCM (5 mL) và bổ sung vào TFA (5 mL) trong khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và tái tạo huyền phù trong DCM:IPA (3:1) (25 mL). Dung dịch NaHCO_3 bão hòa (25 mL) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp hai pha được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sử

dùng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong EtOAc với chất phụ gia 2% NH₄OH để thu được (*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,011 g, 0,025 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,28 (s, 1 H), 8,30 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,18 (br, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,36 – 7,24 (m, 4 H), 7,15 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1 H), 4,45 – 4,31 (m, 3 H), 3,24 (t, *J* = 12,9 Hz, 2 H), 3,15 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 2,97 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 1,71 – 1,56 (m, 2 H), 1,47 (d, *J* = 13,3 Hz, 2 H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 430,2.

Ví dụ 27

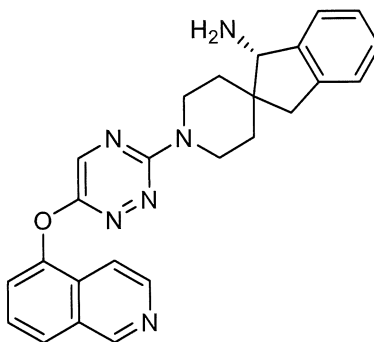


(*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Hỗn hợp của 1-boc-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (0,027 g, 0,079 mmol), (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-mercapto-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,030 g, 0,072 mmol), kali cacbonat (0,015 g, 0,11 mmol) và đồng(I) iodua (0,0037 mL, 0,11 mmol) trong DMF (0,72 mL, 0,072 mmol) được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và làm ngừng bằng EtOAc (25 mL) và nước (25 mL). Hỗn hợp hai pha này được lọc qua giấy lọc GF/F, và các lớp được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tái tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5 mL) và được cho vào dung dịch HCl 4N trong dioxan (5 mL) trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và tái tạo huyền phù trong DCM:IPA (3:1) (25 mL). Dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp hai pha này được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien 5 đến 95% ACN trong nước với chất bổ trợ 0,1% TFA. Các phân đoạn sản phẩm được tạo bazơ tự do bằng cách sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL). Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được (*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,011 g, 0,025 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,59 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 1 H), 7,21 – 7,14 (m, 3 H), 4,42 (t, *J* = 14,3 Hz, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,08 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 2,65 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 1,73 (td, *J* = 12,3, 4,5 Hz, 1 H), 1,62 (td, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1 H), 1,51 (d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 1,13 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 431,2.

Ví dụ 28



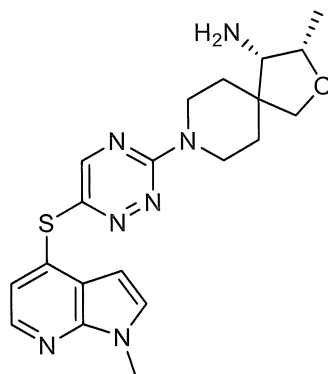
(*S*)-1'-(6-(isoquinolin-5-yloxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: Dung dịch chứa 5-hydroxyisoquinolin (0,031 g, 0,22 mmol), (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-methylpropan-2-sulfinamit (0,050 g, 0,11 mmol) và xesi cacbonat (0,11 g, 0,32 mmol)

trong DMSO (1,1 mL, 0,11 mmol) được gia nhiệt đến 100°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và bổ sung vào nước (25 mL) và EtOAc (25 mL). Hai pha được phân ly, và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 X 25 mL). Các chất hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp này được tái tạo huyền phù trong DCM (2 mL) và được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 20 đến 100% EtOAc trong hexan, để thu được (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-(isoquinolin-5-yloxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (hiệu suất định lượng giả định). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 529,2.

Bước B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-(6-(Isoquinolin-5-yloxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5 mL), và HCl 4N trong 1,4-dioxan (1 mL) được bổ sung vào trong khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được cô trong chân không và sau đó được tái tạo huyền phù trong DCM (15 mL). Sản phẩm thô được tạo bazơ tự do bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (15 mL) và để khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại được chiết bằng DCM (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien 5 đến 95% ACN trong nước với chất hỗ trợ 0,1% TFA. Các phân đoạn sản phẩm được tạo bazơ tự do bằng cách sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL), và sau đó DCM (25 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được (*S*)-1'-(6-(isoquinolin-5-yloxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,0013 g, 0,0031 mmol, hiệu suất 3% qua hai bước) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,22 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,29 – 7,21 (m, 4 H), 4,69 (m, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 3,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 2,91 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 1,93 – 1,78 (m, 2 H), 1,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 1,52 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 425,2.

Ví dụ 29



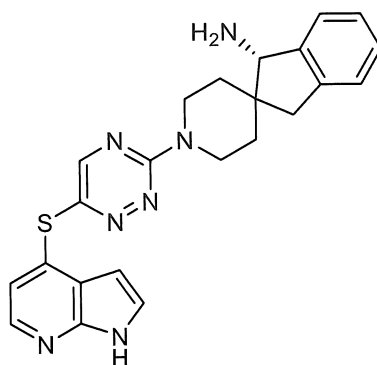
(3*S*,4*S*)-3-metyl-8-(6-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Bước A: DIEA (0,77 mL, 4,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,6-diclo-1,2,4-triazin (0,19 g, 1,23 mmol) và (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin dihydroclorua (0,30 g, 1,23 mmol) trong 1,4-dioxan (6,2 mL, 1,23 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được để nguội và được pha loãng bằng DCM:IPA 3:1 (25 mL) và dung dịch natri cacbonat 1M (25 mL). Các lớp được phân tách, và các chất hữu cơ bổ sung trong lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (3 X 15 mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 15% MeOH trong DCM với chất hỗ trợ 1% NH₄OH để thu được (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (0,25 g, 0,88 mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 284,1$.

Bước B: Muối natri 1-Metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol (0,035 g, 0,19 mmol), (3*S*,4*S*)-8-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (0,035 g, 0,12 mmol) và DIEA (0,065 mL, 0,37 mmol) được bổ sung vào DMA (1,23 mL, 0,12 mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng gradien 0 đến 20% MeOH trong DCM với chất phụ gia 2% NH₄OH. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không và được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien 5 đến 95% ACN trong nước với chất hỗ trợ 0,1% TFA. Các phân đoạn sản phẩm được tạo bazơ tự do bằng cách sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL),

và sau đó DCM:IPA 3:1 (25 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để thu được (3*S*,4*S*)-3-metyl-8-(6-((1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (0,013 g, 0,032 mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,06 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 3,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,92 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,58 – 1,45 (m, 2 H), 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 412,2$.

Ví dụ 30



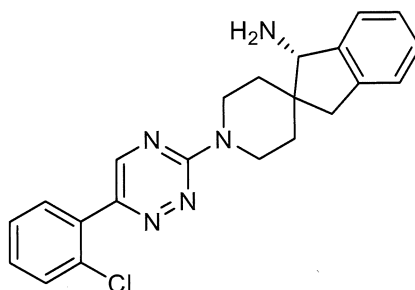
(*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: 1*H*-Pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-thiol (0,043 g, 0,29 mmol), bazơ Hunig (0,17 mL, 0,95 mmol), và *N*-((*S*)-1'-(6-clo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamid (0,080 g, 0,19 mmol) được bổ sung vào DMA (1,90 mL, 0,19 mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien 0 đến 20% MeOH trong DCM với chất phụ gia 2% NH_4OH để thu được (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamid. Hiệu suất định lượng giả định. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 534,2$.

Bước B: (*S*)-*N*-((*S*)-1'-(6-((1*H*-Pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-

yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5 mL), và dung dịch HCl 4N trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung vào trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và tái tạo huyền phù trong DCM:IPA 3:1 (25 mL). Sản phẩm thô được tạo bazơ tự do bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (15 mL) và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách, và các chất hữu cơ còn lại được chiết thêm bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient từ 5 đến 95% ACN trong nước với chất bổ trợ 0,1% TFA. Các phân đoạn sản phẩm được tạo bazơ tự do bằng cách sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (25 mL), và DCM:IPA (25 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp hai pha thu được được phân tách và, các chất hữu cơ còn lại từ lớp nước được chiết bằng DCM:IPA (2 X 15 mL). Các lớp hữu cơ thu được được gộp lại và rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để thu được (*S*)-1'-(6-((1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (0,015 g, 0,035 mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,87 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 6,1, 1 H), 7,22 – 7,14 (m, 3 H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,36 (dd, *J* = 3,3, 1,4 Hz, 1 H), 4,64 – 4,42 (br, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,12 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 2,66 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 1,80 (td, *J* = 12,5, 3,7 Hz, 1 H), 1,69 (td, *J* = 12,3, 4,1 Hz, 1 H), 1,58 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H), 1,17 (d, *J* = 13,1 Hz, 1 H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 430,2.

Ví dụ 31

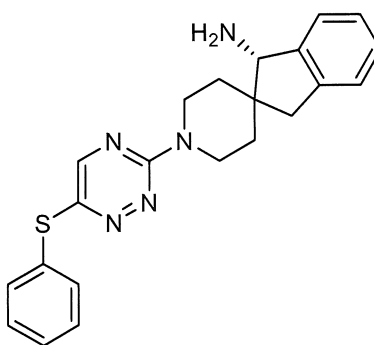


(*S*)-1'-(6-(2-chlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: *N*-((*S*)-1'-(6-Bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (50 mg, 0,11 mmol), axit (2-clophenyl)boronic (20 mg, 0,13 mmol) và Tetrakis (12 mg, 0,011 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 mL), sau đó bổ sung Na_2CO_3 (135 μL , 0,27 mmol) vào. Phản ứng được làm sạch bằng argon, đậy kín và gia nhiệt đến 90°C. Sau khi khuấy trong 12 giờ, phản ứng được gom lại và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được tách. Etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 20-70% etyl axetat/hexan để thu được *N*-((*S*)-1'-(6-(2-clophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (20 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 37%). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 496,2$.

Bước B: *N*-((*S*)-1'-(6-(2-clophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (20 mg, 0,040 mmol) được pha loãng bằng DCM (500 μL) và HCl (101 μL dung dịch 4M, 0,4 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được cô. Phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và cho vào phễu tách. Các lớp được tách. Lớp etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu thu được được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/etyl axetat để thu được (*S*)-1'-(6-(2-clophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (9,5 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1 H), 7,75 (dd, $J = 7,04, 2,3$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 7,82, 1,57$ Hz, 1 H), 7,38 (m, 3 H), 7,23 (m, 3H), 4,74 (s, 2 H), 4,03 (s, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H), 1,84 (m, 4H), 1,66 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 392,1$.

