(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) **1-0045277**

(51)[7] **C07D 241/18**; A61K 31/4985; A61P 35/00; C07D 403/12; C07D 241/20; C07D 403/04; A61K 31/497

(13) **B**

(21) 1-2019-00706
(22) 11/07/2017
(86) PCT/US2017/041577 11/07/2017
(87) WO2018/013597 18/01/2018
(30) 62/361,249 12/07/2016 US; 62/449,523 23/01/2017 US
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/06/2019 375A
(71) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
700 Saginaw Drive, Redwood City, California 94063, United States of America
(72) KOLTUN Elena S. (US); GILL Adrian (GB); MELLEM Kevin (US); AAY Naing (US); BUCKL Andreas (DE); SEMKO Christopher (US); KISS Gert (DE); JOGALEKAR Ashutosh (IN); WON Walter (US).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT 3-METYL PYRAZIN ĐƯỢC THẾ 2,5 VÀ 3-METYL PYRAZIN ĐƯỢC THẾ 2,5,6 DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ SHP2 DỊ LẬP THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2019-00706

(57) Sáng chế đề cập đến các chất ức chế SHP2. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế protein tyrosin phosphataza SHP2 hữu ích trong điều trị các bệnh hoặc các rối loạn. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm ức chế SHP2, các phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến SHP2, và các phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein tyrosin phosphataza-2 chứa khu vực SH2 (SHP2) là protein tyrosin phosphataza không thụ thể được mã hóa bởi gen PTPNl 1 mà đóng góp vào nhiều chức năng tế bào khác nhau bao gồm bao gồm tăng sinh, biệt hóa, duy trì chu kỳ tế bào và và sự di gen. SHP2 tham giao vào quá trình truyền tín hiệu thông qua protein kinaza được hóa hóa bởi Ras-mitogen, JAK-STAT hoặc các con đường phosphoinositol 3- kinaza-AKT.

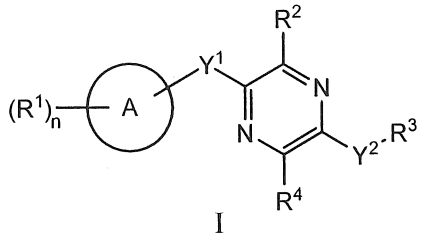
SHP2 có hai khu vực tương đồng Src ở đầu tận cùng N (N-SH2 và C-SH2), khu vực xúc tác (PTP), và đuôi ở đầu tận cùng C. Hai khu vực SH2 điều khiển sự định vị dưới tế bào và điều chỉnh chức năng SHP2. Phân tử này tồn tại ở cấu hình bất hoạt, tự ức chế được ổn định bởi mạng liên kết bao gồm các gốc từ cả hai khu vực N-SH2 và PTP. Khi kích thích bởi ví dụ, các xytokin hoặc các yếu tố sinh trưởng dẫn đến sự tiếp xúc của vị trí xúc tác này dẫn đến hoạt hóa enzym SHP2.

Sự đột biến gen PTPNl 1 và sau đó là gen SHP2 đã được xác định trong một số bệnh của người, như hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính và các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết. Do đó, SHP2 là đích hứa hẹn cao để phát triển các liệu pháp mới để điều trị nhiều bệnh khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu của các phân tử nhỏ để ức chế hoạt tính của SHP2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có khả năng ức chế hoạt tính SHP2. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất các hợp chất được bộc lộ ở đây, dược phẩm chứa các hợp chất này và các phương pháp sử dụng các hợp chất và các chế phẩm này để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến hoạt tính SHP2 bất thường.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



I ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$,$–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$,$–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được nối với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được nối với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$,

$-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc –C_1-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

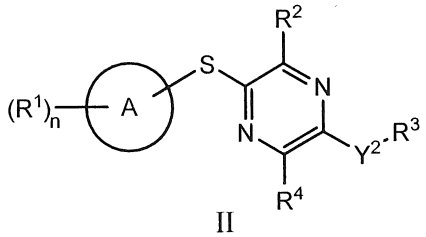
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, hoặc –CN;

R^7 và R^8 độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II:



II ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^2 là –NR^a–, –$(CR^a_2)_m$–, –C(O)–, –$C(R^a)_2NH$–, –$(CR^a_2)_mO$–, –$C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)$–, –$S(O)_2N(R^a)$–, –$N(R^a)S(O)_2$–, –$N(R^a)C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(S)N(R^a)$–, –C(O)O–, –OC(O)–, –$OC(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)O$–, –$C(O)N(R^a)O$–, –$N(R^a)C(S)$–, –$C(S)N(R^a)$–, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên

trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $-NO_2$, –CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, hoặc $-CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –

$NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

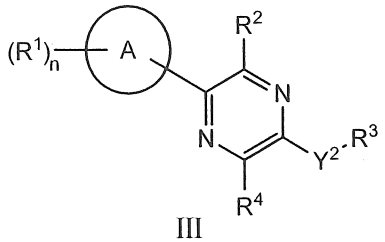
R^5 và R^6 mỗi khi xuất hiện, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi xuất hiện, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi xuất hiện, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi xuất hiện, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức III:



III ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi xuất hiện, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, –

$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi xuất hiện, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

R^5 và R^6 mỗi khi xuất hiện, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng

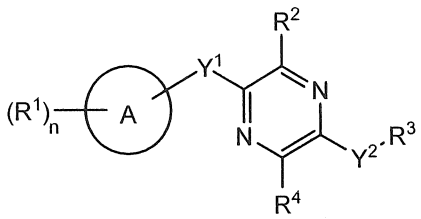
đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi xuất hiện, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi xuất hiện, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi xuất hiện, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-V1:



I-V1 ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2–NH–$, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, được kết hợp lại để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị

vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng này;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, $-OR^6$, halogen, $-NO_2$, –CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$,$-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, =O, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-NH_2$, $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, halogen, $-C(O)OR^b$, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^b độc lập là –H, –D, –OH, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc $-(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, –

$S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

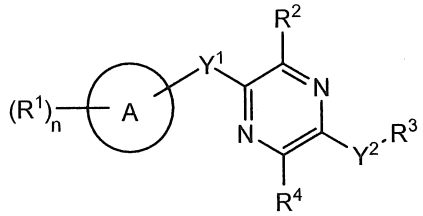
R^3 độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $-(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng spiro, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, $-CF_3$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-OR^b$, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc –CN; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-V2:



I-V2 ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các solvat, các hyđrat, các tautome, và các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2–NH–$, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $–OR^b$, $–NH_2$, $–NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $–(CH_2)_nOH$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CH_2F$, hoặc =O;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, $–OR^6$, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$,$–CO_2R^5$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–NH_2$, $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, –

$S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc $-(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^4 độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_1$-C_6haloalkyl, $-C_1$-C_6hydroxyalkyl, $-CF_2OH$, –CHFOH, $-NH$-NHR^5, $-NH$-OR^5, $-O$-NR^5R^6, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, –OH, –CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc halogen;

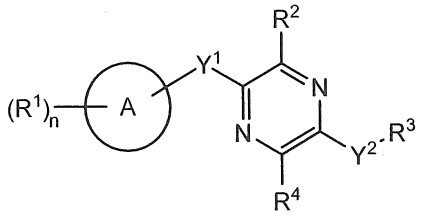
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, $-CF_3$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-OR^b$, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl,

alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-W:



I-W ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các solvat, các hyđrat, các tautome, và các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2–NH–$, $–C(=CH_2)$ –, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, $–OR^6$, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$,– CO_2R^5, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_1$-C_6alkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, hoặc $–(CH_2)_n$-aryl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, hoặc trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc $–(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $–(CH_2)_nOH$, $–C_1$-C_6alkyl, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

R^3 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $–(CH_2)_n$-R^b,

trong đó mỗi alkyl, dị vòng spiro, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc =O;

R^4 độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_1$-C_6haloalkyl, $-C_1$-C_6hydroxyalkyl $-CF_2OH$, –CHFOH $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, –OH, –CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng;

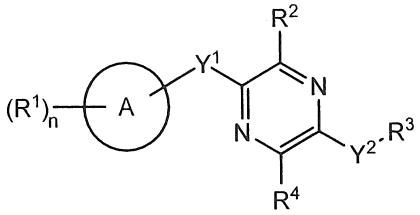
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, $-CF_3$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OR^b, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-X:



I-X ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là –NR^a–, –$(CR^a_2)_m$–, –C(O)–, –$C(R^a)_2NH$–, –$(CR^a_2)_mO$–, –$C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)$–, –$S(O)_2N(R^a)$–, –$N(R^a)S(O)_2$–, –$N(R^a)C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(S)N(R^a)$–, –C(O)O–, –OC(O)–, –$OC(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)O$–, –$C(O)N(R^a)O$–, –$N(R^a)C(S)$–, –$C(S)N(R^a)$–, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, –NO_2, –CN, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, –$C(O)R^5$, hoặc –CO_2R^5, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5, –OR^5, –NR^5R^6,

$-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, –NH-NHR^5, –NH-OR^5, –O-NR^5R^6, –NHR^5, –OR^5, –$NHC(O)R^5$, –$NHC(O)NHR^5$, –$NHS(O)_2R^5$, –$NHS(O)_2NHR^5$, –$S(O)_2OH$, –$C(O)OR^5$, –$C(O)NR^5R^6$, –$S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;_trong đó dị vòng này tùy ý chứa $–S(O)_2–$ trong dị vòng;

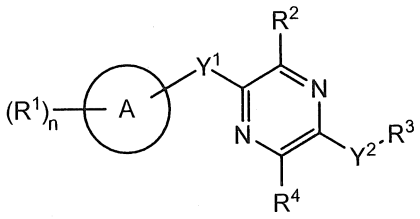
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-Y:



I-Y

,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc –C_1-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –NH_2, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –C_2-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5, –OR^5, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, –$(CH_2)_n$OH, –C_1-C_6alkyl, –CF_3, –CHF_2, hoặc –CH_2F;

R^3 độc lập là –H, –C_1-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc –$(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH, –NH_2, –OR^b, –NHR^b, –$(CH_2)_n$OH, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH, –NH_2, heteroaryl, heteroxyclyl, –$(CH_2)_nNH_2$, –$COOR^b$, –$CONHR^b$, –$CONH(CH_2)_nCOOR^b$, –$NHCOOR^b$, –CF_3, –CHF_2, hoặc –CH_2F;

R^4 độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –NH-NHR^5, –NH-OR^5, –O-NR^5R^6, –NHR^5, –OR^5, –$NHC(O)R^5$, –$NHC(O)NHR^5$, –$NHS(O)_2R^5$, –$NHS(O)_2NHR^5$, –$S(O)_2$OH, –$C(O)OR^5$, –$NH(CH_2)_n$OH, –$C(O)NH(CH_2)_n$OH, –$C(O)NH(CH_2)_nR^b$, –$C(O)R^b$, –NH_2, –OH, –CN, –$C(O)NR^5R^6$, –$S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $–S(O)_2–$ trong dị vòng;

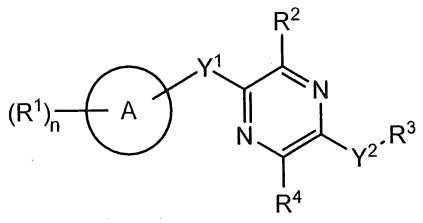
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-Z:



I-Z ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH-, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2$-NH–, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, –

$N(R^a)C(S)N(R^a)$–, –$OC(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)O$–, –$C(O)N(R^a)O$–, –$N(R^a)C(S)$–, hoặc –$C(S)N(R^a)$–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, –NO_2, –CN, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, –$C(O)R^5$, hoặc –CO_2R^5, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5, –OR^5, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là –OR^b, –NH_2, –CN, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, halogen, -$C(O)OR^b$, –C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5, –OR^5, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi xuất hiện độc lập là –OH, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc –C_1-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –NH_2, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –C_2-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5,

$-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^3 độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $-(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^4 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl, $-NH$-NHR^5, $-NH$-OR^5, $-O$-NR^5R^6, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, –OH, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc halogen;

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, được kết hợp lại để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị, bao gồm dùng cho đối tượng này lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế SHP2. Phương pháp này bao gồm dùng cho người bệnh cần điều trị bệnh, một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng này có thể bao gồm thêm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt. Dược phẩm này có thể hữu hiệu trong điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị, bao gồm dùng cho đối tượng này lượng cho hiệu quả điều trị bệnh dược phẩm chứa một hoặc nhiều

hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế SHP2 bao gồm dùng cho người bệnh cần điều trị, một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), và chất mang dược dụng, để sử dụng trong điều trị ngăn ngừa các bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), và

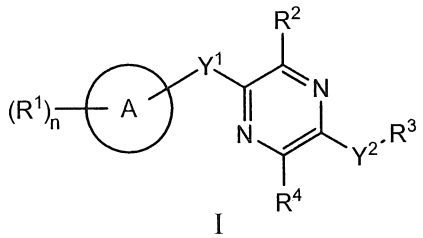
chất mang dược dụng, để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sử dụng làm dược phẩm. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất và các dược phẩm mà là hữu dụng để ức chế SHP2.