Ví dụ 32



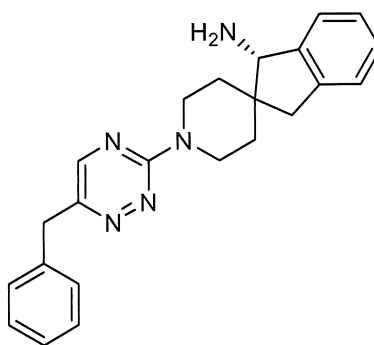
(*S*)-1'-(6-(phenylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-

amin

Bước A: *N*-((*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (50 mg, 0,11 mmol) được pha loãng bằng DMSO (300 μ L), sau đó bổ sung benzenethiol (24 mg, 0,22 mmol) và Cs_2CO_3 (88 mg, 0,27 mmol). Phản ứng được đặt trong khí quyển nitơ và gia nhiệt đến 100°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được tách. Etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 30% etyl axetat/hexan để thu được 2-metyl-*N*-((*S*)-1'-(6-(phenylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl) propan-2-sulfinamit (25 mg, 0,051 mmol, hiệu suất 47%). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 494,1$.

Bước B: 2-Metyl-*N*-((*S*)-1'-(6-(phenylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl) propan-2-sulfinamit (25 mg, 0,051 mmol) được pha loãng bằng DCM (500 μ L) và HCl (127 μ L dung dịch 4M, 0,51 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được cô. Phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và cho vào phễu tách. Các lớp được tách. Lớp etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/etyl axetat để thu được (*S*)-1'-(6-(phenylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (11 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 56%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 3 H), 4,62 (s, 2 H), 3,98 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H), 1,35-1,85 (m, 6H), m/z (esi/APCI) $M^+1 = 390,2$.

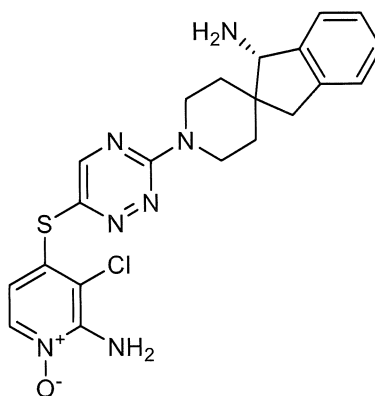
Ví dụ 33

(*S*)-1'-(6-benzyl-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: *N*-((*S*)-1'-(6-Bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (20 mg, 0,043 mmol) và Tetrakis (5,0 mg, 0,0043 mmol) được pha loãng bằng benzyl kẽm (II) bromua (129 μ L, 0,065 mmol). Phản ứng được làm sạch bằng argon, đầy kín và gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được làm mát, pha loãng bằng etyl axetat và natri bicacbonat bão hòa. Các lớp được phân tách, và lớp etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 30% etyl axetat/hexan để thu được *N*-((*S*)-1'-(6-benzyl-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 24%). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 476,2$.

Bước B: *N*-((*S*)-1'-(6-Benzyl-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (8 mg, 0,017 mmol) được pha loãng bằng DCM (100 μ L) và HCl (42 μ L, 0,17 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được cô. Phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và cho vào phễu tách. Các lớp được phân tách, và etyl axetat được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Vật liệu này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 10% metanol/etyl axetat để thu được (*S*)-1'-(6-benzyl-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (5 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1 H), 7,20-7,35 (m, 9H), 4,61 (s, 2 H), 4,15 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 15,65$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H), 1,50-1,85 (m, 5H), 1,34 (m, 1H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 372,2$.

Ví dụ 34

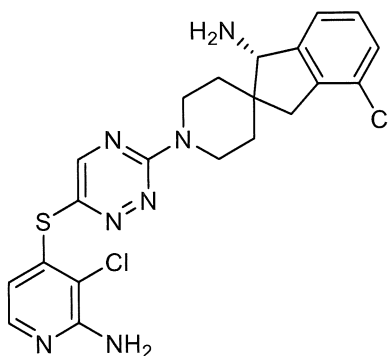


(*S*)-2-amino-4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-

triazin-6-yl)thio)-3-clopyridin 1-oxit

(*S*)-1'-((6-((2-Amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (100 mg, 0,23 mmol) được bổ sung vào MeOH (36,4 mL, 0,23 mmol), và axit *meta*-cloperoxybenzoic ("*m*-CPBA") (84,0 mg, 0,34 mmol) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô xuống còn khoảng 10 mL, và dung dịch bicarbonat bão hòa được bổ sung vào và chiết bằng DCM. Các phần chiết được gom lại và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-70% ACN:nước với 0,1% TFA). Vật liệu này được cho vào 10% MeOH trong DCM. Dung dịch bicarbonat bão hòa được bổ sung vào, và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô để thu được (*S*)-2-amino-4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3-clopyridin 1-oxit (3,6 mg, 0,0079 mmol, hiệu suất 3%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,26-7,11 (m, 5H), 6,21 (d, 1H, J=7,3 Hz), 4,54 (br, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,12 (d, 1H, J=14,6 Hz), 2,68 (s, 1H), 1,86-1,54 (m, 3H), 1,19 (m, 1H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 456,1.

Ví dụ 35

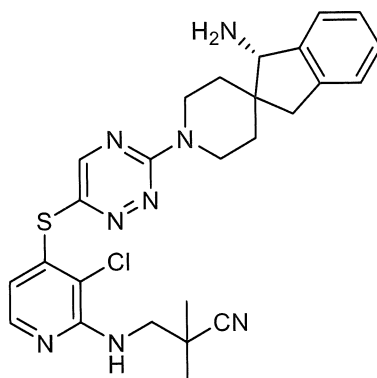


(*S*)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: *tert*-Butyl (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-carboxylat (100 mg, 0,227 mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (0,1 mL), và sau đó dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,5 mL) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Các chất rắn được kết tủa tiếp bằng cách bổ sung Et₂O (3 mL) và lọc. Chất rắn hơi dính được làm khô trong lò chân không và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: (*S*)-4-Clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin dihydroclorua (35 mg, 0,113 mmol) được tạo huyền phù trong trong dioxan (1 mL). 3,6-Dibromo-1,2,4-triazin (27,0 mg, 0,113 mmol) được bổ sung vào huyền phù này, sau đó là triethylamin (78,8 μ L, 0,565 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 30 phút. Phản ứng được làm sạch bằng nitor. Natri 3-amino-2-clobenzenthioat (20,5 mg, 0,113 mmol) được bổ sung vào, và phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Phản ứng được cô và tinh chế qua silicagel (0-10% MeOH trong EtOAc với 1% NH₄OH) để thu được (*S*)-1'-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-clo-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (25,1 mg, 0,053 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn. ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,47-1,41 (m, 1H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 474,1.

Ví dụ 36



(*S*)-3-(((3-((1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3-clopyridin-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanenitril

Bước A: 3-Amino-2,2-dimethylpropanitril (115 mg, 1,16 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3-clo-2-flo-4-iodopyridin (250 mg, 0,97 mmol) trong DMSO (2,5 mL) và khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô, cô, phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (30% EtOAc-hexan) để thu được 3-((3-clo-4-iodopyridin-2-yl)amino)-2,2-dimethylpropanitril (250 mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) *M*⁺1 = 335,7.

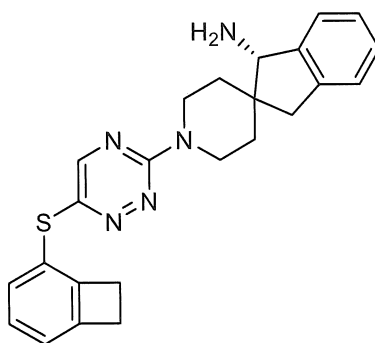
Bước B: DIEA (0,26 mL, 1,49 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy

chứa 3-((3-clo-4-iodopyridin-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropannitril (250 mg, 0,74 mmol) và methyl 3-mercaptopropanoat (0,09 mL, 0,82 mmol) trong dioxan (5 mL) và đuổi khí bằng argon trong 10 phút. Xantphos (22 mg, 0,03 mmol) và Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,04 mmol) được bổ sung vào và đuổi khí trong 10 phút khác. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể dầu đã gia nhiệt trước ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite® và rửa bằng EtOAc. Dung môi được bay hơi, và vật liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (50% EtOAc-hexan) để thu được methyl 3-((3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (230 mg, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 327,9$.

Bước C: NaOEt (21% khối lượng trong EtOH) (0,25 mL, 0,77 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3-((3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (210 mg, 0,64 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C và khuấy trong 30 phút ở 0°C. Phản ứng được cô ở 25°C, và dietyl ete (10 mL) được bổ sung vào. Chất rắn thu được được lọc để thu được natri 3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-thiolat (130 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 242,1$.

Bước D: Natri 3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-thiolat (132,34 mg, 0,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (60,0 mg, 0,1 mmol) trong *n*-butanol (1,5 mL) và khuấy ở 120°C trong 16 giờ trong ống đậy kín. Phản ứng được cô, và vật liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (30-95% ACN:nước (0,1% NH₃)) để thu được (*S*)-3-((4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3-clopyridin-2-yl)amino)-2,2-dimetylpropannitril (8 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,37 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,40–7,33 (m, 1H), 7,25–7,16 (m, 3H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 1,40–1,22 (m, 7H), 3,72 (s, 2H), 3,51–3,35 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 1,97–1,70 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 6H); m/z (esi) $M^+1 = 521,5$.

Ví dụ 37



(*S*)-1'-(6-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: *t*-BuLi (56 mL, 96 mmol, 1,7M trong pentan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đang khuấy chứa 1-flo-2-(2-iodoetyl)benzen (6,0 g, 24,0 mmol) trong pentan (60 mL) và Et₂O (20 mL) ở -78°C trong argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút nữa, và THF khan (12,0 mL) được bổ sung vào đó. Bể làm lạnh được lấy ra, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút nữa. I₂ (7,31 g, 28,8 mmol) được bổ sung vào bằng cách hòa tan trong Et₂O (60 mL). Trước khi bổ sung, dung dịch ete của I₂ được đuổi khí trong 5 phút bằng argon. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng NH₄Cl và chiết bằng Et₂O. Lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄) và bay hơi để thu được 2-iodobixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (6,6 g, sản phẩm thô), sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo. *m/z* (gc-ms) *M* = 230.

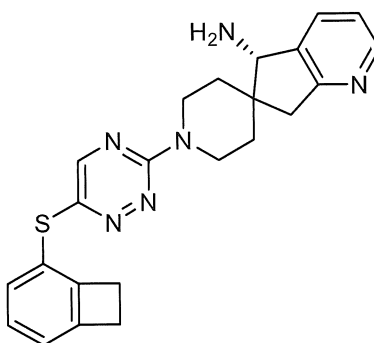
Bước B: DIEA (4,24 mL, 24,35 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-iodobixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (6,6 g, sản phẩm thô) và methyl 3-mercaptopropanoat (1,48 mL, 13,39 mmol) trong dioxan (25 mL) và đuổi khí bằng argon trong 10 phút. Xantphos (352 mg, 0,61 mmol) và Pd(OAc)₂ (164 mg, 0,73 mmol) được bổ sung vào và đuổi khí trong 10 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể dầu đã được gia nhiệt trước trong ống đậy kín ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và rửa bằng ethyl axetat. Dung môi được bay hơi, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (5% MeOH/DCM) để thu được methyl 3-(bixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-ylthio)propanoat (2,5 g, hiệu suất 46%, 2 bước) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) *M*+1 = 223.