Mô tả chi tiết sáng chế

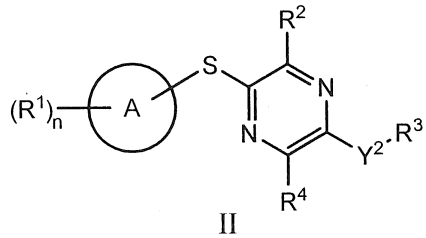
Theo khía cạnh thứ nhất, hợp chất có công thức I được mô tả:



I ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

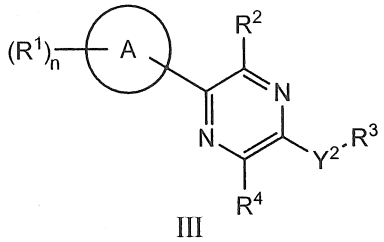
Theo khía cạnh khác, các hợp chất có công thức II được mô tả:



II ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^2, và n được mô tả như trên.

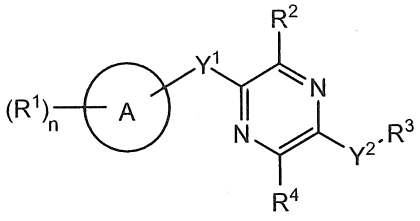
Theo khía cạnh khác, các hợp chất có công thức III được mô tả:



III ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^2, và n được mô tả như trên.

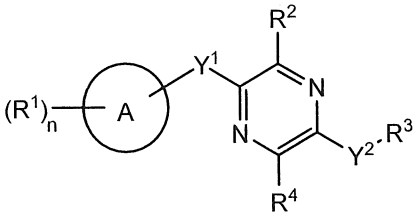
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-V1:



I-V1 ,

trong đó A, R^1, R^3, R^4, Y^1, Y^2, and n được mô tả như trên.

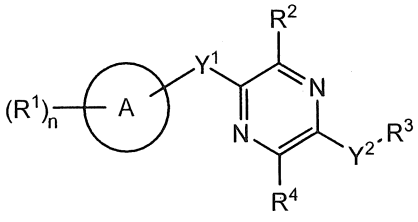
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-V2:



I-V2 ,

trong đó A, R^1, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

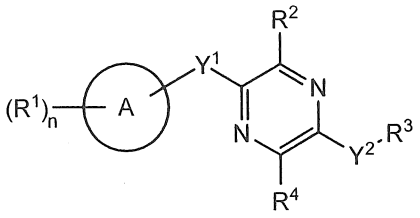
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-W:



I-W ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

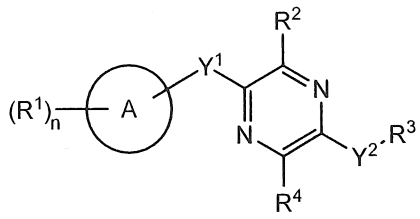
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-X:



I-X ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

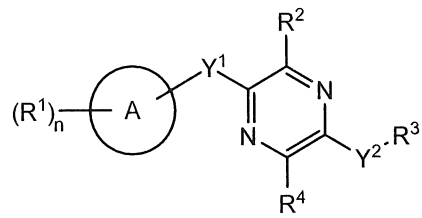
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-Y:



I-Y ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I-Z:



I-Z ,

trong đó A, R^1, R^2, R^3, R^4, Y^1, Y^2, và n được mô tả như trên.

Bản mô tả chi tiết của sáng chế này được trình bày trong bản mô tả đi kèm dưới đây. Mặc dù các phương pháp và các nguyên liệu là tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và các nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế này, các phương pháp minh họa và các nguyên liệu được mô tả bây giờ. Các đặc điểm, các đối tượng và các hữu ích khác của sáng chế này sẽ được làm sáng tỏ từ bản mô tả và từ yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ đính kèm, các dạng số ít cũng bao gồm trừ khi được chỉ định khác trong ngữ cảnh cụ thể. Trừ khi được định nghĩa khác,

tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa tương tự như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật thuộc lĩnh vực sáng chế này. Tất cả các sáng chế và các công bố được viện dẫn trong bản mô tả này được đưa vào bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của các tài liệu này.

Mỗi phương án được mô tả ở đây có thể là riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác bất kỳ.

Các định nghĩa

Các mạo từ số ít được sử dụng trong sáng chế này để đề cập đến một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là ít nhất là một) đối tượng vật thể. Ví dụ, "một yếu tố" nghĩa là một yếu tố hoặc nhiều hơn một yếu tố.

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong sáng chế nghĩa là "và" hoặc "hoặc" trừ khi được chỉ định khác.

"Tùy ý," nghĩa là sự việc hoặc hoàn cảnh được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và bản mô tả này bao gồm các trường hợp trong đó sự việc hoặc hoàn cảnh này xảy ra và các trường hợp trong đó sự việc hoặc hoàn cảnh này không xảy ra. Ví dụ, "aryl tùy ý được thế" bao gồm cả hai "aryl" và "aryl được thế" như được định nghĩa ở đây. Sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, đối với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phần tử thế, nghĩa là các nhóm được dự tính đưa vào để thế hoặc các mô hình thế bất kỳ mà là không hợp lý về mặt không gian, không khả thi về mặt tổng hợp, và/hoặc vốn sẵn là đã không ổn định.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được hiểu nghĩa là gốc hóa học xác định (ví dụ nhóm alkyl) có thể (nhưng không cần để) được nối với các phần tử thế khác (ví dụ các nguyên tử khác loại). Ví dụ, nhóm alkyl mà là tùy ý được thế có thể là chuỗi alkyl bão hòa hoàn toàn (nghĩa là hydrocarbon tinh khiết). Theo một phương án khác, nhóm alkyl tùy ý được thế giống nhau có thể có các phần tử thế khác với hyđrô. Ví dụ, nó có thể ở điểm bất kỳ dọc theo chuỗi này được liên kết với một nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, hoặc phần tử thế khác bất kỳ được

mô tả ở đây. Do đó thuật ngữ "tùy ý được thế" nghĩa là gốc hóa học xác định có khả năng chứa các nhóm chức khác, nhưng không nhất thiết có bất kỳ nhóm chức nữa.

Thuật ngữ "aryl" đề cập đến các nhóm hydrocarbon vòng thơm mà có từ 1 đến 2 vòng thơm, bao gồm các nhóm đơn vòng hoặc các nhóm hai vòng như phenyl, biphenyl hoặc naphtyl. Trong đó chứa hai vòng thơm (hai vòng, v.v..), vòng thơm của nhóm aryl này có thể được nối ở một vị trí (ví dụ, biphenyl), hoặc được ngưng tụ (ví dụ, naphtyl). Nhóm aryl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, từ 1 đến 5 phần tử thế, ở điểm gắn bất kỳ. Các phần tử thế điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, −H, halogen, −O-C_1-C_6alkyl, −C_1-C_6alkyl, −OC_2-C_6alkenyl, −OC_2-C_6alkynyl, −C_2-C_6alkenyl, −C_2-C_6alkynyl, −OH, −OP(O)(OH)$_2$, −OC(O)C_1-C_6alkyl, −C(O)C_1-C_6alkyl, −OC(O)OC_1-C_6alkyl, −NH_2, −NH(C_1-C_6alkyl), −N(C_1-C_6alkyl)$_2$, −S(O)$_2$-C_1-C_6alkyl, −S(O)NHC_1-C_6alkyl, và −S(O)N(C_1-C_6alkyl)$_2$. Các phần tử thế này, chúng có thể cũng tùy ý được thế.

Trừ khi được định nghĩa cụ thể khác, "heteroaryl" nghĩa là gốc thơm một vòng hóa trị một hoặc đa hóa trị hoặc gốc thơm đa vòng có từ 5 đến 24 nguyên tử vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử vòng khác loại được chọn từ N, S, P, và O, các nguyên tử vòng còn lại là C. Heteroaryl như được định nghĩa ở đây cũng có nghĩa là nhóm thơm dị hai vòng trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ N, S, P, và O. Gốc thơm tùy ý được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, indolyl, thiophen-2-yl, quinolyl, benzopyranyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, benzo[*d*]imidazolyl, thieno[3,2-*b*]thiophen, triazolyl, triazinyl, imidazo[1,2-*b*]pyrazolyl, furo[2,3-*c*]pyridinyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, indazolyl, 1-metyl-1*H*-indazolyl, pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, pyrrolo[3,2-*c*]pyridinyl, pyrazolo[3,4-*c*]pyridinyl, thieno[3,2-*c*]pyridinyl, thieno[2,3-c]pyridinyl, thieno[2,3-*b*]pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indolinyl, indolinonyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuran,

chromanyl, thiochromanyl, tetrahydroquinolinyl, dihydrobenzothiazine, dihydrobenzoxanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1,6-naphthyridinyl, benzo[*de*]isoquinolinyl, pyrido[4,3-*b*][1,6]naphthyridinyl, thieno[2,3-*b*]pyrazinyl, quinazolinyl, tetrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridinyl, isoindolyl, isoindolin-1-on, indolin-2-on, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl, pyrrolo[3,4-*b*]pyridinyl, pyrrolo[3,2-*b*]pyridinyl, imidazo[5,4-*b*]pyridinyl, pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinyl, tetrahydropyrrolo [1,2-*a*]pyrimidinyl, 3,4-dihydro-2*H*-1□^{2}-pyrrolo[2,1-*b*]pyrimidin, dibenzo[*b*,*d*]thiophen, pyridin-2-on, furo[3,2-*c*]pyridinyl, furo[2,3-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]thiazinyl, 2-metylbenzo[*d*]oxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzooxazolyl, benzoisoxazolyl, benzo[*d*]isoxazolyl, benzo[*d*]oxazolyl, furo[2,3-*b*]pyridinyl, benzothiophenyl, 1,5-naphthyridinyl, furo[3,2-*b*]pyridinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinyl, benzo[1,2,3]triazolyl, 1-metyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, [1,2,4] triazolo[4,3-*b*]pyridazinyl, quinoxalinyl, benzo[*c*][1,2,5]thiadiazolyl, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolyl, 1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-on, 3,4-dihydro-2*H*-pyrazolo[1,5-*b*][1,2]oxazinyl, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazinyl, 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, thiazolo[5,4-*d*]thiazolyl, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazolyl, thieno[2,3-*b*]pyrrolyl, 3*H*-indolyl, benzo[*d*][1,3] dioxolyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, và các dẫn xuất của nó.

"Alkyl" đề cập đến chuỗi hydrocarbon bão hòa thẳng hoặc phân nhánh. Các nhóm C_1-C_6alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C_1-C_6alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl, isopentyl và neopentyl.

Thuật ngữ "alkenyl" nghĩa là nhóm hydrocarbon béo chứa liên kết đôi cacbon— cacbon và có thể là thẳng hoặc phân nhánh có khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkenyl nhất định có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Được phân nhánh nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl mạch ngắn như metyl, etyl, hoặc propyl được gắn vào chuỗi alkenyl thẳng. Các

nhóm alkenyl điển hình bao gồm etenyl, propenyl, *n*-butenyl, và *i*-butenyl. Nhóm C_2-C_6 alkenyl là nhóm alkenyl chứa khoảng từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkynyl" nghĩa là nhóm hydrocarbon béo chứa liên kết ba cacbon— cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Các nhóm alkynyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi. Được phân nhánh nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl mạch ngắn như metyl, etyl, hoặc propyl được gắn vào chuỗi alkynyl thẳng. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm etynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-metylbutynyl, và *n*-pentynyl. Nhóm C_2-C_6 alkynyl là nhóm alkynyl chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl" nghĩa là vòng cacbon bão hóa một vòng hoặc đa vòng chứa từ 3-18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm nhưng không bị giới hạn đến, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, norboranyl, norborenyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octenyl. C_3-C_8 xycloalkyl là nhóm xycloalkyl chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl có thể được ngưng tụ (ví dụ, decalin) hoặc được tạo cầu (ví dụ, norbornan).

Thuật ngữ "xycloalkenyl" nghĩa là các vòng cacbon một vòng không bão hòa, không thơm chứa từ 4-18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm nhưng không bị giới hạn đến, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và norborenyl. C_4-C_8 xycloalkenyl là nhóm xycloalkenyl chứa từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon.

Theo một số phương án, các thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "heteroxycloalkyl" hoặc "dị vòng" đề cập đến các vòng đơn vòng hoặc đa vòng chứa từ 3 đến 24-cạnh chứa carbon và các nguyên tử khác loại được chọn từ ôxy, phốt pho, nitơ, và lưu huỳnh và trong đó không có các electron π chuyển vị (tính thơm) được cộng hóa trị ở giữa carbon vòng hoặc hoặc các nguyên tử khác loại. Các vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl,

thiazolidinyl, pyranyl, thiopyranyl, tetrahydropyranyl, dioxalinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-ôxit, thiomorpholinyl S-diôxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl. Các vòng heteroyxyclyl hoặc heteroxycloalkyl có thể cũng được ngưng tụ hoặc được tạo cầu, ví dụ, có thể là vòng hai vòng.