Bước C: NaOEt (1,7 mL, 5,40 mmol, 21% khối lượng trong EtOH) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa methyl 3-(bixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-

ylthio)propanoat (1 g, 4,50 mmol) trong THF (15 mL) ở -78°C và khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được cô, và vật liệu thô được nghiền bằng ete. Các chất rắn được lọc để thu được natri bixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-thiolat (520 mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M-\text{Na} = 134,9$.

Bước D: Natri bixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-thiolat (88 mg, 0,56 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (100 mg, 0,28 mmol) trong butanol (5 mL) và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (50-90% ACN:0,1% NH_4OH trong H_2O) để thu được (*S*)-1'-(6-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (30 mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,36 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 5H), 7,00 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 3H), 2,82 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,66 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,16 – 1,83 (m, 2H), 1,77 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,66 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H). m/z (esi) $M^+1 = 416,2$.

Ví dụ 38



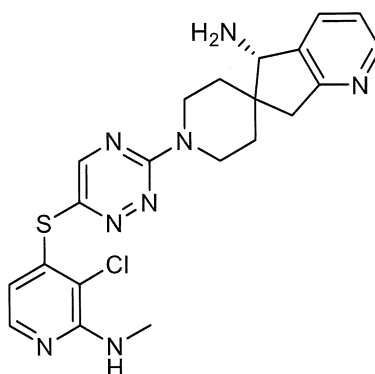
(*S*)-1'-(6-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin

Bước A: Trietylamin (0,30 mL, 2,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa muối dihydroclorua (*S*)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (117 mg, 0,42 mmol) trong 1,4 dioxan (2,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. 3,6-Dibromo-1,2,4-triazin (100 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào, khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ.

Dung môi được bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (3% MeOH-DCM) để thu được (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (75 mg, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 360,8$.

Bước B: Natri bixyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-2-thiolat (63,2 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (72 mg, 0,2 mmol) trong *n*-butanol (4 mL) và khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi, và hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong DMSO và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (30-70% ACN: nước (0,1% NH₃)) để thu được (*S*)-1'-(6-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (19,3 mg, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,37 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23–7,09 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,44–3,36 (m, 1H), 3,30–3,23 (m, 1H), 3,20–3,02 (m, 3H), 2,86–2,73 (m, 3H), 2,18–2,13 (m, 2H), 1,85–1,62 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H). m/z (esi) $M^+1 = 417,2$.

Ví dụ 39



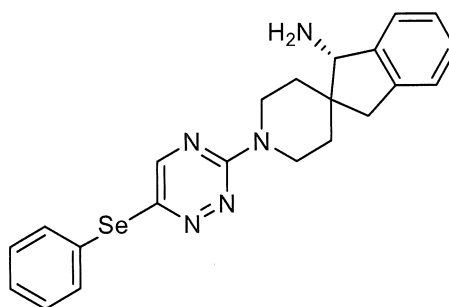
(*S*)-1'-(6-((3-clo-2-(methylamino)pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin

Bước A: TEA (0,15 mL, 1,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin hydroclorua (58,47 mg, 0,21 mmol) trong 1,4-dioxan (1,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. 3,6-Dibromo-1,2,4-triazin (50 mg, 0,21 mmol) được bổ sung vào và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Dung

môi được bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (7-14% MeOH/DCM) để thu được (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (70 mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn. m/z (esi) $M^+1 = 362,9$.

Bước B: 3-Clo-2-(metylaminopyridin-4-thiol (72,5 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (50 mg, 0,14 mmol) trong *n*-BuOH (5 mL) và gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (20-50% ACN:nước (0,1% NH₃)) để thu được (*S*)-1'-(6-((3-clo-2-(metylaminopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (13 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn dính. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,38 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,79–4,67 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,47–3,42 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,98–1,76 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H). m/z (esi) $M^+1 = 455,4$.

Ví dụ 40



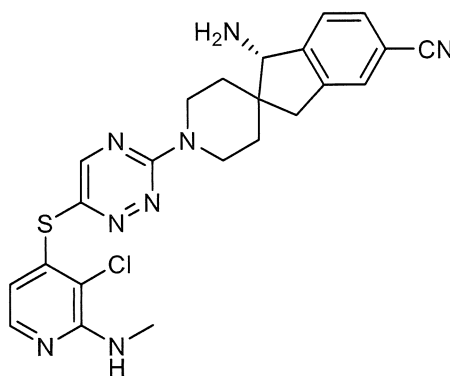
(*S*)-1'-(6-(phenylselanyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin

Bước A: NaBH₄ (163 mg, 4,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa diphenyldiselen (161 mg, 0,5 mmol) trong PEG-400 (5 mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và *N*-((*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (200 mg, 0,43 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt lại ở 70°C trong 16 giờ trong khí quyển nitơ. Phản ứng được làm lạnh đến

nhiệt độ trong phòng, rót vào nước, chiết bằng etyl axetat (3 X 150 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silicagel sử dụng 70% etyl axetat trong hexan để thu được 2-metyl-*N*-((*S*)-1'-(6-(phenylselanyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)propan-2-sulfinamit (100 mg, 43%) dưới dạng chất rắn. MS (m/z) = 542,2 (M^+H).

Bước B: HCl 4N trong dioxan (1 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-metyl-*N*-((*S*)-1'-(6-(phenylselanyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-yl)propan-2-sulfinamit (50 mg, 0,09 mmol) trong MeOH (1 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và vật liệu thô được rửa bằng dietyl ete, làm khô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế (Xbridge C18 (50 x 19 mm, 5 μ) vận hành ở nhiệt độ môi trường và lưu lượng 20 mL/phút. Pha động: A = amoni bicacbonat 20 mM trong nước, B=axetonitril; Profile Gradien: Thanh phần ban đầu của pha động là 80% A và 20% B, sau đó đến 20% A và 80% B trong 12 phút, sau đó đến 5% A và 95% B trong 13 phút, giữ thành phần này trong thời gian lên tới 15 phút) để thu được (*S*)-1'-(6-(phenylselanyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin (15 mg, 37%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,36 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 3,1, 6,5 Hz, 2H), 7,39–7,26 (m, 4H), 7,23–7,10 (m, 3H), 4,46 (t, J = 13,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,42–3,33 (m, 1H), 3,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,82–1,70 (m, 2H), 1,69–1,58 (m, 2H), 1,54 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 14,2 Hz, 1H); MS (m/z) = 438,4 (M^+H).

Ví dụ 41

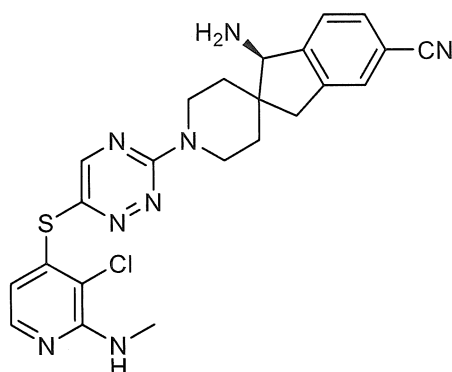


(*S*)-1-amino-1'-(6-((3-clo-2-(metylaminopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril

Bước A: Trietylamin (0,26 mL, 1,88 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3,6-dibromo-1,2,4-triazin (180 mg, 0,75 mmol) trong dioxan (5 mL) ở 0°C và khuấy trong 5 phút. 1-Amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril hydroclorua (224 mg, 0,75 mmol) trong dioxan (1 mL) bổ sung từng giọt vào ở 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Phần hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (10% MeOH/DCM) để thu được (*S*)-1-amino-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril (200 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn. *m/z* (esi) $M^{+1} = 385,2$.

Bước B: Natri 3-clo-2-(metylaminopyridin-4-thiolat (92 mg, 0,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (*S*)-1-amino-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril (90 mg, 0,23 mmol) trong *n*-butanol (5 mL) và khuấy trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (40-75% ACN: nước (0,1% NH₃)) để thu được sản phẩm triệt quang, sản phẩm này được đem phân tách bất đối (chiralpak OJ-H (250 x 20 mm) 5μ, lưu lượng: 25 g/phút, pha động: 60% CO₂ + 40% (0,5% Isopropylamin trong metanol), ABPR: 120bar, nhiệt độ: 35°C). Thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất thu được (*S*)-1-amino-1'-(6-((3-clo-2-(metylaminopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril (10 mg, hiệu suất 9%). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,48 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,20 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,64 (t, *J* = 14,3 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), *m/z* (esi) $M^{+1} = 479,1$.

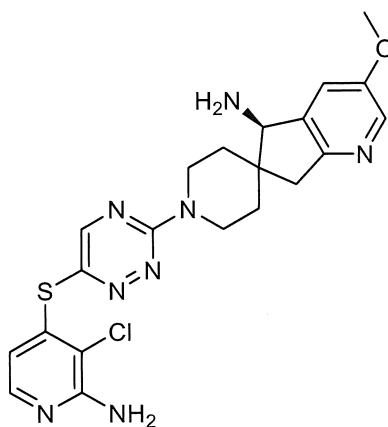
Ví dụ 42



(*R*)-1-amino-1'-(6-((3-chloro-2-(methylamino)pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril

(*R*)-1-Amino-1'-(6-((3-chloro-2-(methylamino)pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-5-carbonitril (10 mg, hiệu suất 9%) được điều chế theo ví dụ 41, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai trong Bước B. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,49-3,34 (m, 3H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,69 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 2H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), m/z (esi) M^+1 = 479,1.

Ví dụ 43



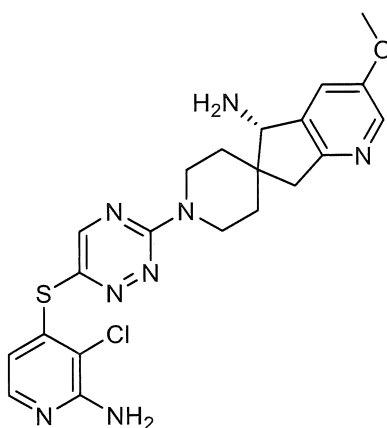
(*R*)-1'-(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-methoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin

Bước A: Triethylamin (0,74 mL, 5,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3-methoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin hydroclorua (418 mg, 1,37 mmol) trong dioxan (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 20 phút. 3,6-Dibromo-1,2,4-triazin (249 mg, 1,05 mmol) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Dung môi được cô đến khô và rửa bằng Et₂O để thu được 1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (410 mg, vật liệu thô) dưới dạng chất rắn. Vật liệu thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. m/z (esi) $M^{+1} = 391,1$.

Bước B: Natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (93 mg, 0,511 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (100 mg, 0,256 mmol) trong *n*-butanol (2,0 mL) và khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và natri 2-amino-3-clopyridin-4-thiolat (93 mg, 0,51 mmol) được bổ sung vào và khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và rửa bằng Et₂O. Vật liệu thô được trộn với mẻ (*S*)-1'-(6-bromo-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin khác (100 mg) và được tinh chế bằng HPLC bất đối (Chiralpak IG (21,0 x 250 mm), 5 μ , DCM/EtOH/Isopropylamin 40/60/0,1, 9,0 mL/phút). Thu gom đỉnh rửa giải thứ nhất thu được (*S*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (12 mg, hiệu suất ba bước là 5%) dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,77–4,66 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50–3,39 (m, 2H), 3,28–3,12 (m, 2H), 1,95–1,60 (m, 4H).