Theo một số phương án "heteroxyclyl" hoặc "heteroxycloalkyl" hoặc "dị vòng" là vòng một vòng hoặc hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa, bão hòa một phần chứa từ 3-24 nguyên tử mà trong số đó chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc ôxy, có thể trừ khi không được chỉ định khác là cacbon hoặc được liên kết nitơ, trong đó nhóm $–CH_2–$ có thể tùy ý được thay thế bằng –C(O)– hoặc nguyên tử lưu huỳnh vòng có thể tùy ý được ôxy hóa để tạo thành các S-ôxit. "Heteroxyclyl" có thể là vòng một vòng hoặc hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa, bão hòa một phần chứa 5 hoặc 6 nguyên tử mà trong số đó có ít nhất một nguyên tử được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc ôxy, mà có thể trừ khi được chỉ định khác là cacbon hoặc được liên kết nitơ, trong đó nhóm $–CH_2–$ có thể tùy ý được thay thế bằng –C(O)– hoặc nguyên tử lưu huỳnh vòng có thể tùy ý được ôxy hóa để tạo thành (các) S-ôxit. Các ví dụ không giới hạn và các giá trị thích hợp về thuật ngữ "heteroxyclyl" là thiazolidinyl, pyrolidinyl, pyrrolinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, 2-benzoxazolinonyl, 1,1-dioxotetrahydro thienyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-oxazolidinonyl, 5,6-dihydro uracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 4-thiazolidonyl, morpholino, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzothienyl, tetrahydropyranyl, piperidyl, 1-oxo-1,3-dihydroisoindolyl, piperazinyl, thiomorpholino, 1,1-dioxothiomorpholino, tetrahydropyranyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thienyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, pyranyl, indolyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, 4-pyridonyl, quinolyl và 1-isoquinolonyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" nghĩa là nhóm flo, clo, brom, hoặc iôt.

Thuật ngữ "carbonyl" đề cập đến nhóm chức chứa nguyên tử cacbon được liên kết đôi với nguyên tử ôxy. Nó có thể được viết tắt ở đây là "oxo," là C(O), hoặc là C=O.

"Vòng spiro" nghĩa là hệ thống vòng hai vòng tạo thành từ cacbon với cả hai vòng được liên kết thông qua một nguyên tử. Vòng này có thể là khác nhau về kích cỡ và bản chất, hoặc giống nhau về kích cỡ và bản chất. Các ví dụ bao gồm spiropentan, spirohexan, spiroheptan, spirooctan, spirononan, or spirodecan. Một hoặc cả hai vòng trong vòng spiro có thể được ngưng tụ với vòng cacbon, dị vòng, vòng thơm, hoặc dị vòng thơm. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong vòng spiro có thể được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, S, hoặc P). Vòng C_5-C_{12} spiro là vòng spiro chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "dị vòng spiro," "spiroheteroxyclyl," "spiro dị vòng" được hiểu nghĩa là vòng spiro trong đó ít nhất một trong số các vòng là dị vòng (ví dụ, ít nhất một trong số các vòng này là furanyl, morpholinyl, hoặc piperadinyl). Dị vòng spiro có thể chứa trong khoảng từ 5 đến 12 nguyên tử, ít nhất trong số các nguyên tử này là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây và chất mang dược dụng. Như được sử dụng ở đây "chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng" bao gồm không giới hạn đến tá dược, chất mang, chất phụ trợ, chất trượt, chất tạo ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, thuốc nhuộm/thuốc màu, hương liệu, chất hoạt động bề mặt, chất làm ướt, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất đẳng trương, dung môi, chất hoạt động bề mặt, hoặc chất nhũ hóa mà đã được chứng nhận bởi cơ quan dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ mà là được phép sử dụng cho người và vật nuôi.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được bộc lộ ở đây. "Các muối dược dụng" điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn

đến, ví dụ, các muối hòa tan trong nước và không hòa tan trong nước, như các muối axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iođua, sethionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối amoni N-metylglucamin, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, *p*-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, sucxinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiođua, và valerat salts.

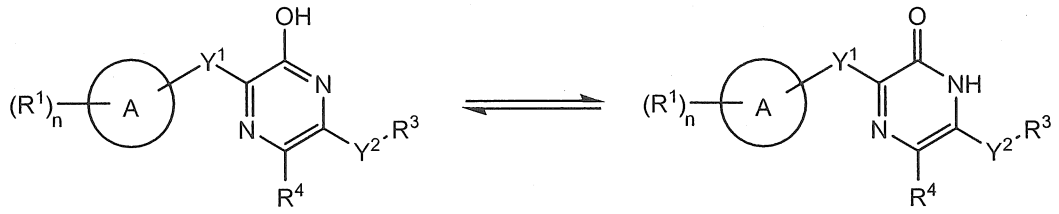
"Muối dược dụng" cũng bao gồm cả hai muối cộng axit và muối cộng bazơ. "Muối cộng axit dược dụng" đề cập đến các muối mà vẫn giữ được hiệu quả và đặc điểm sinh học của các bazơ tự do, mà không có hoạt tính sinh học hoặc đặc điểm không mong muốn khác, và được tạo thành với các axit vô cơ như, nhưng không giới hạn đến, axit hydrochloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương từ, và các axit hữu cơ như, nhưng không giới hạn đến, axit axetic, axit 2,2-dicloacetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit carbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, axit glycolic, axit hippuric, axit isobutyric, axit lactic, axit lactobionic, axit lauric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit mucic, axit naphthalen-l,5-disulfonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit l-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit oleic, axit

orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit propionic, axit pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit sebacic, axit stearic, axit sucxinic, axit tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit undexylenic, và các axit tương tự.

"Muối cộng bazơ dược dụng" đề cập đến các muối mà vẫn giữ được hiệu quả và đặc điểm sinh học của các axit tự do, mà không có hoạt tính sinh học hoặc đặc điểm không mong muốn khác. Các muối này được điều chế từ sự cộng hợp bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ vào axit tự do. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và các bazơ tương tự. Ví dụ, các muối vô cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, muối amoni, natri, kali, canxi, và magie. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa amoni, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetylaminoetanol, 2-dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lyzin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, benetamin, benzatin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, trietanolamin, trometamin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiperidin, polyamin và nhựa tương tự.

Thuật ngữ "tautome" đề cập đến bộ các hợp chất có số và loại nguyên tử giống nhau, nhưng khác nhau ở sự kết nối liên kết và là cân bằng với nhau. Mỗi "tautome" là một thành viên của bộ hợp chất này. Thông thường là một tautome được đưa ra nhưng được hiểu rằng một cấu trúc này nghĩa là sẽ cho tất cả các tautome mà có thể tồn tại. Các ví dụ bao gồm hiện tượng tautome hóa enol-keton. Khi keton được đưa ra, được hiểu rằng cả hai dạng enol và keton là một phần của sáng chế này.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế này có thể tồn tại ở dạng tautome. Theo một số phương án về hợp chất được bộc lộ ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z), R^2 có thể là ôxy và các tautome của hợp chất này có thể tồn tại cân bằng:



Sáng chế bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả ở đây. Thuật ngữ "tiền dược chất," như được sử dụng trong sáng chế này, nghĩa là hợp chất mà có thể được chuyển hóa *in vivo* bằng cách chuyển hóa (ví dụ, bằng cách thủy phân) thành hợp chất được bộc lộ ở đây. Hơn nữa, như được sử dụng ở đây tiền dược chất là dược chất mà là bất hoạt trong cơ thể, nhưng được biến đổi trong cơ thể thường là trong khi hấp thụ hoặc sau khi hấp thụ từ đường dạ dày-ruột thành hoạt chất. Sự biến đổi tiền dược chất thành hoạt chất trong cơ thể có thể được thực hiện theo phương thức hóa học hoặc theo phương thức sinh học (nghĩa là sử dụng enzym).

Sáng chế bao gồm các dạng solvat của các hợp chất được mô tả ở đây. Thuật ngữ "solvat" đề cập đến phức chất của phép tính hợp thức biến đổi được tạo thành chất tan và dung môi. Các dung môi này cho mục đích của sáng chế này không thể gây cản trở đến hoạt tính sinh học của chất tan. Các ví dụ về các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, nước, MeOH, EtOH, và AcOH. Các dung môi trong đó nước là phân tử dung môi thường được đề cập đến là các hydrat. Các hydrat bao gồm các chế phẩm chứa khối lượng hợp thức của nước, cũng như các chế phẩm chứa các khối lượng nước biến đổi.

Sáng chế bao gồm các dạng chất đồng phân của các hợp chất được mô tả ở đây. Thuật ngữ "các chất đồng phân" đề cập đến các hợp chất có thành phần và trọng lượng phân tử giống nhau nhưng khác nhau về các đặc điểm vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác biệt về mặt cấu trúc có thể là ở sự cấu tạo (các đồng

phân hình học) hoặc khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực (chất đồng phân lập thể). Về các chất đồng phân lập thể, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng và có thể xảy ra là các raxemat, hỗn hợp raxemic và là từng chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" đề cập đến bộ các hợp chất mà có số và loại nguyên tử giống nhau và cùng có chung sự kết nối liên kết giữa các nguyên tử này giống nhau, nhưng khác nhau ở cấu trúc ba chiều. Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" đề cập đến thành viên bất kỳ của bộ hợp chất này. Ví dụ, chất đồng phân lập thể có thể là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Sáng chế này bao gồm chất đồng phân lập thể của các hợp chất được mô tả ở đây.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân hình học và chất đồng phân vị trí. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế hợp thành liên kết đôi hoặc vòng ngưng tụ, cả hai dạng cis- và trans-, cũng như các hỗn hợp, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phần tử thế này có thể là ở dạng cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl đã thế hai lần, phần tử thế xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" đề cập đến cặp chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương không chồng lên nhau. Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" đề cập đến một thành phần của cặp chất đồng phân lập thể này. Thuật ngữ "raxemic" đề cập đến hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 các chất đồng phân đối ảnh. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất được mô tả ở đây. Mỗi hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh mà phù hợp với cấu trúc chung của hợp chất này. Các hợp chất này có thể là ở dạng tinh khiết raxemic hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng khác bất kỳ về mặt hóa học lập thể. Theo một số phương án các hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh-(*S*). Theo các phương án khác, các hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh-

(*R*). Theo các phương án khác nữa, các hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (-).

Theo một số phương án, các hợp chất và các chế phẩm của sáng chế này có thể được làm giàu để cung cấp chủ yếu là một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất được bộc lộ ở đây. Hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 phần trăm mol một chất đồng phân đối ảnh, hoặc tốt hơn là ít nhất 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 hoặc thậm chí 100 phần trăm mol. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh và hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh khác, trong đó hầu như không chứa nghĩa là chất này chiếm ít hơn 10%, hoặc ít hơn 5%, hoặc ít hơn 4%, hoặc ít hơn 3%, hoặc ít hơn 2%, hoặc ít hơn 1% so với khối lượng của các chất đồng phân đối ảnh khác, ví dụ, trong hợp chất hoặc hỗn hợp chất. Ví dụ, nếu hợp chất hoặc hỗn hợp chất chứa 98 gam chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và 2 gam chất đồng phân đối ảnh thứ hai, nó sẽ được nói rằng chứa 98 phần trăm mol chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và chỉ 2 phần trăm mol chất đồng phân đối ảnh thứ hai.

Thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" đề cập đến bộ chất đồng phân lập thể mà không thể chồng được lên nhau bằng cách xoay xung quanh các liên kết đơn. Ví dụ, các liên kết đôi cis- và trans-, các sự thay thế endo- và exo- trên các hệ thống vòng hai vòng, và các hợp chất chứa nhiều tâm lập thể có các cấu hình tương đối khác nhau được xem là chất đồng phân không đối quang. Thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" đề cập đến thành phần bất kỳ của bộ các hợp chất này. Trong một số ví dụ được trình bày, con đường tổng hợp có thể tạo ra một chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Sáng chế bao gồm chất đồng phân không đối quang của các hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, các hợp chất và các chế phẩm của sáng chế này có thể được làm giàu để cung cấp chủ yếu một chất đồng phân không đối quang của hợp chất được bộc lộ ở đây. Hỗn hợp đượoc làm giàu chất đồng phân không

đối quang có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 phần trăm mol một chất đồng phân không đối quang, hoặc ưu tiên hơn là ít nhất 75, 99, 95, 96, 97, 98, 99, hoặc thậm chí 100 phần trăm mol.

Hợp chất được mô tả ở đây bao gồm tiếp tất cả các hợp chất được đánh dấu chất đồng vị dược dụng. Hợp chất "có chất đồng vị" hoặc "được đánh dấu đồng vị" là hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng hoặc được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên (nghĩa là có trong tự nhiên). Ví dụ, theo một số phương án, trong các hợp chất được mô tả ở đây nguyên tử hyđrô được thay thế hoặc thay bằng một hoặc nhiều đơtori hoặc triti. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế này, ví dụ, các hợp chất được kết hợpvới chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, hữu ích trong các nghiên cứu dược chất và/hoặc sự phân bố mô nền. Các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, ví dụ., ^{3}H, và cacbon 14, ví dụ, ^{14}C, là đặc biệt hữu dùng trong mục đích này vì chúng dễ dàng được kết hợp đưa vào và phương pháp phát hiện nhanh. Sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơtori, ví dụ, ^{2}H, có thể tạo ra các hữu ích trong điều trị nhất định dẫn đến độ ổn định trong chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo gia tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng sẽ giảm bớt, và có thể do đó có thể được ưu tiên trong một số tình huống nhất định. Các chất đồng phân thích hợp có thể được đưa vào trong các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm nhưng không bị giới hạn đến ^{2}H (cũng được viết là D cho đơ tơ ri), ^{3}H (cũng được viết là T cho triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl , ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, và ^{131}I. Các sự thay thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, và ^{13}N, có thể là hữu ích trong các nghiên cứu chụp positron cắt lớp (Positron Emission Topography-PET).

"Khối lượng hữu hiệu" khi được sử dụng cùng với hợp chất là khối lượng cho hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh trong đối tượng được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang" như được sử dụng trong sáng chế này bao gồm các chất mang, tá dược và chất pha loãng và nghĩa là nguyên liệu, chế phẩm hoặc phương tiện chuyên chở như chất độn, chất pha loãng, tá dược, dung môi lỏng hoặc rắn, hoặc nguyên liệu để chứa đựng mà tham gia vào việc mang hoặc vận chuyển dược chất từ một cơ quan, hoặc một phần của cơ thể đến một cơ quan khác hoặc phần khác cơ thể đối tượng.