Ví dụ 44

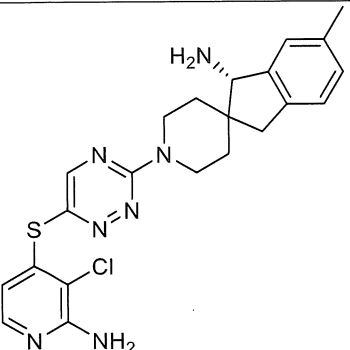
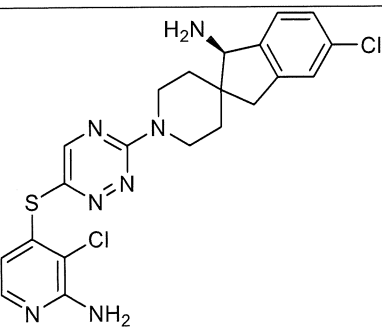


(*S*)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro [xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin

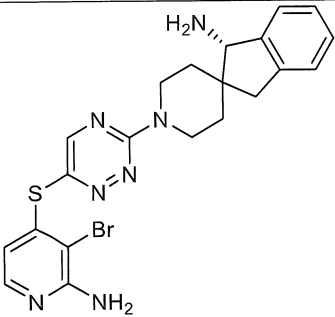
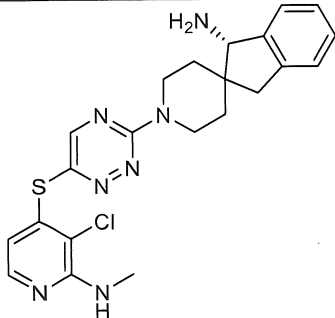
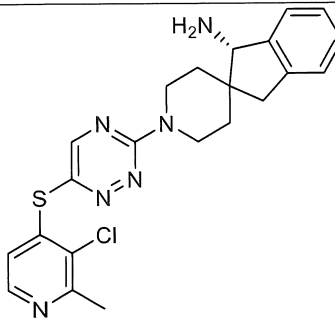
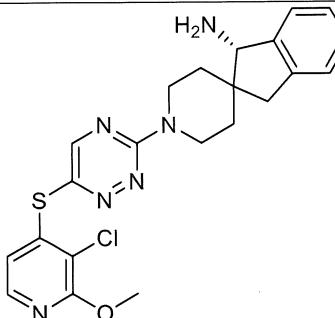
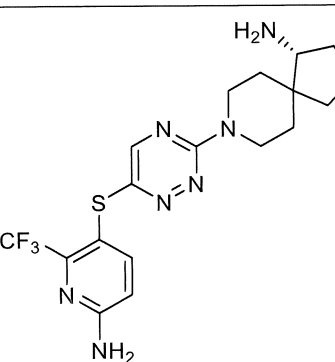
(*S*)-1'-(6-((2-Amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-metoxy-5,7-dihydrospiro [xyclopenta[*b*]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin (5 mg, hiệu suất hai bước là 5%) được điều chế theo ví dụ 43, thu gom đỉnh rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,84–4,64 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,26–3,17 (m, 1H), 3,06 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 1,94–1,75 (m, 2H), 1,76–1,58 (m, 2H); *m/z* (esi) *M*⁺1 = 471,1.

Các hợp chất sau đây trong bảng 4 được điều chế theo các quy trình nêu trên đây bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu và hợp chất trung gian thích hợp.

Bảng 4

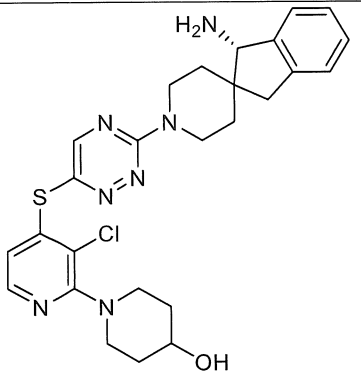
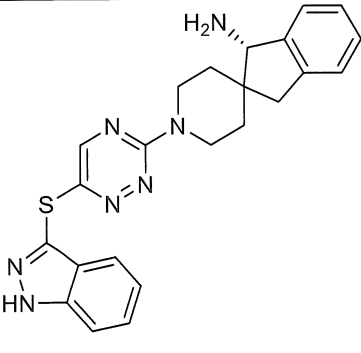
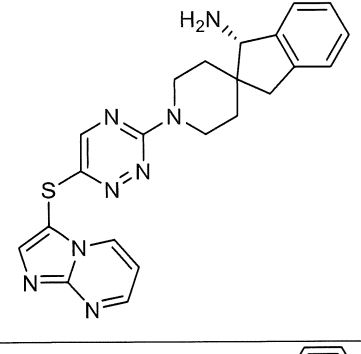
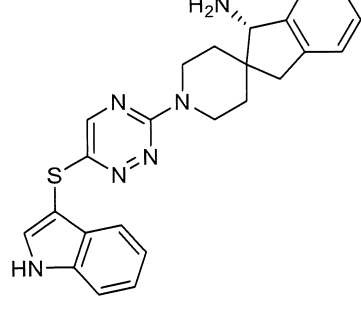
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên	Điều chế	MS
45		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-6-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	454,1
46		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	474,1

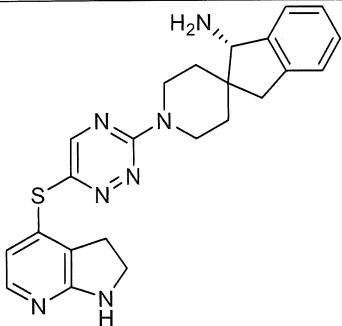
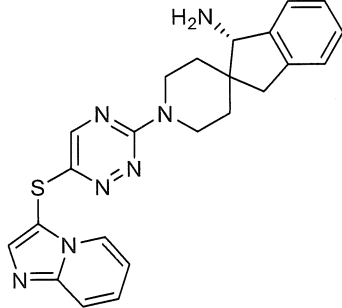
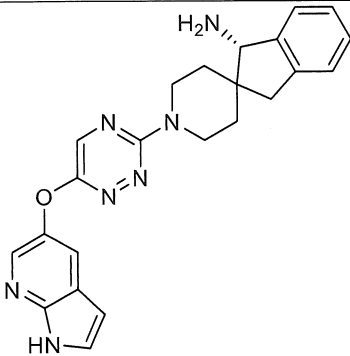
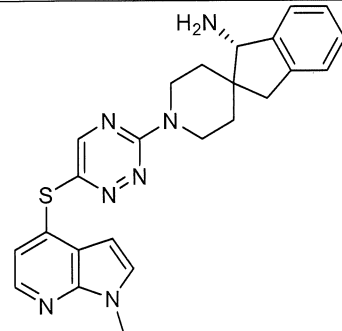
47		(<i>R</i>)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-6-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	454,1
48		(<i>S</i>)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	454,1
49		(<i>R</i>)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	454,1
50		(<i>S</i>)-1'-((6-((2,3-dimethylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	419,2
51		(<i>S</i>)-1'-((6-((3-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	493,1

52		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-bromopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	486,1
53		(<i>S</i>)-1'-(6-((3-chloro-2-methylamino)pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	454,2
54		(<i>S</i>)-1'-(6-((3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	439,1
55		(<i>S</i>)-1'-(6-((3-chloro-2-methoxypyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 18	455,2
56		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((6-amino-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-methyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin	Ví dụ 21	442,2

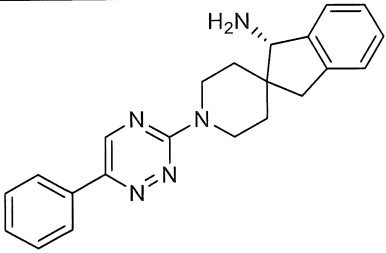
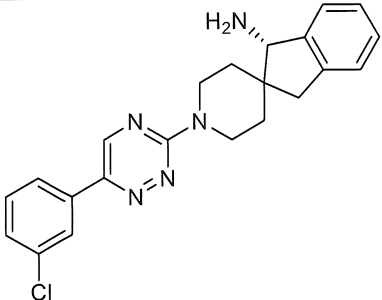
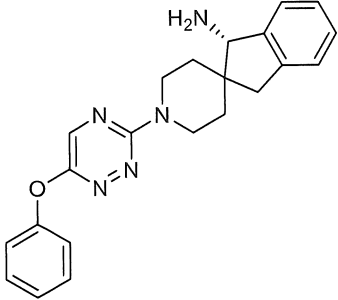
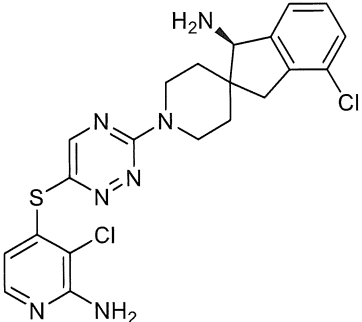
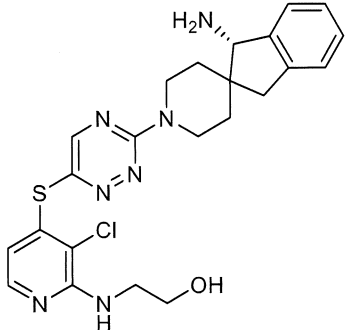
57		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-methyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[<i>d</i>]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin	Ví dụ 24	461,1
58		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[<i>d</i>]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin	Ví dụ 24	447,1
59		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 24	454,1
60		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-methyl-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin	Ví dụ 24	455,2
61		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-methyl-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[<i>d</i>]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin	Ví dụ 24	461,1

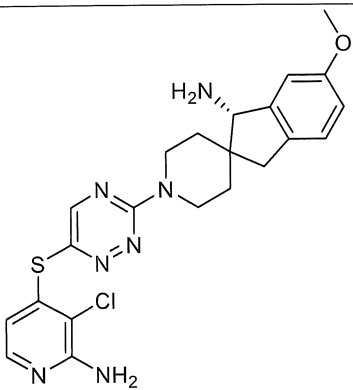
62		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-5-methyl-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 24	455,1
63		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-6-chloro-5-methoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 24	504,1
64		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-6-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 24	474,1
65		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-3-chloro-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[b]pyridin-6,4'-piperidin]-5-amin	Ví dụ 24	475,1

66		(<i>S</i>)-1-(4-((3-(5-amino-5,7-dihydrospiro[xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-6,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3-clopyridin-2-yl)piperidin-4-ol	Ví dụ 17	524,3
67		(<i>S</i>)-1'-(6-((1 <i>H</i> -indazol-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 25	430,2
68		(<i>S</i>)-1'-(6-(imidazo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-3-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 26	431,2
69		(<i>S</i>)-1'-(6-((1 <i>H</i> -indol-3-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 26	429,2

70		(<i>S</i>)-1'-(6-((2,3-dihydro-1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 27	432,2
71		(<i>S</i>)-1'-(6-(imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-ylthio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 27	430,2
72		(<i>S</i>)-1'-(6-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 28	414,2
73		(<i>S</i>)-1'-(6-((1-metyl-1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 30	444,2

74		(<i>S</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-d-1-amin	Ví dụ 17	442,1
75		(<i>R</i>)-1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-d-1-amin	Ví dụ 17	442,1
76		1'-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-clo-4,6-dihydrospiro[xyclopenta[d]thiazol-5,4'-piperidin]-6-amin	Ví dụ 17	483,0
77		(<i>S</i>)-1'-(6-(4-flophenoxy)pyrido[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 17	443,1
78		(1' <i>S</i>)-8-(6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-1',3'-dihydro-8-azaspiro[bixyclo[3.2.1]octan-3,2'-inden]-1'-amin	Ví dụ 17	466,1

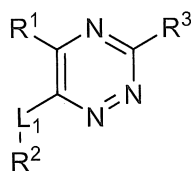
79		(S)-1'-(6-phenyl-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 31	358,2
80		(S)-1'-(6-(3-chlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 31	392,1
81		(S)-1'-(6-phenoxy-1,2,4-triazin-3-yl)-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 32	374,2
82		(R)-1'-(6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-4-chloro-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 35	474,1
83		(S)-2-((4-((3-(1-amino-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1'-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)amino)etan-1-ol	Ví dụ 17	484,5

84		(S)-1'-((6-((2-amino-3-clopyridin-4-yl)thio)-1,2,4-triazin-3-yl)-6-methoxy-1,3-dihydrospiro[inden-2,4'-piperidin]-1-amin	Ví dụ 6	470,2
----	---	--	------------	-------

Cần hiểu rằng các phương án được liệt kê không dự định để giới hạn sáng chế ở những phương án đó. Trái lại, sáng chế được dự định để bao hàm tất cả các phương án thay thế, cải biến và phương án tương đương, các phương án này có thể được bao hàm trong phạm vi của sáng chế như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Do đó, phần mô tả trên đây được xem là chỉ nhằm minh họa các nguyên tắc của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

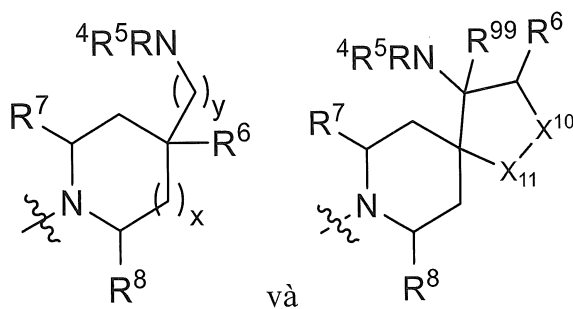
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó:

L_1 là S;

R^1 được chọn từ hydro và metyl;

R^2 được chọn từ (a) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó một nguyên tử khác loại nitơ có thể được thế bằng oxy để tạo thành oxit, (b) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh, (c) aryl hai vòng có 10 cạnh, (d) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, và (e) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó phenyl, heteroaryl, xycloalkyl hai vòng, aryl hai vòng, dị vòng hai vòng và heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, NHR^a , và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano và OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R^3 được chọn từ nhóm gồm:



X^{10} là CR^9 hoặc O,

X^{11} là CH_2 hoặc O, trong đó chỉ một trong số X^{10} và X^{11} có thể là O;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm OH, hoặc

R^6 và R^9 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành aryl có 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl này chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó aryl và heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, C_1 - C_3 alkyl và C_1 - C_3 alkoxy;

R^7 và R^8 là hydro, hoặc

R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết tạo thành cầu etyl sao cho R^3 là vòng hai vòng aza;

R^{99} là hydro hoặc đơteri;

x là 1 hoặc 2;

y là 0 hoặc 1; và

R^a là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, metoxy, halogen và xyano.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^1 là hydro; và

R^2 được chọn từ (a) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong đó heteroaryl này chứa một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm halogen, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_3 alkoxy,

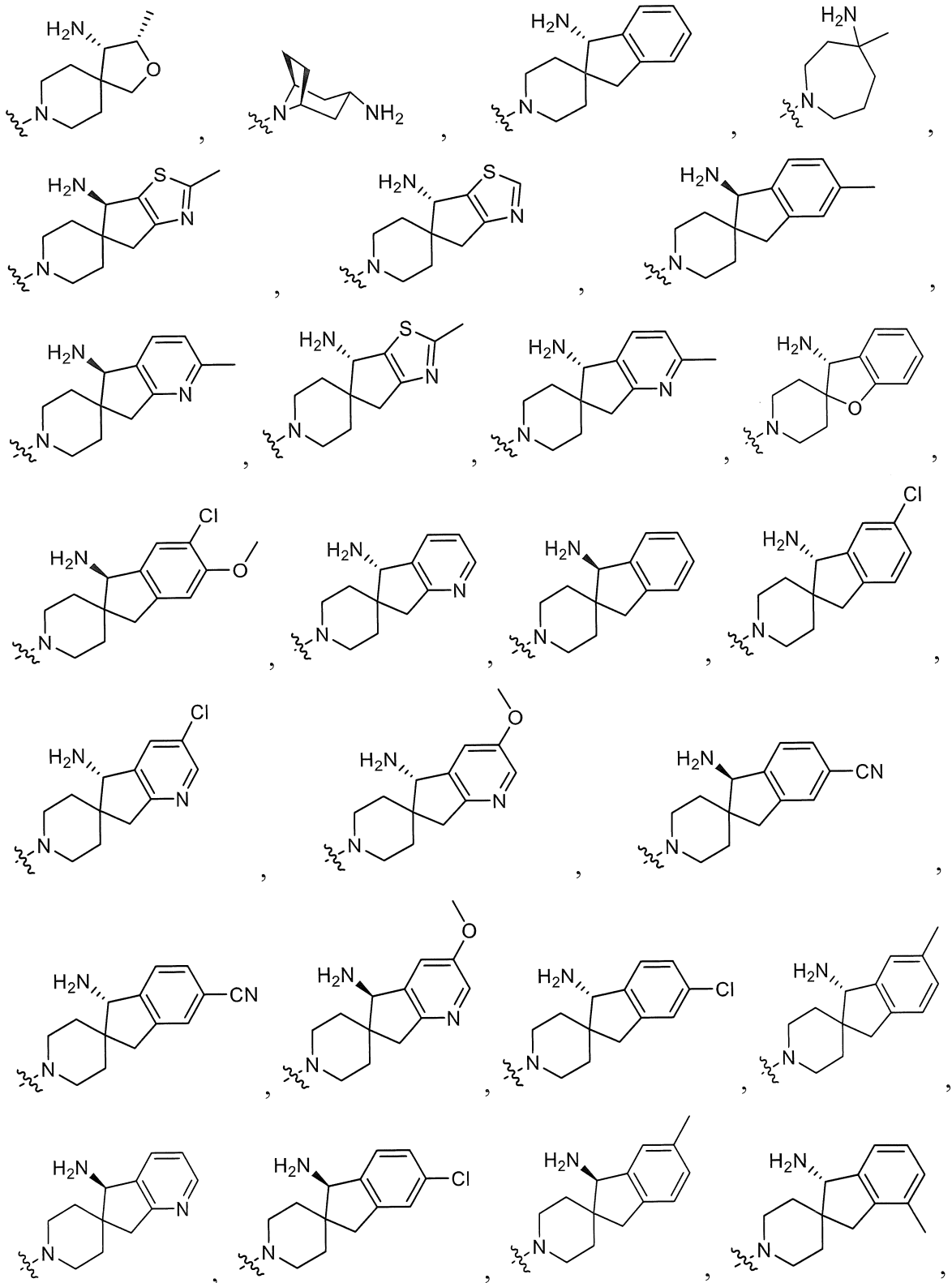
NHR^a, và dị vòng có 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm OH, trong đó dị vòng này chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và oxy; (b) xycloalkyl hai vòng có 8 đến 10 cạnh một phần không no; (c) dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh một phần không no, trong đó dị vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halogen và oxo; (d) heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh trong đó heteroaryl hai vòng này chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó heteroaryl hai vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và C₁-C₃ alkyl;

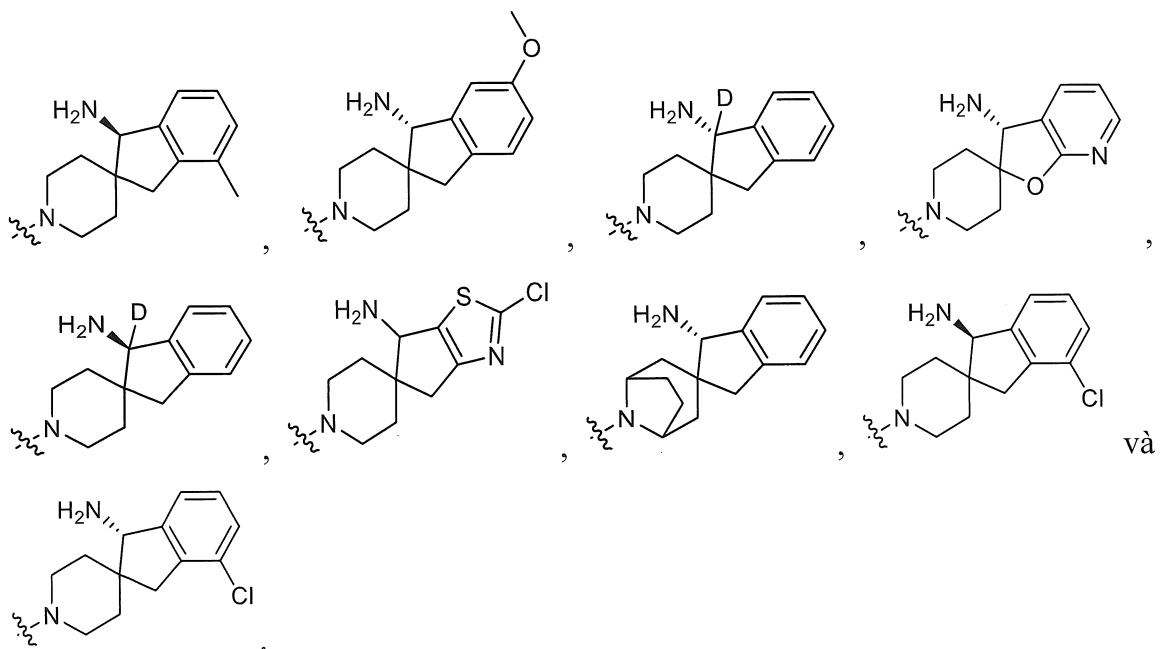
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R¹ là hydro.