Thuật ngữ "điều trị" cho đối tượng, đề cập đến sự cải thiện ít nhất một triệu chứng của bệnh trong đối tượng. Điều trị bao gồm chữa trị, làm cải thiện hoặc ít nhất làm thuyên giảm một phần bệnh này.

Thuật ngữ "ngăn ngừa" hoặc "phòng ngừa" cho đối tượng đề cập đến việc giữ cho bệnh hoặc rối loạn không gây ra sự khó chịu cho đối tượng. Phòng ngừa bao gồm cả điều trị phòng bệnh. Ví dụ, ngăn ngừa có thể bao gồm dùng cho đối tượng một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ ở đây trước khi đối tượng cảm thấy khó chịu vì bệnh và việc dùng này sẽ giữ cho đối tượng khỏi cảm thấy khó chịu vì bệnh này.

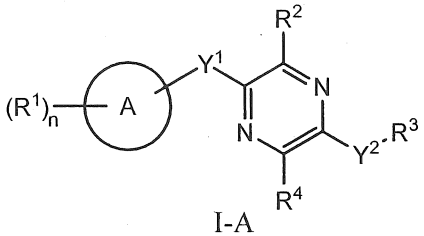
Thuật ngữ "rối loạn" được sử dụng trong sáng chế này để chỉ và được sử dụng hoán đổi thay thế cho nhau với các thuật ngữ bệnh, tình trạng bệnh hoặc sự đau ốm trừ khi được chỉ định khác.

Thuật ngữ "được dùng" "dùng," hoặc "việc dùng" như được sử dụng trong sáng chế này đề cập đến việc dùng trực tiếp một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ theo sáng chế hoặc muối dược dụng của một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ theo sáng chế cho đối tượng, hoặc dùng dẫn xuất tiền dược chất hoặc chất tương tự của hợp chất này hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chế phẩm cho đối tượng, mà có thể tạo ra khối lượng tương đương hoạt chất trong cơ thể của đối tượng.

"Người bệnh" hoặc "đối tượng" là động vật có vú, ví dụ, người, chuột, chuột rat, chuột lang, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, hoặc linh trưởng không phải người, như khỉ, tinh tinh, khỉ đầu chó hoặc khỉ nâu.

Hợp chất theo sáng chế

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I, hợp chất này có công thức I-A:



I-A ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các solvat, các hyđrat, các tautome, và các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là aryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O;

trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl một vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng oxo;

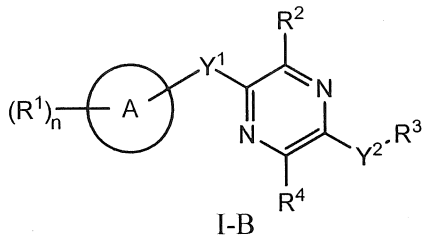
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 or 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I, hợp chất này có công thức I-B:



I-B ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các solvat, các hyđrat, các tautome, và các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là –NR^a–, –$(CR^a_2)_m$–, –C(O)–, –$C(R^a)_2NH$–, –$(CR^a_2)_mO$–, –$C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)$–, –$S(O)_2N(R^a)$–, –$N(R^a)S(O)_2$–, –$N(R^a)C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(S)N(R^a)$–, –C(O)O–, –OC(O)–, –$OC(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)O$–, –$C(O)N(R^a)O$–, –$N(R^a)C(S)$–, –$C(S)N(R^a)$–, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, –NO_2, –

CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, hoặc $-CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl một vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng oxo;

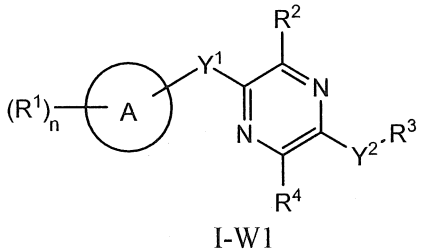
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một hoặc nhiều phương án về các hợp chất có công thức I-W, hợp chất này có công thức I-W1:



I-W1 ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là vòng đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc các vòng đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, hoặc $–(CR^a_2)_mO–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–OR^6$, halogen, –CN, $–NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, hoặc $–S(O)_2R^5$;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc aryl; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–OR^5$, hoặc $–NR^5R^6$;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, hoặc trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, $–(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $–(CH_2)_nOH$, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

R^3 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $–(CH_2)_n$-R^b,

trong đó mỗi alkyl, dị vòng spiro, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc =O;

R^4 độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_1$-C_6haloalkyl, $-C_1$-C_6hydroxyalkyl $-CF_2OH$, –CHFOH $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, NH_2, –OH, –CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng này;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, hoặc –CN;

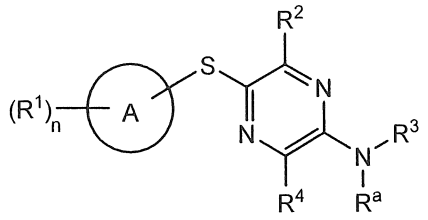
R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-OR^b$, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W1, Y^2 là $-(CR^a_2)_m-$. Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W1, Y^2 là $-NR^a-$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W hoặc I-W1, hợp chất này có công thức I-W2:



I-W2

Theo một hoặc nhiều phương án về Công thức I-W2, A là heteroxycloalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, A là aryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, A là heteroaryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, A là pyridinyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, n độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^1 độc lập tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, halogen, hoặc $-NR^5R^6$. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^1 độc lập là metyl, flo, clo, hoặc $-NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^2 là OR^b. Trong các phương án nhất định, R^b là H hoặc $-C_1$-C_6alkyl được thế. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^2 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^2 là metyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, mà được thế bằng một hoặc nhiều –OH. Trong các phương án nhất định, R^4 là $-CH_2$-OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là $-C_1$-C_6haloalkyl hoặc $-C_1$-C_6hydroxyalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^4 là $-CF_2OH$ hoặc –CHFOH.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là $-C_1$-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là $-C_1$-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, hoặc $-(CH_2)_nOH$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 là dị vòng spiro đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng

có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

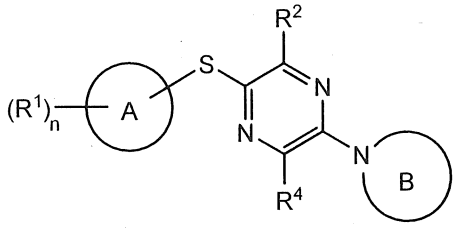
Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 10 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, xycloalkyl được thế bằng oxo.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W2, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, dị vòng này được thế bằng oxo.

Theo một hoặc nhiều phương án về các hợp chất có công thức I-W hoặc I-W1, hợp chất này có công thức I-W3:



I-W3

trong đó:

B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng này hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, halogen, –OH, –OR^b, –$(CH_2)_nOH$, –$CONHR^b$, –$(CH_2)_nNH_2$, –NHR^b, heteroaryl, heteroxyclyl, –CF_3, –CHF_2, –CH_2F, =O, hoặc –NH_2. Trong các phương án nhất định, dị vòng hoặc dị vòng spiro này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, halogen, –OH, –OR^b, –$CONHR^b$, heteroaryl, –CF_3, –CHF_2, –CH_2F, hoặc –NH_2.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, A là heteroxycloalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, A là aryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, A là heteroaryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, A là pyridinyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3.

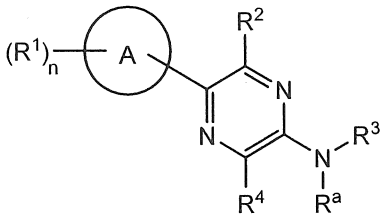
Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^1 độc lập là –C_1-C_6alkyl, halogen, hoặc –NR^5R^6. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^1 độc lập là metyl, floro, cloro, hoặc –NH_2.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^2 là OR^b. Trong các phương án nhất định, R^b là H hoặc -C_1-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^2 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^2 là –C_1-C_6alkyl được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^2 là metyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là -C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là -C_1-C_6alkyl được thế tùy ý, mà được thế bằng một hoặc nhiều –OH. Trong các phương án nhất định, R^4 là –CH_2-OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là -H. Theo

một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là $–C_1$-C_6haloalkyl hoặc $–C_1$-C_6hydroxyalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W3, R^4 là $–CF_2OH$ hoặc –CHFOH.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W hoặc I-W1, hợp chất này có công thức I-W4:



I-W4

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, A là heteroxycloalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, A là aryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, A là heteroaryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, A là pyridinyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^1 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl, halogen, hoặc $–NR^5R^6$. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là metyl, floro, cloro, hoặc $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^2 là OR^b. Trong các phương án nhất định, R^b là H hoặc -C_1-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^2 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^2 là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^2 là metyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là -C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo. Theo một

hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là -C_1-C_6alkyl, mà được thế bằng một hoặc nhiều –OH. Trong các phương án nhất định, R^4 là –CH_2-OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là –C_1-C_6haloalkyl hoặc –C_1-C_6hydroxyalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^4 là –CF_2OH hoặc –CHFOH.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là –C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH, –NH_2, –OR^b, –NHR^b, –$(CH_2)_n$OH, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là –C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH, –NH_2, –OR^b, –NHR^b, hoặc –$(CH_2)_n$OH.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 là dị vòng spiro đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^a là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH, –NH_2, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, –$(CH_2)_nNH_2$, –$COOR^b$, –$CONHR^b$, –$CONH(CH_2)_nCOOR^b$, –$NHCOOR^b$, –CF_3, –CHF_2, hoặc –CH_2F.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, –OH,

$-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

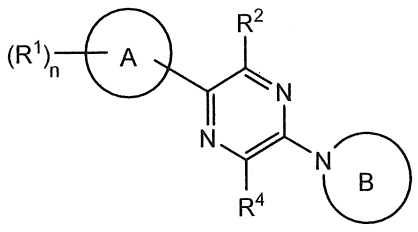
Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, $-OH$, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 10 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, $-OH$, $-NH_2$, halogen, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, xycloalkyl này được thế bằng oxo.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W4, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, dị vòng này được thế bằng oxo.

Theo một hoặc nhiều phương án về các hợp chất có công thức I-W hoặc I-W1, hợp chất này có công thức I-W5:



I-W5

trong đó:

B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng này hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, halogen, –OH, –OR^b, –$(CH_2)_nNH_2$, –$(CH_2)_nOH$, –$CONHR^b$, –NHR^b, heteroaryl, heteroxyclyl, –CF_3, –CHF_2, –CH_2F, =O, hoặc –NH_2. Trong các phương án nhất định, dị vòng hoặc dị vòng spiro này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –C_1-C_6alkyl, halogen, –OH, –OR^b, –$CONHR^b$, heteroaryl, –CF_3, –CHF_2, –CH_2F, hoặc –NH_2.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, A là heteroxycloalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, A là aryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I–W5, A là heteroaryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, A là pyridinyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^1 độc lập tùy ý được thế bằng –C_1-C_6alkyl, halogen, hoặc –NR^5R^6. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là metyl, flo, clo, hoặc –NH_2.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^2 là OR^b. Trong các phương án nhất định, R^b là H hoặc–C_1-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^2 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^2 là –C_1-C_6alkyl được thế tùy ý. Trong các phương án nhất định, R^2 là metyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^4 là –C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^4 là –C_1-C_6alkyl, mà được thế bằng một hoặc nhiều –OH. Trong các phương án nhất định, R^4 là –CH_2-OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^4 là -H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^4 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương

án về công thức I-W5, R^4 là $-C_1$-C_6haloalkyl hoặc $-C_1$-C_6hydroxyalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W5, R^4 là $-CF_2OH$ hoặc –CHFOH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroxycloalkyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I–W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là aryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là–C_1-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroaryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là pyridinyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroxycloalkyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

$-C_1$-C_6alkyl, $-OH$, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là aryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

$-C_1$-C_6alkyl, $-OH$, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroaryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều

$-C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $–CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W2 hoặc I-W4 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là pyridinyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $–OCH_3$ hoặc $–NH_2$;

d) R^2 là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

$–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $–CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroxycloalkyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $–OCH_3$ hoặc $–NH_2$;

d) R^2 là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $–CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là aryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroaryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là pyridinyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroxycloalkyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là aryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là heteroaryl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-W3 hoặc I-W5 có một, hai, ba, bốn hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau:

a) A là pyridinyl;

b) n mỗi khi có mặt, độc lập là 1 hoặc 2;

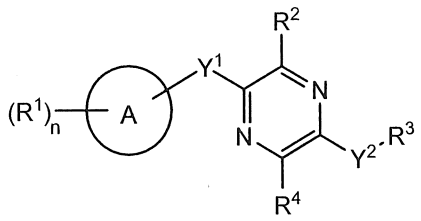
c) R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, $-OCH_3$ hoặc $-NH_2$;

d) R^2 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý, như metyl;

e) B là dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; và

f) R^4 là $-CH_2$-OH.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W, hợp chất có công thức I-W6:



I-W6

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–;

Y^2 là $–NR^a–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 này, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN,
$–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$;

R^2 là $–C_1$-C_6alkyl;

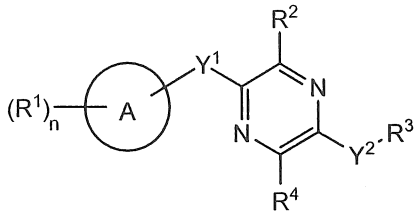
R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl;