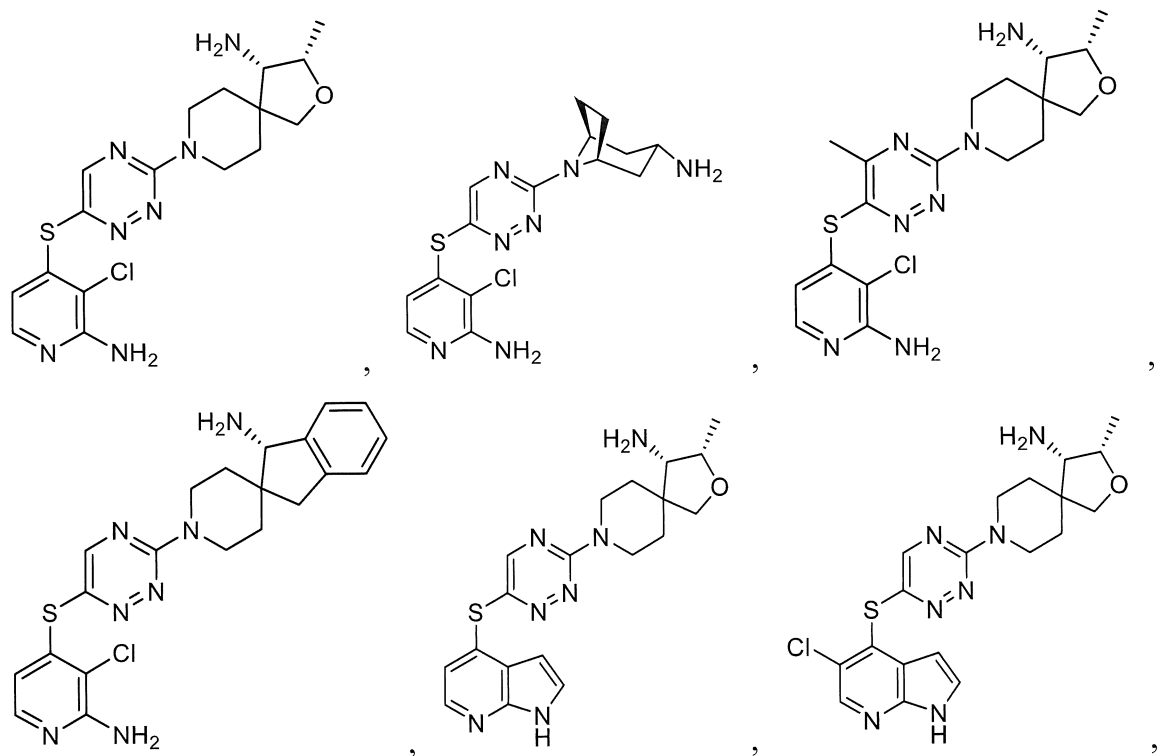
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R² được chọn từ nhóm bao gồm 2-amino-3-clopyridin-4-yl, 2,3-diclopyridin-4-yl, 3-clo-2-metylpyridin-4-yl, 3-clo-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-4-yl, 3-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl, 2,3-dimetylpyridin-4-yl, 2-amino-3-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-amino-5-clopyridin-4-yl, 3-clo-2-metoxypyridin-4-yl, 3-clo-2-(triflometyl)pyridin-4-yl, 6-amino-2-(triflometyl)pyridin-3-yl, 2-amino-3-bromopyridin-4-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-amino-3-flopyridin-4-yl, 3-clo-2-((2-xyano-2-metylpropyl)amino)pyridin-4-yl, 2-amino-3-clo-1-oxidopyridin-4-yl, 3-clo-2-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-4-yl, bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-yl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl, 3,3-diflo-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl, 1*H*-indazol-3-yl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl, isoquinolin-5-yl và 1*H*-indol-3-yl.

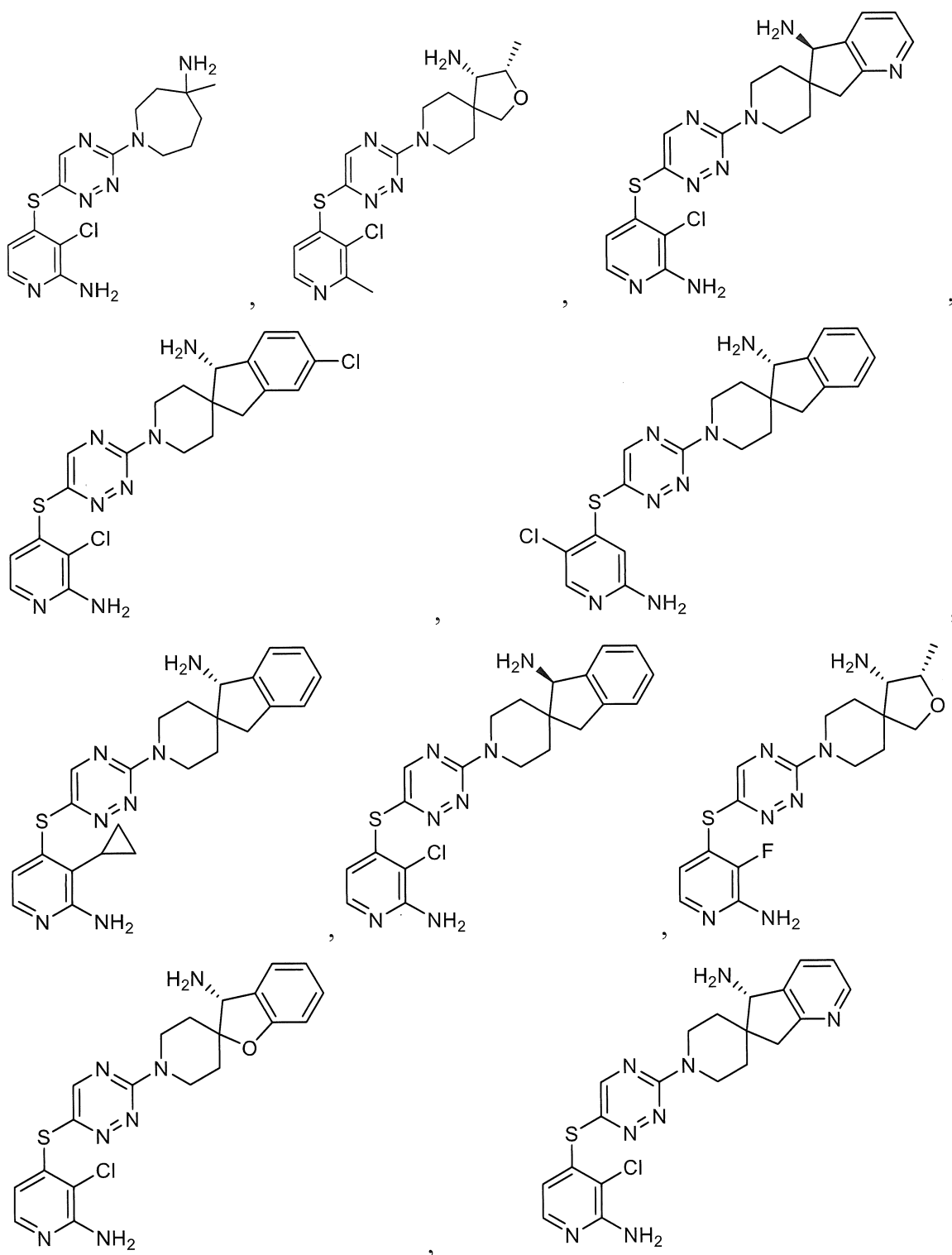
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