R^4 là –H, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_1$-C_6haloalkyl, $–C_1$-C_6hydroxyalkyl, $–CF_2OH$, –CHFOH,
$–C(O)NH(CH_2)_nOH$, $–C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$,$–C(O)NR^5R^6$, -OH, hoặc -CN, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức I-W, hợp chất có công thức I-W7:



I-W7 ,

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 này, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN,

$–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$;

R^2 là $–C_1$-C_6alkyl;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl;

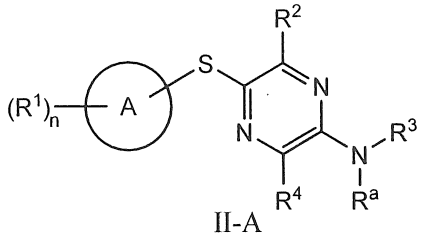
R^4 là –H, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_1$-C_6haloalkyl, $–C_1$-C_6hydroxyalkyl, $–CF_2OH$, –CHFOH,

$–C(O)NH(CH_2)_nOH$, $–C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$,$–C(O)NR^5R^6$, -OH, hoặc -CN, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt độc lập là, –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl; và

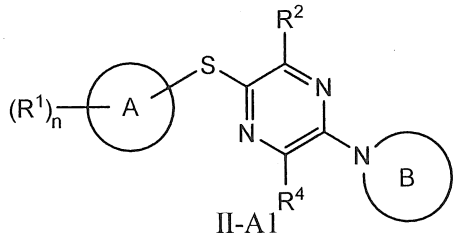
n mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-A:



II-A

Theo một hoặc nhiều phương án về các hợp chất có công thức II-A, hợp chất này có công thức II-A1:

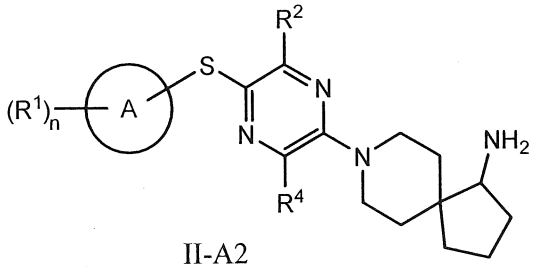


II-A1,

trong đó:

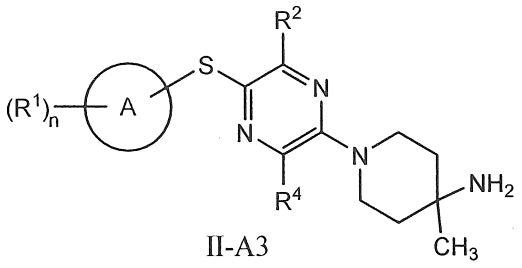
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-A, hợp chất này có công thức II-A2:



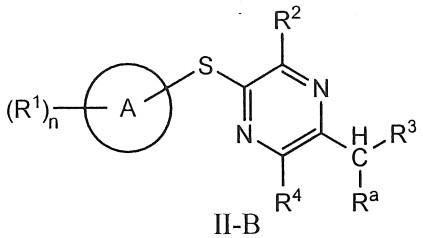
II-A2

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-A, hợp chất này có công thức II-A3:



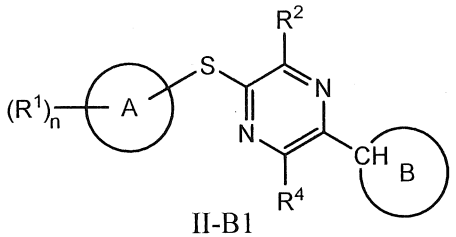
II-A3

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-B:



II-B

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B1:

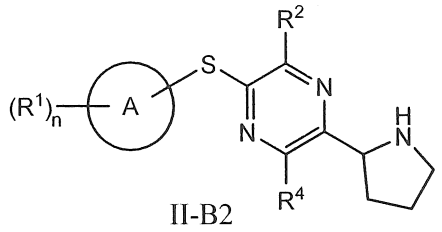


II-B1

trong đó:

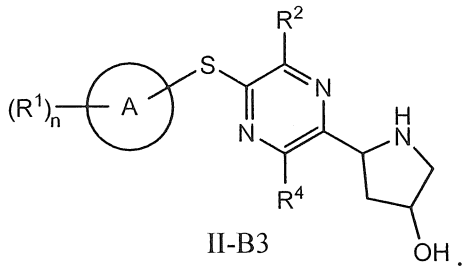
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà nó được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B2:



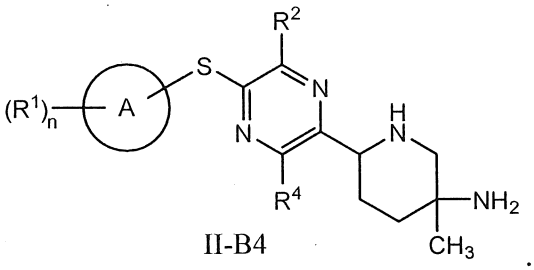
II-B2

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B3:



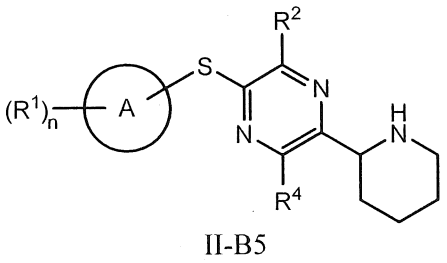
II-B3

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B4:



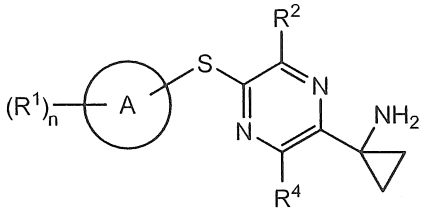
II-B4

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B5:



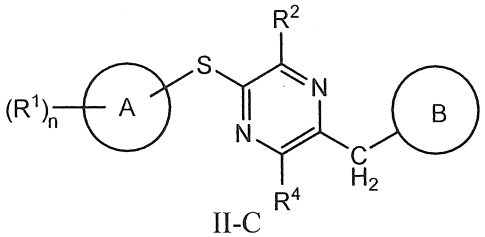
II-B5

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-B, hợp chất này có công thức II-B6:



II-B6

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-C:

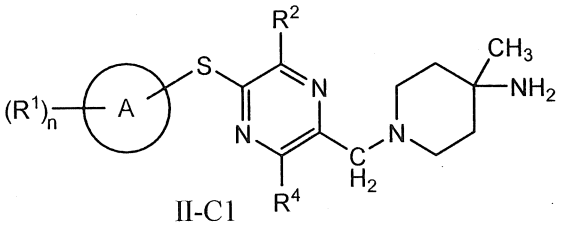


II-C ,

trong đó:

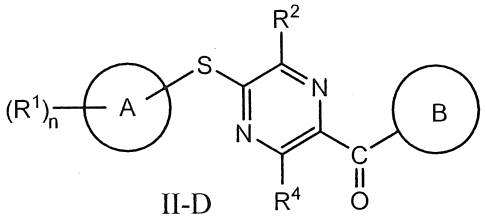
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-C, hợp chất này có công thức II-C1:



II-C1 .

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-D:

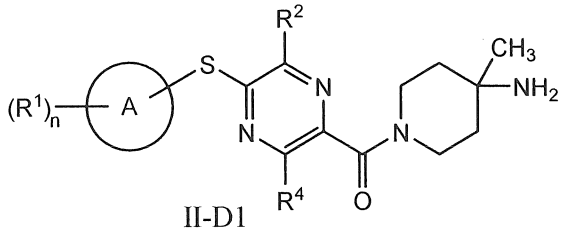


II-D ,

trong đó:

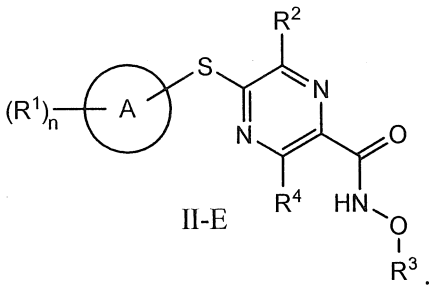
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II-D, hợp chất này có công thức II-D1:



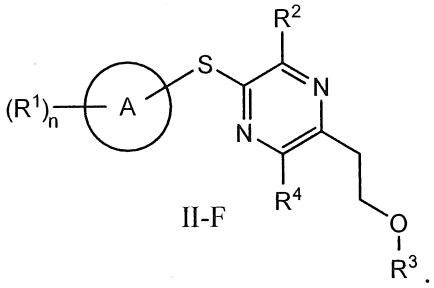
II-D1

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-E:



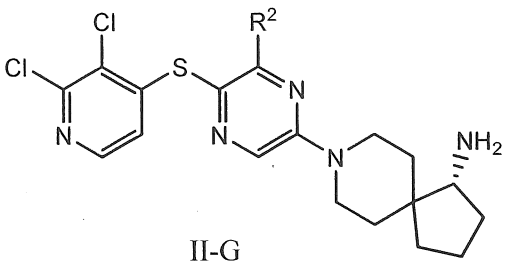
II-E

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-F:



II-F

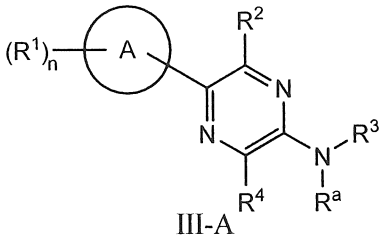
Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức II, hợp chất này có công thức II-G:



II-G ,

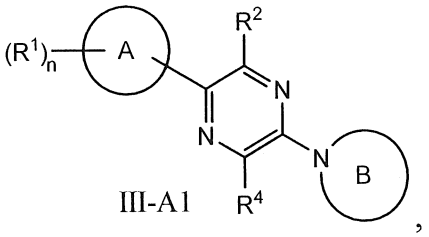
trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức III, hợp chất này có công thức III-A:



III-A .

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức III-A, hợp chất này có công thức III-A1:

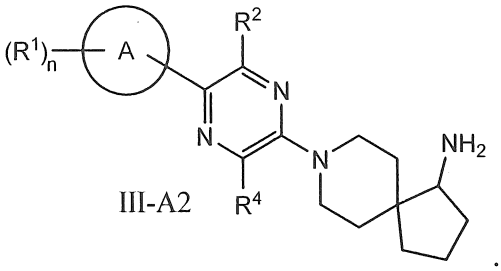


III-A1 ,

trong đó

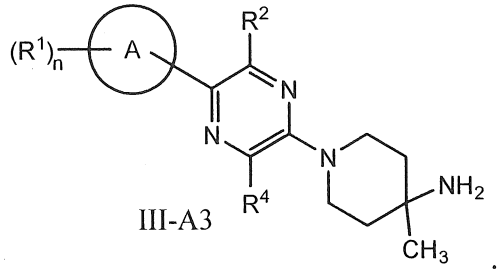
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức III-A, hợp chất này có công thức III-A2:



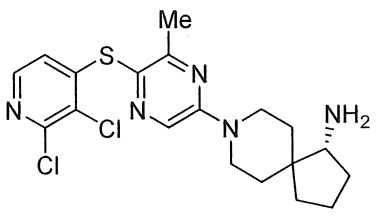
III-A2

Theo một hoặc nhiều phương án về hợp chất có công thức III-A, hợp chất này có công thức III-A3:

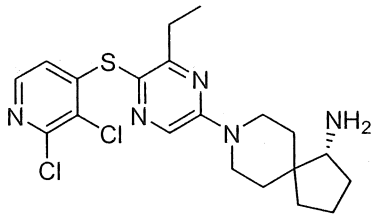


III-A3

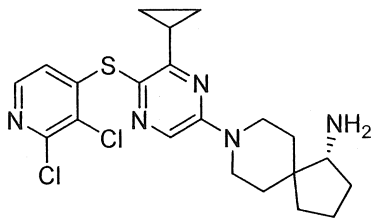
Theo một hoặc nhiều phương án, hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z) có thể được chọn từ:



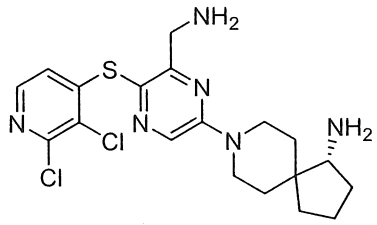
1 ;



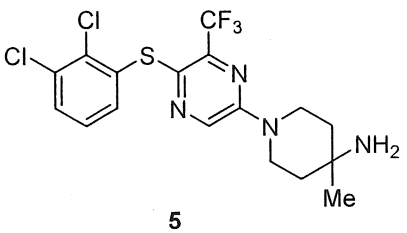
2 ;



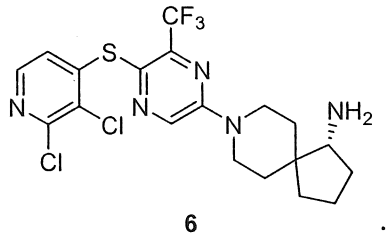
3 ;



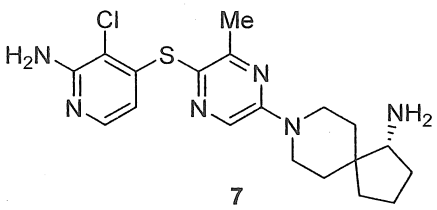
4 ;



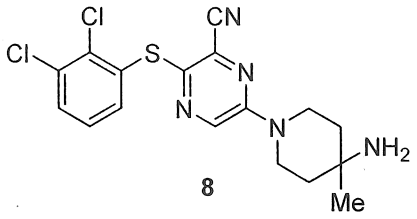
5 ;



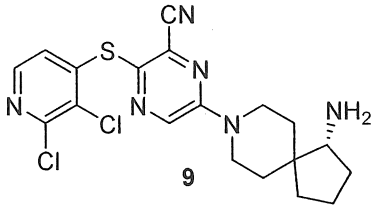
6 ;



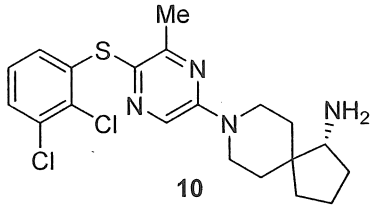
7 ;



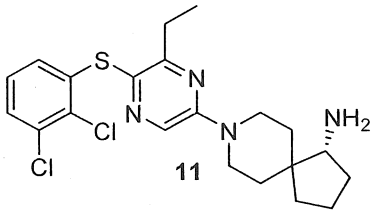
8 ;



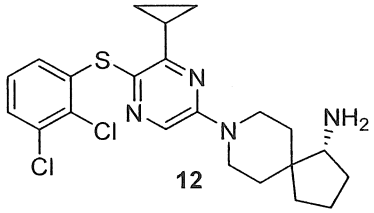
9 ;



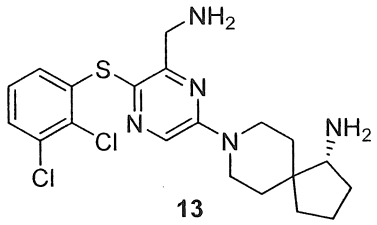
10 ;



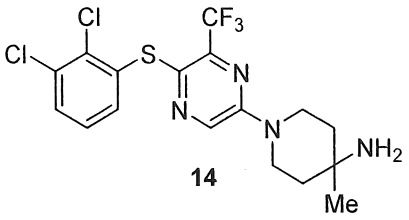
11 ;



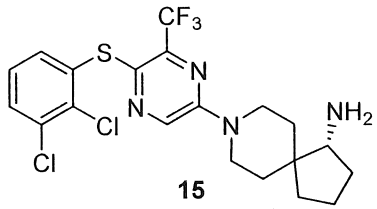
12 ;



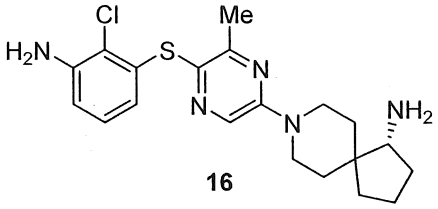
13 ;



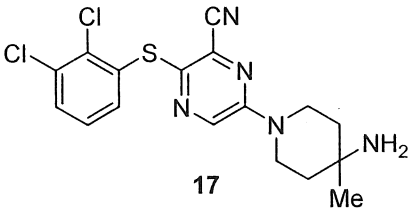
14 ;



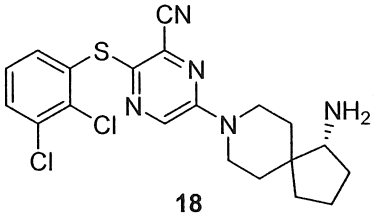
15 ;



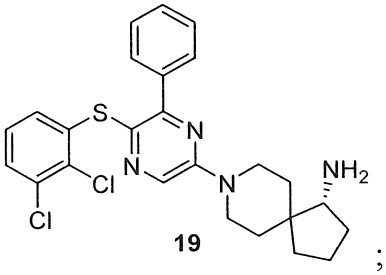
16 ;



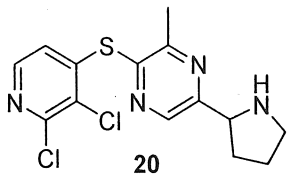
17 ;



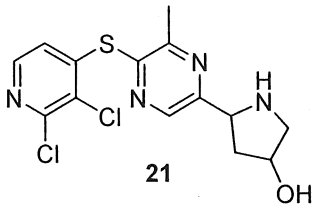
18 ;



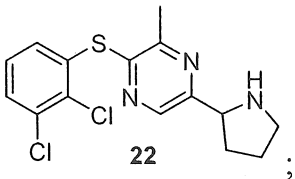
19 ;



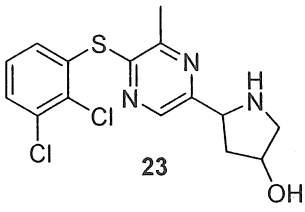
20 ;



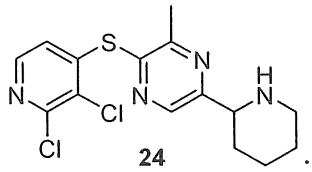
21 ;



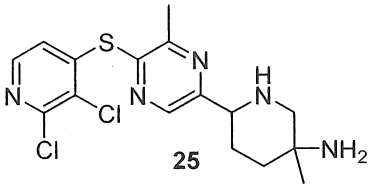
22 ;



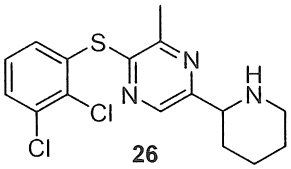
23 ;



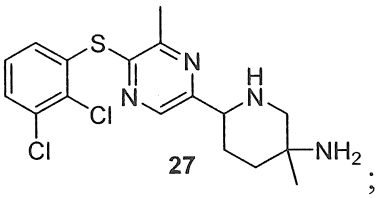
24 ;



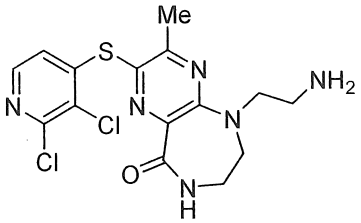
25 ;



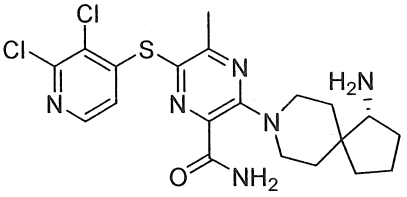
26 ;



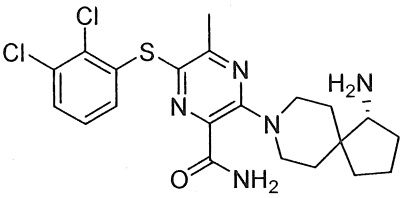
27 ;



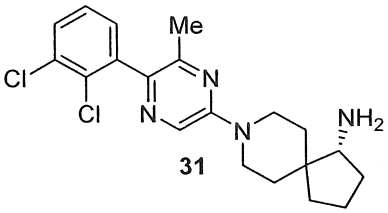
28 ;



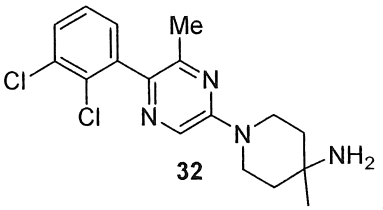
29 ;



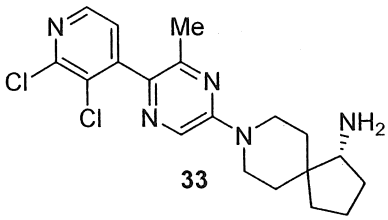
30 ;



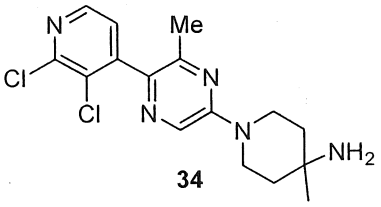
31 ;



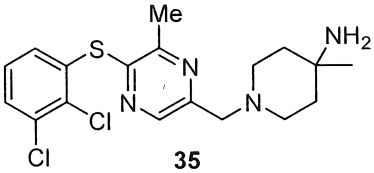
32 ;



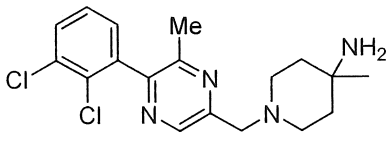
33 ;



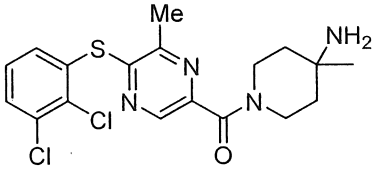
34 ;



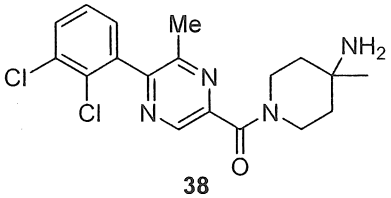
35 ;



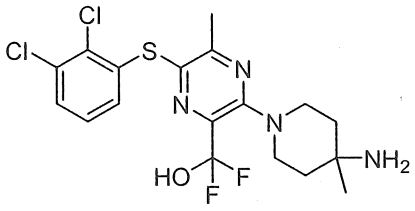
36 ;



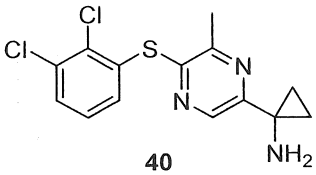
37 ;



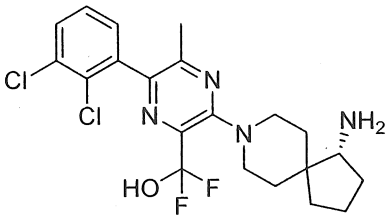
38 ;



39 ;

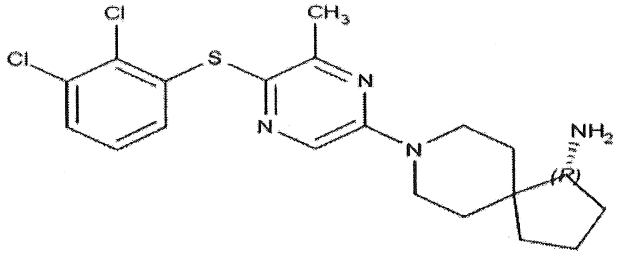
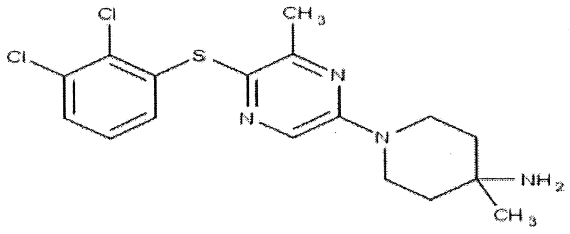


40 ; và



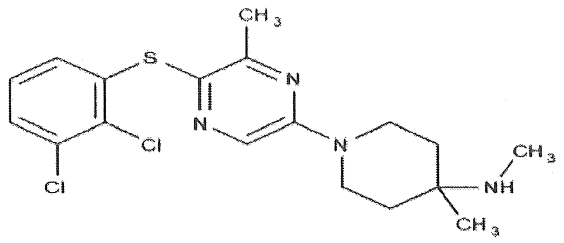
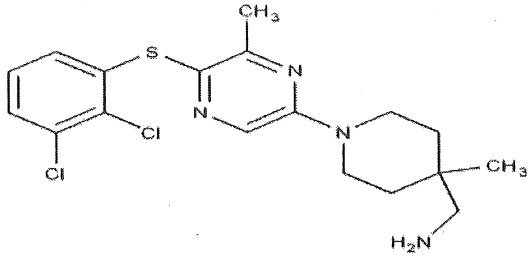
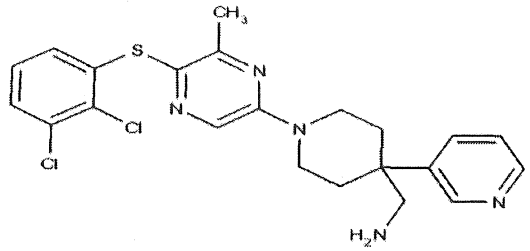
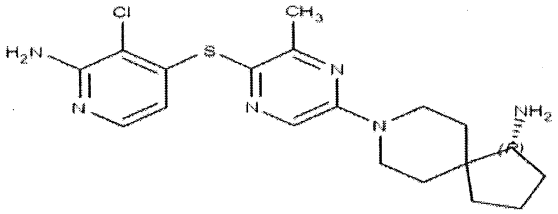
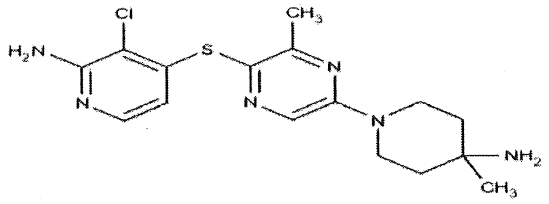
41 ; và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó.