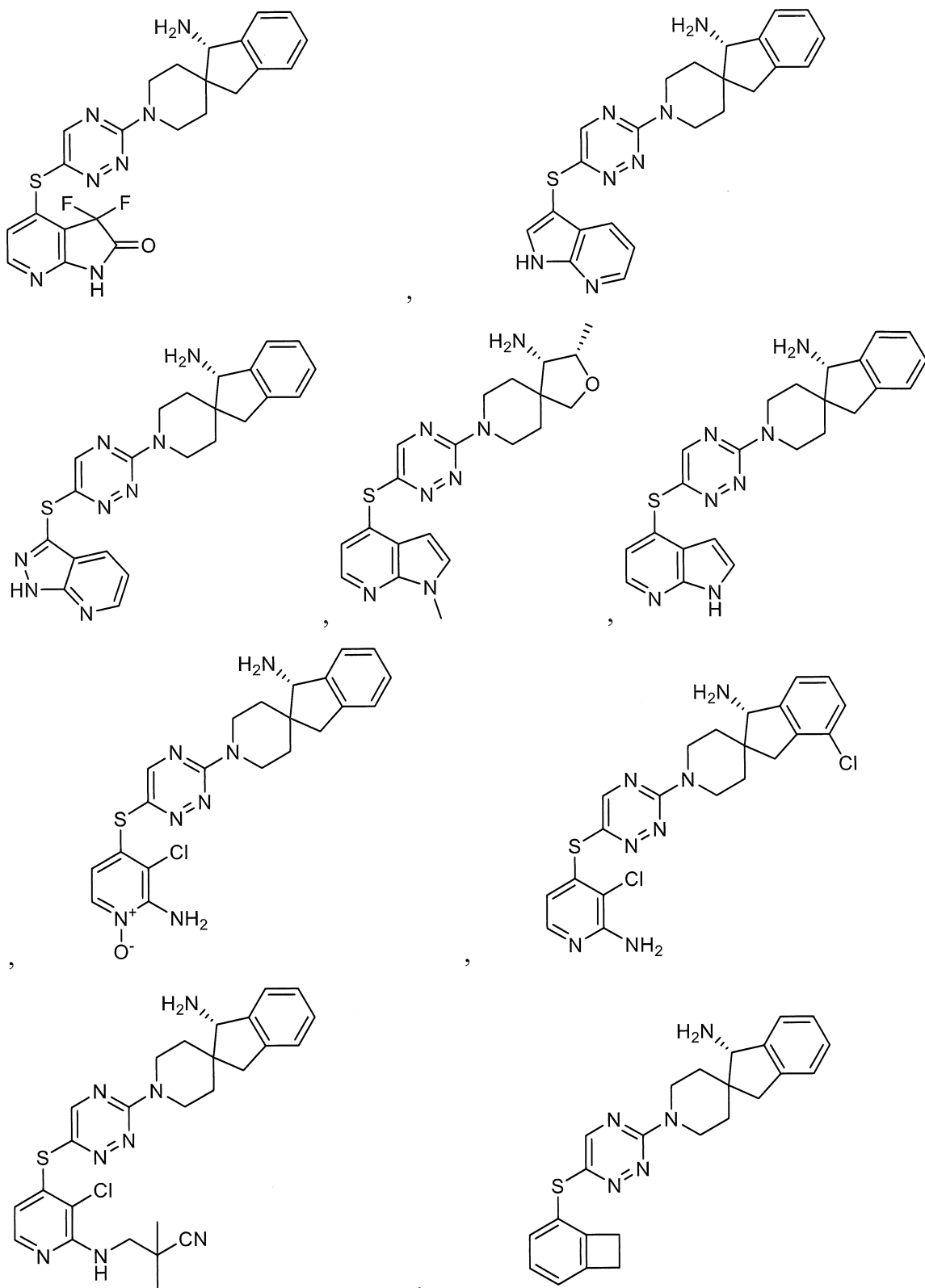


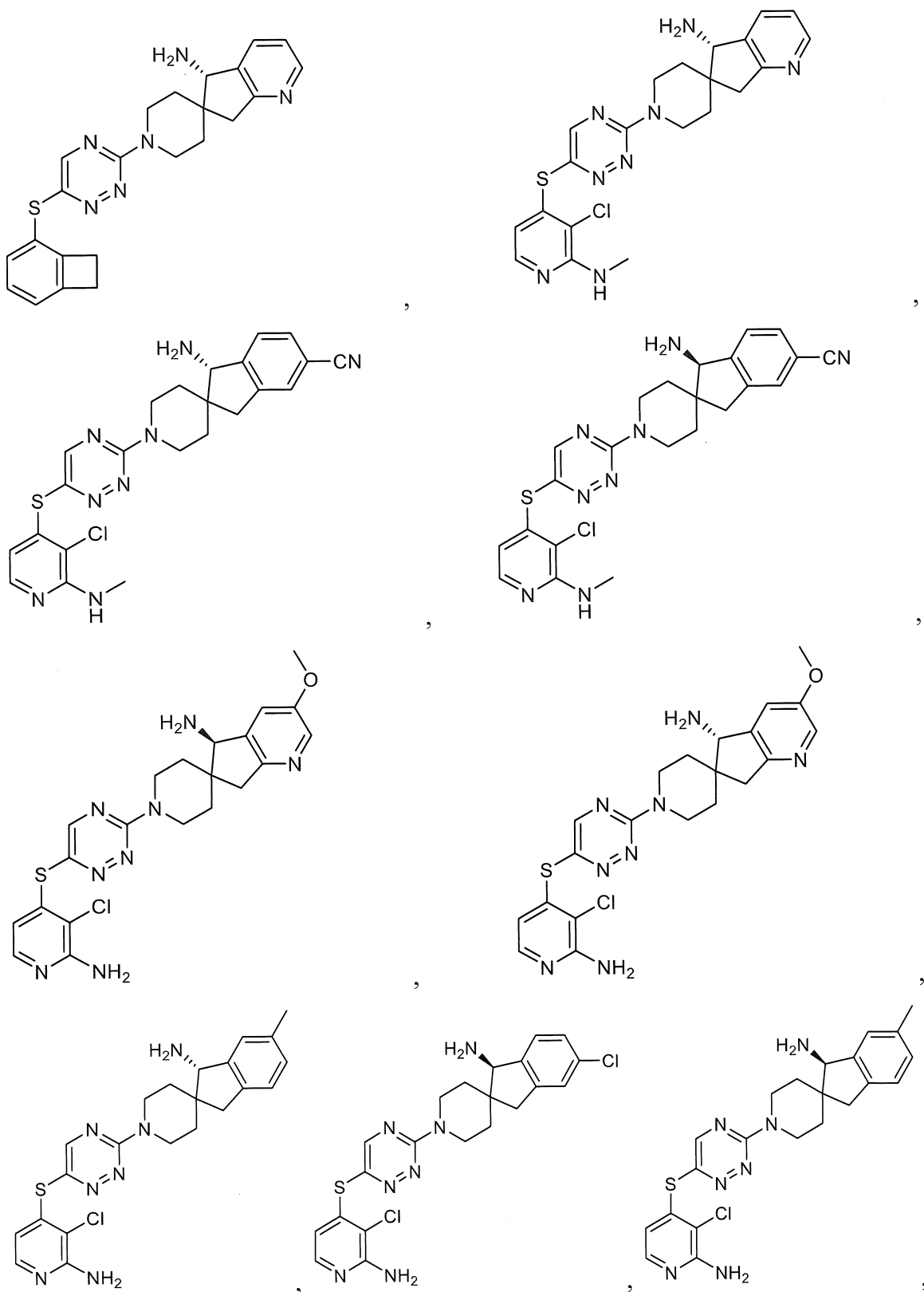


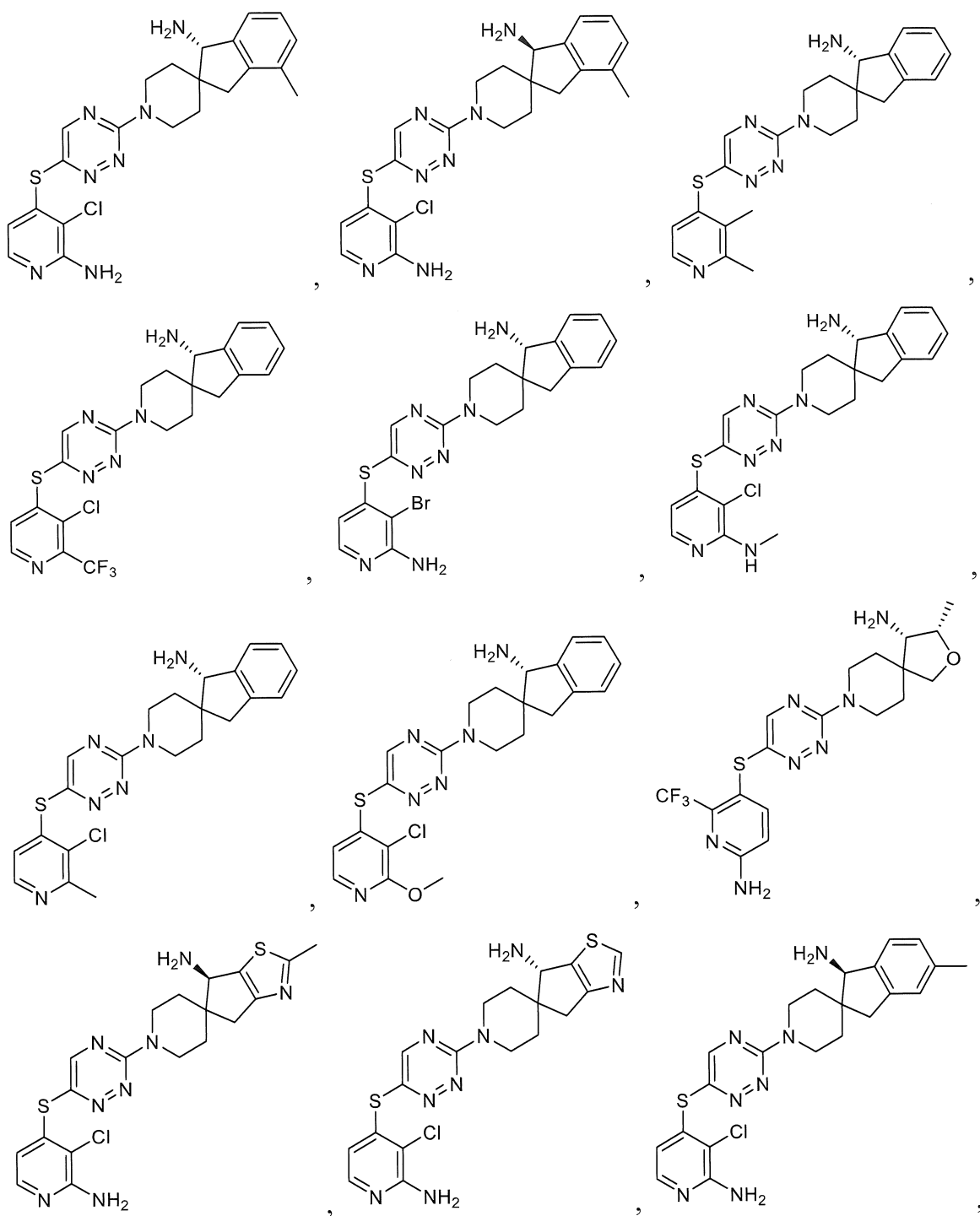
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

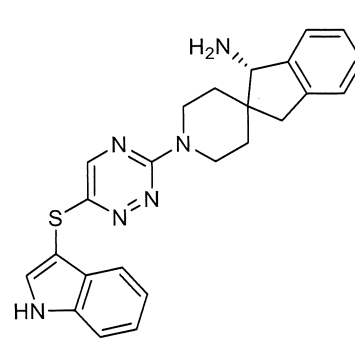
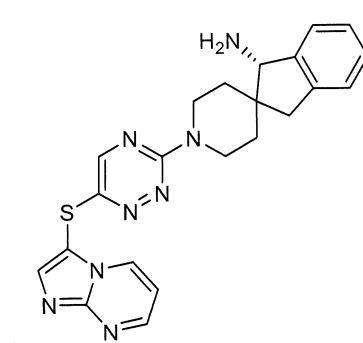
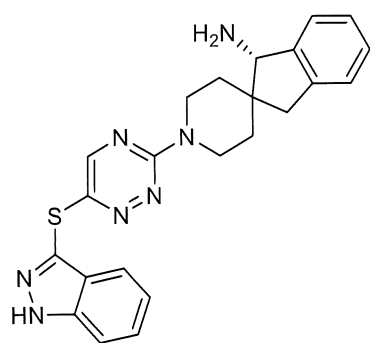
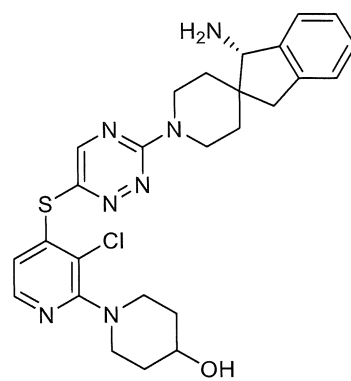
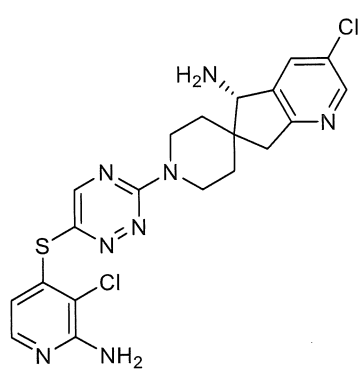
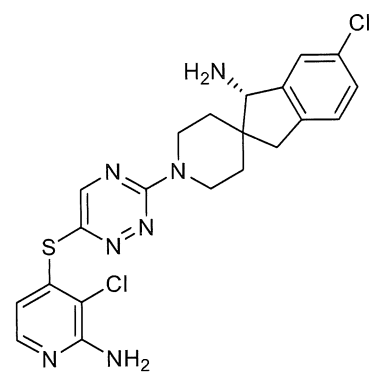
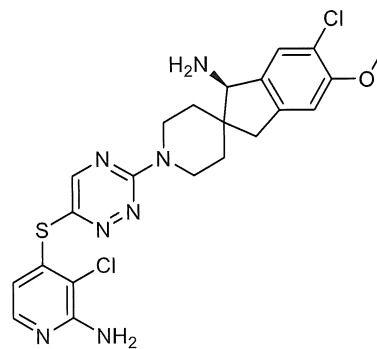
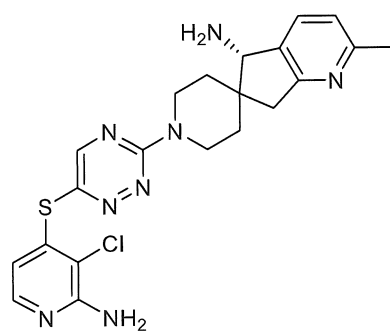
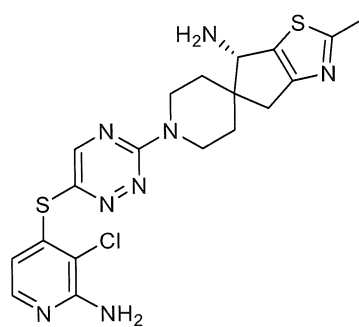
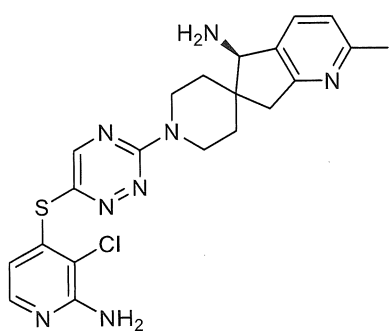