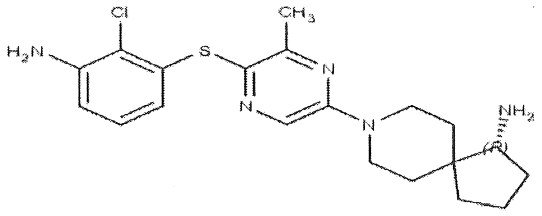
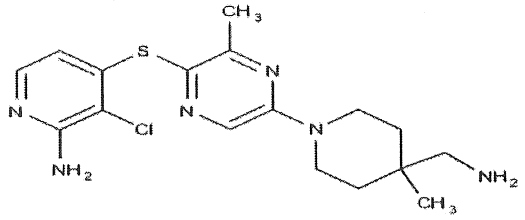
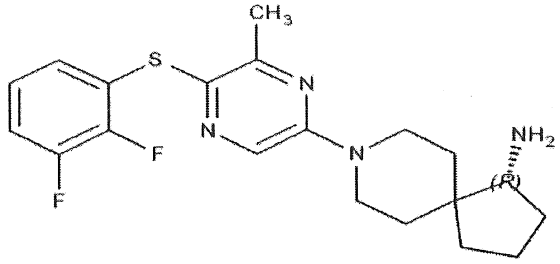
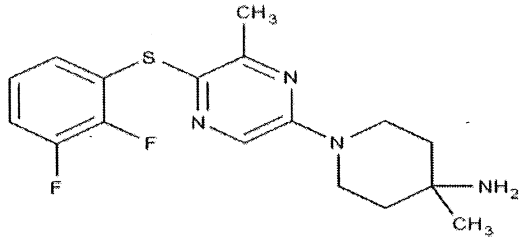
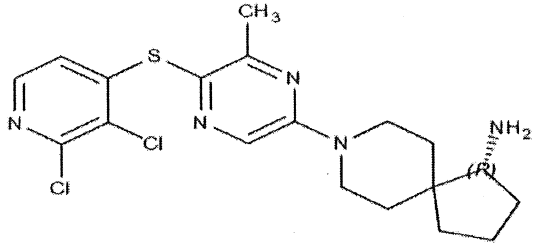
Theo một hoặc nhiều phương án, hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z) có thể được chọn từ:

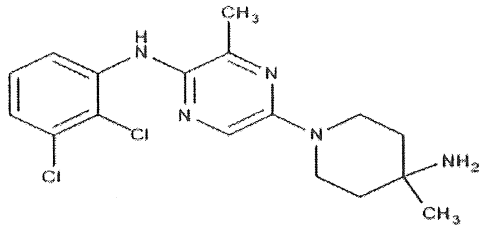
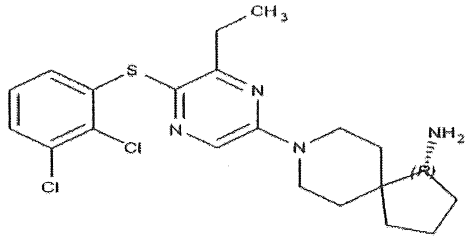
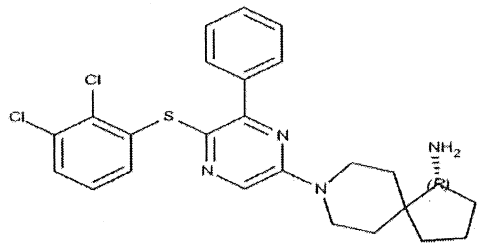
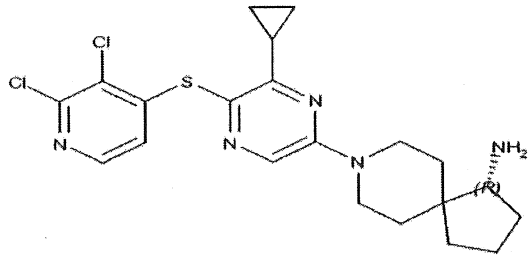
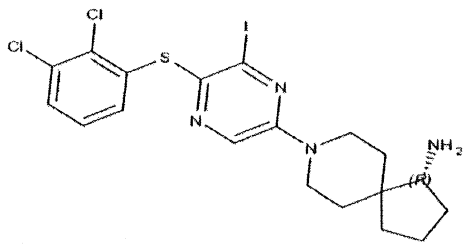
Hợp chất số	Cấu trúc
A-1	
A-2	

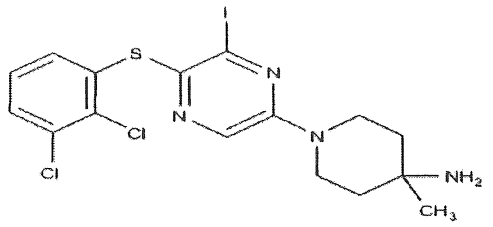
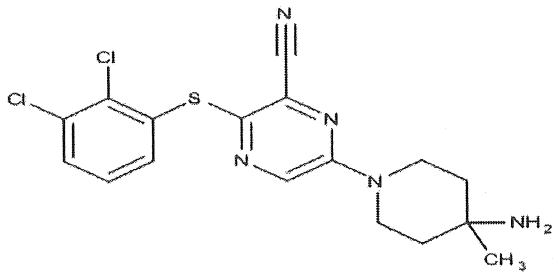
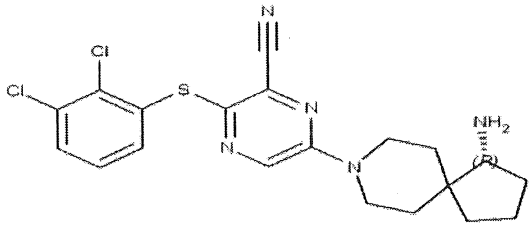
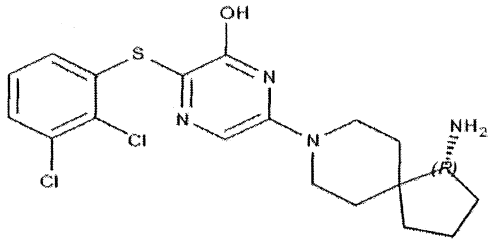
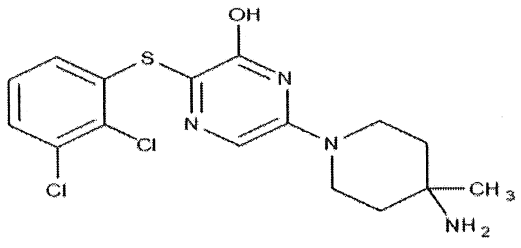
;

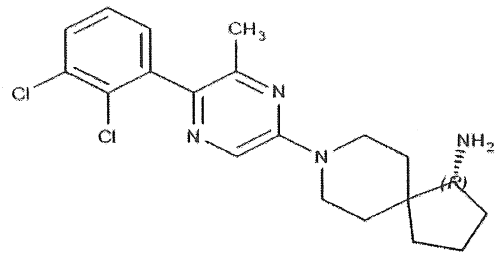
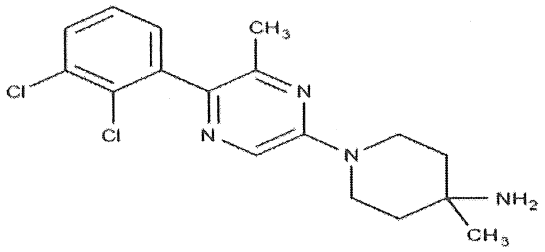
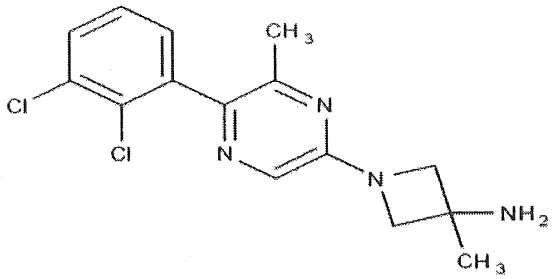
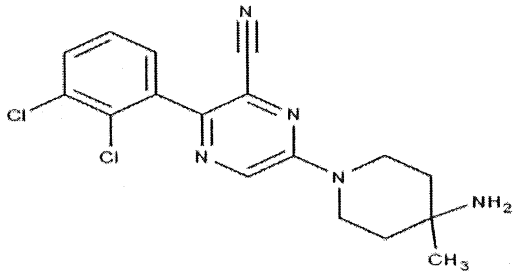
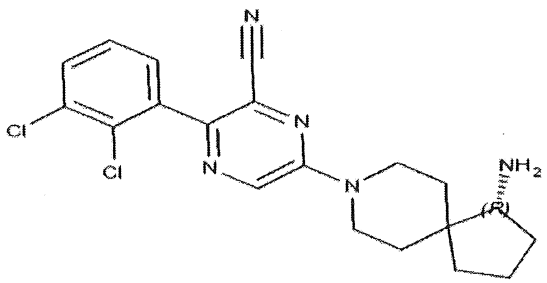
;

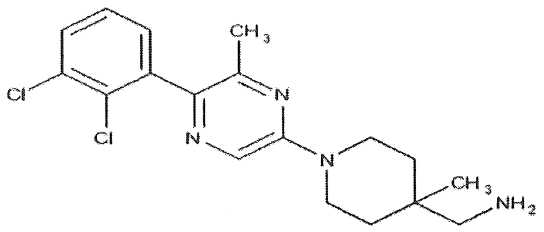
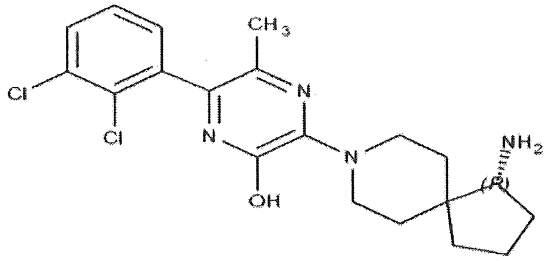
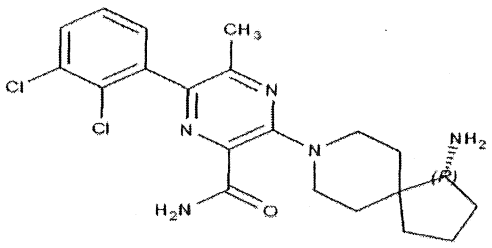
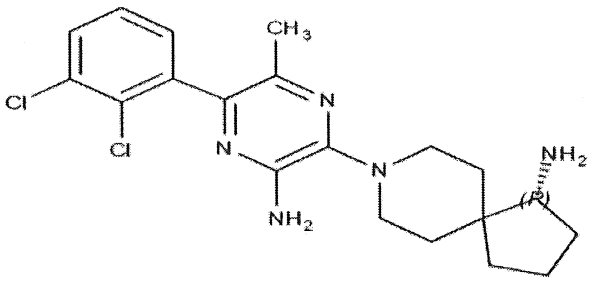
A-3	 ;
A-4	 ;
A-5	 ;
A-6	 ;
A-7	 ;

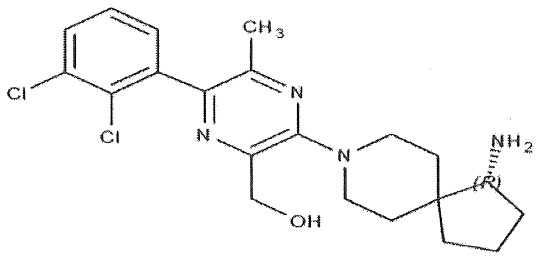
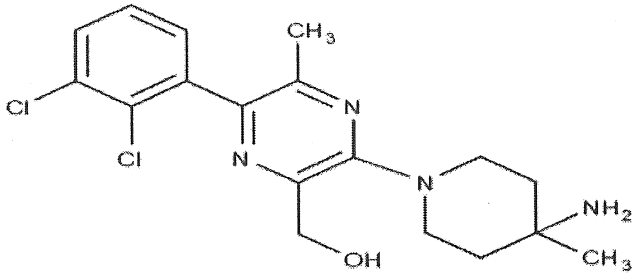
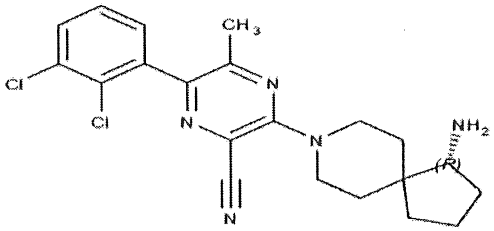
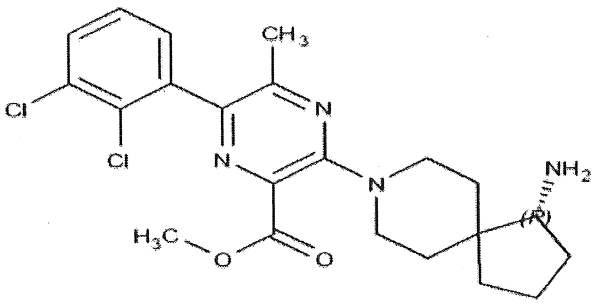
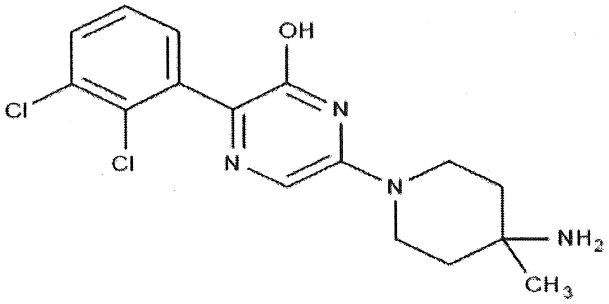
A-8	 ;
A-9	 ;
A-10	 ;
A-11	 ;
A-12	 ;