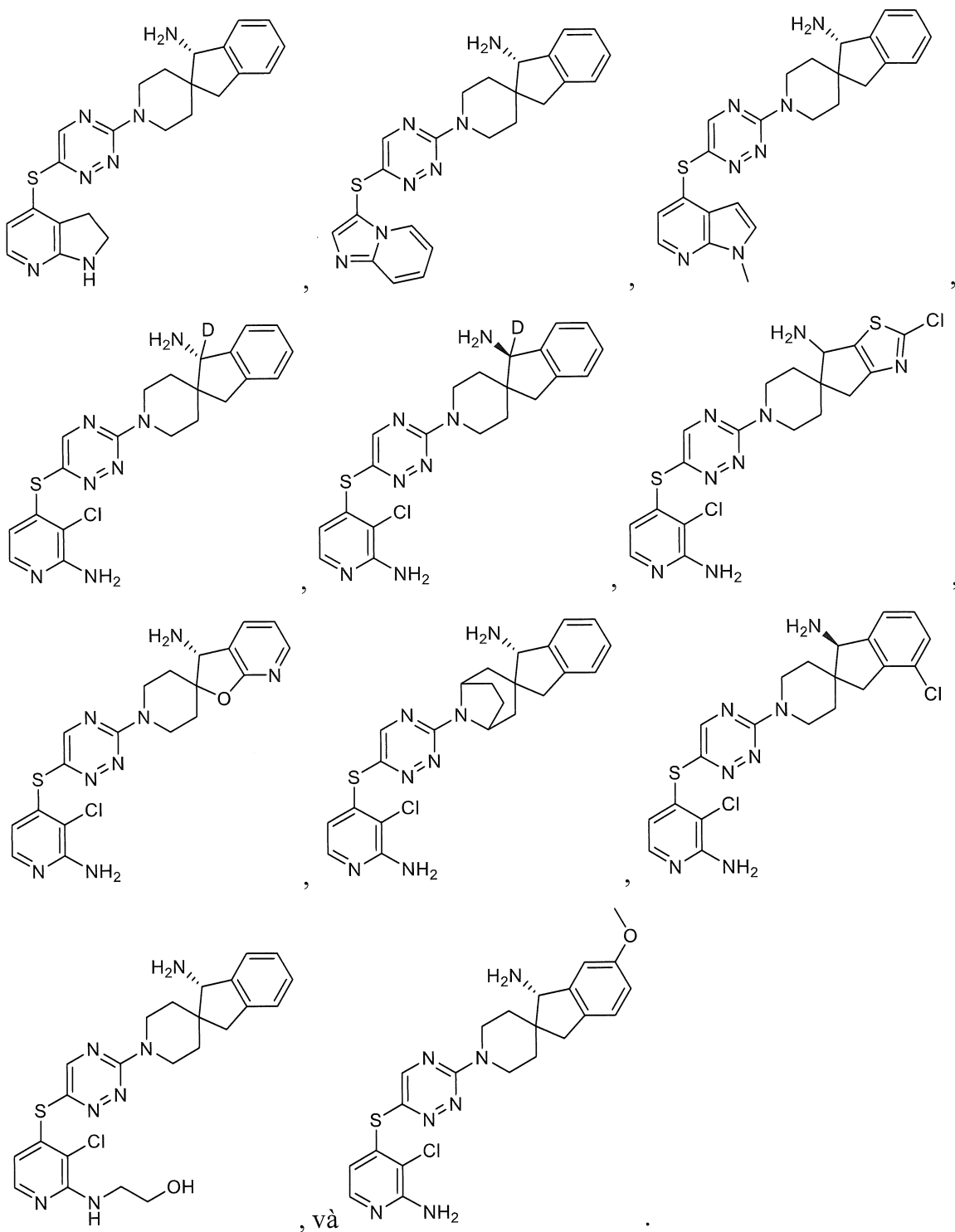




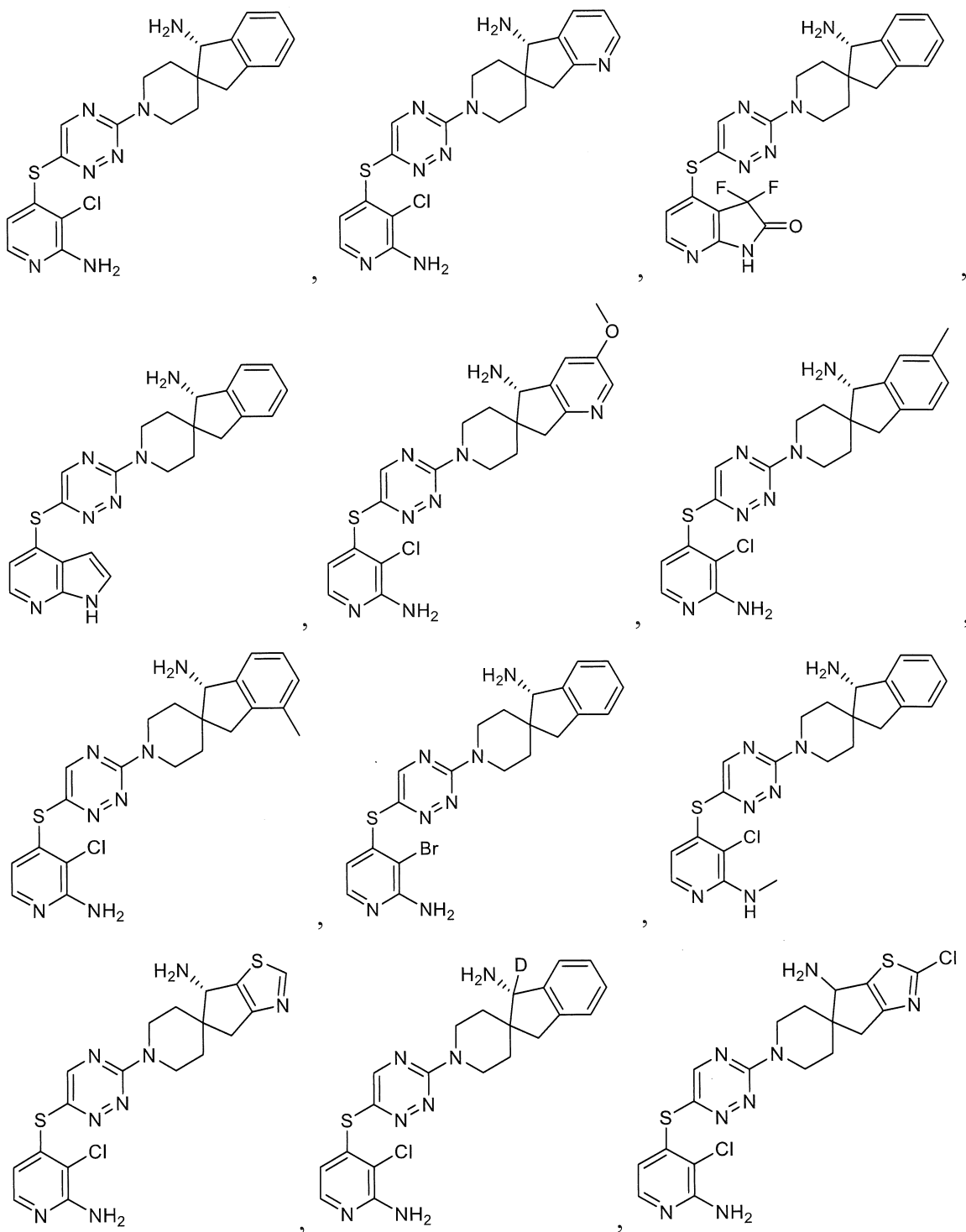


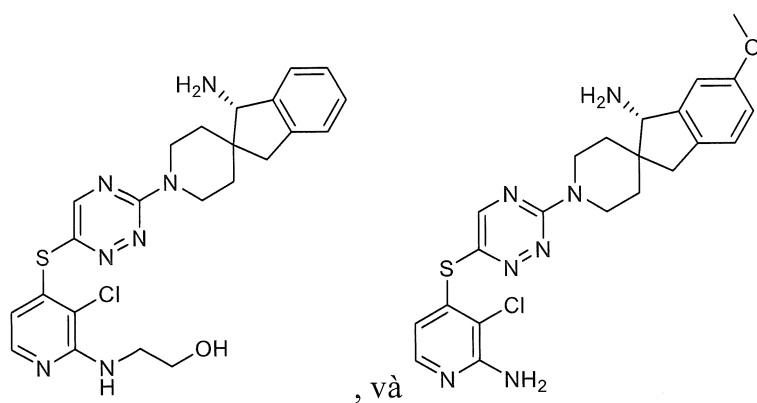




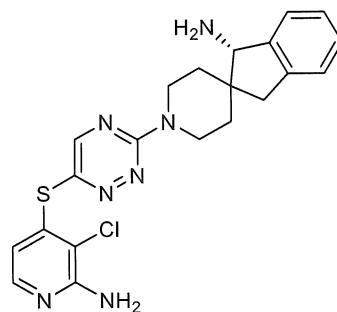


7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc chất hồ biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất này được chọn từ:



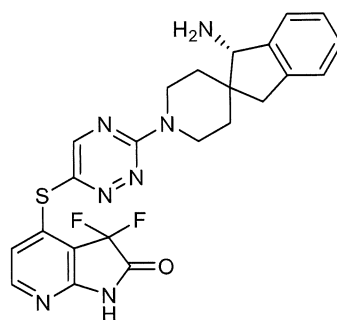


8. Hợp chất:



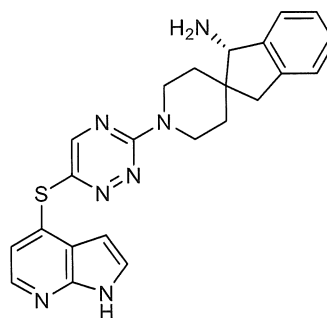
hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

9. Hợp chất:



hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

10. Hợp chất:



hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của hợp chất này.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, hoặc muối được dụng của hợp chất này, và ít nhất một chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng được dụng.