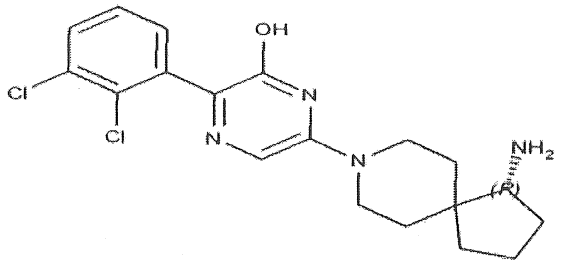
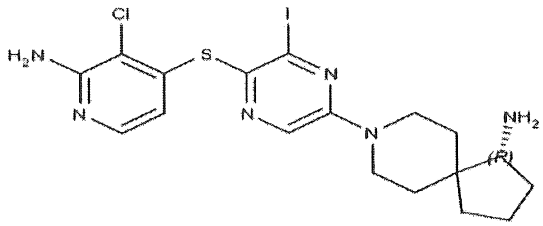
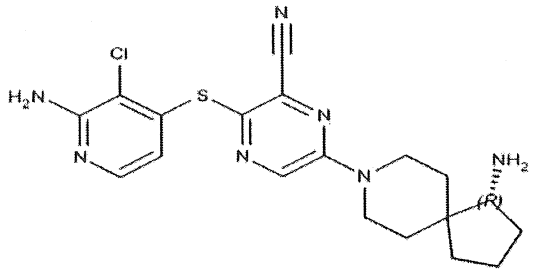
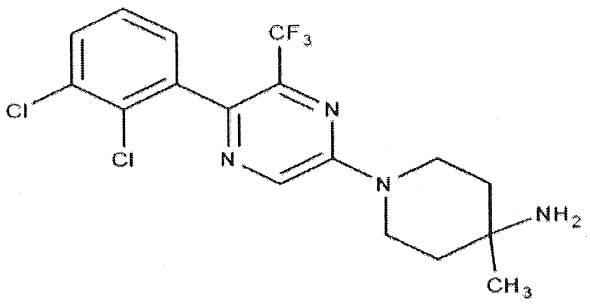
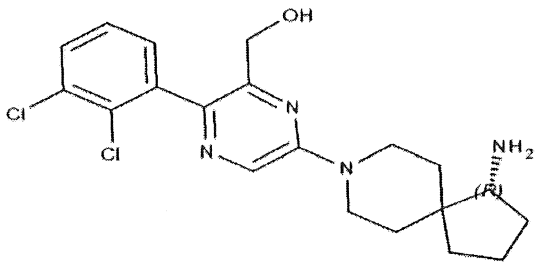
A-13	 ;
A-14	 ;
A-15	 ;
A-16	 ;
A-17	 ;

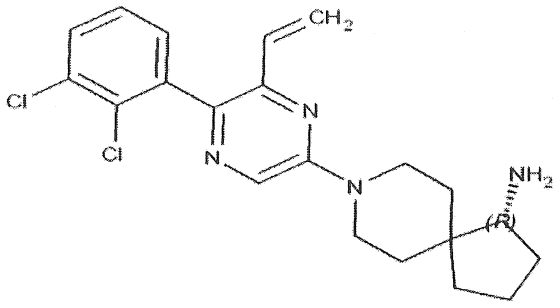
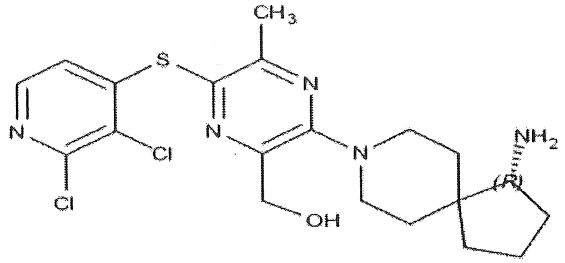
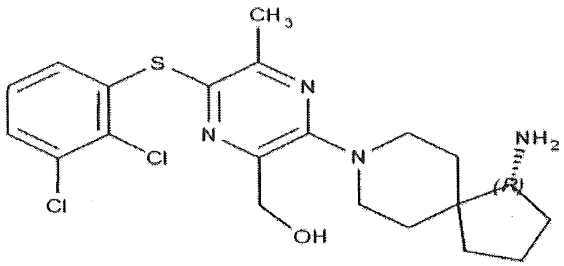
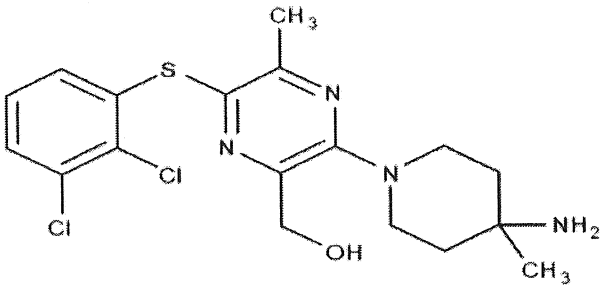
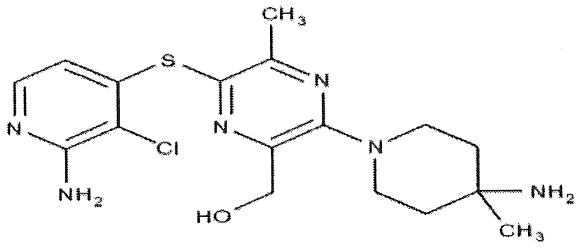
A-18	 ;
A-19	 ;
A-20	 ;
A-21	 ;
A-22	 ;

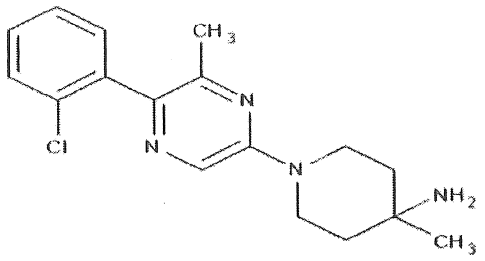
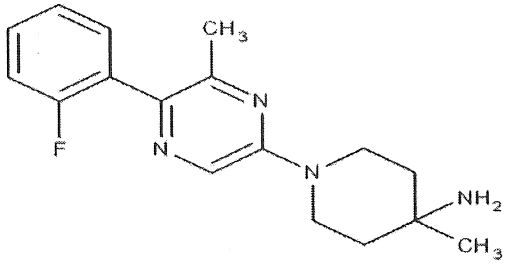
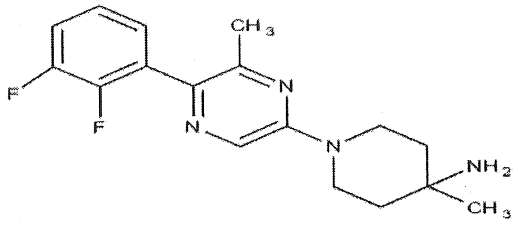
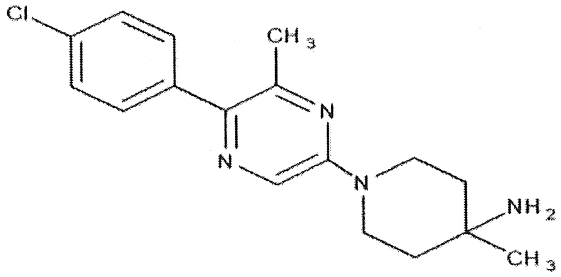
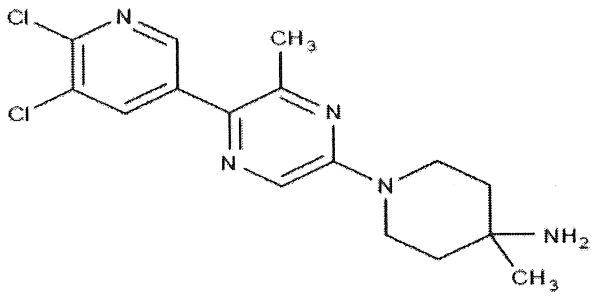
A-23	 ;
A-24	 ;
A-25	 ;
A-26	 ;
A-27	 ;

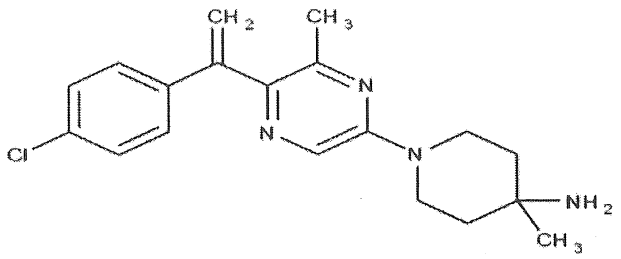
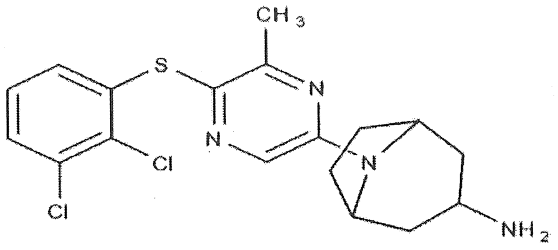
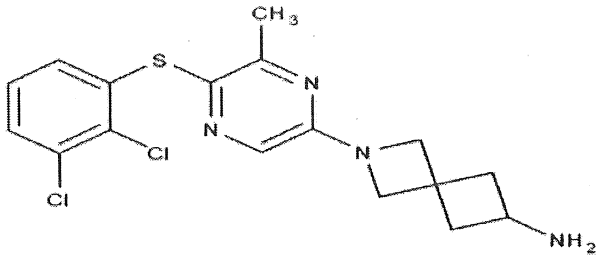
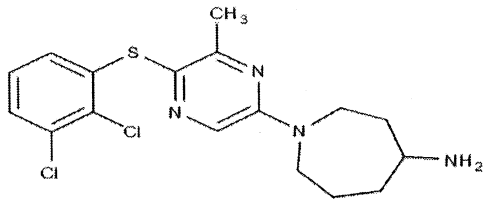
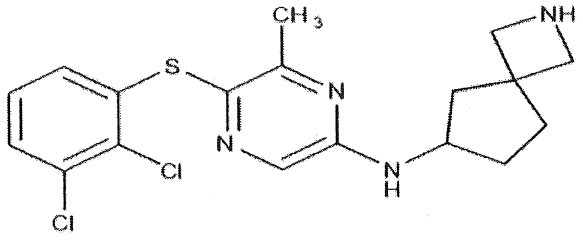
A-28	 ;
A-29	 ;
A-30	 ;
A-31	 ;

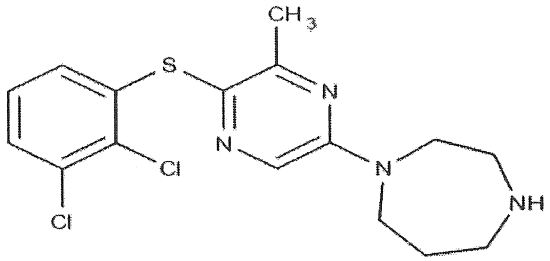
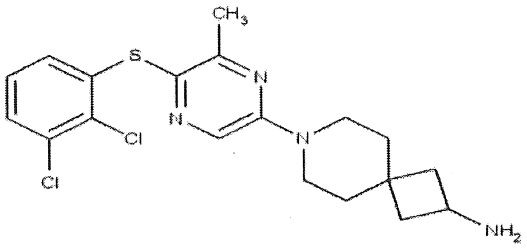
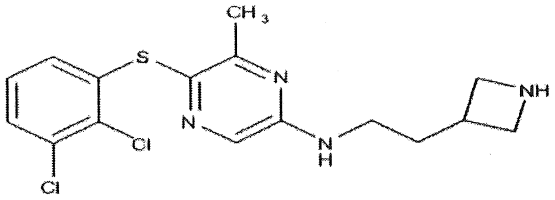
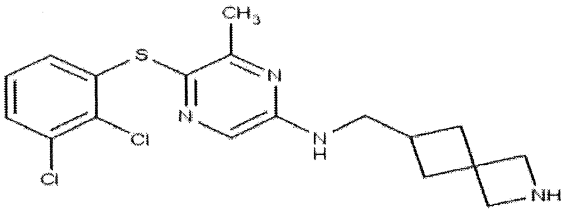
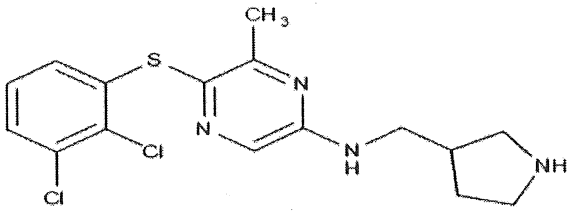
A-32	 ;
A-33	 ;
A-34	 ;
A-35	 ;
A-36	 ;

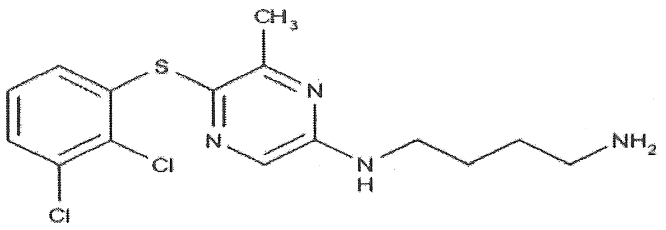
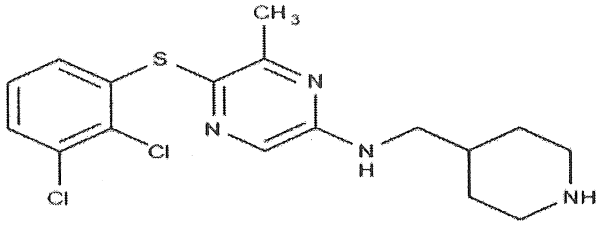
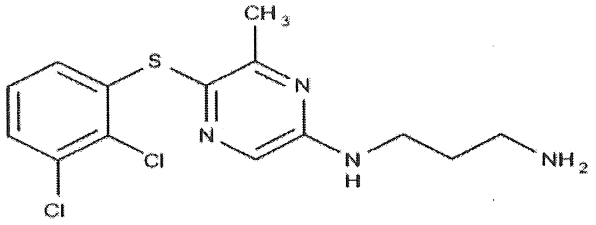
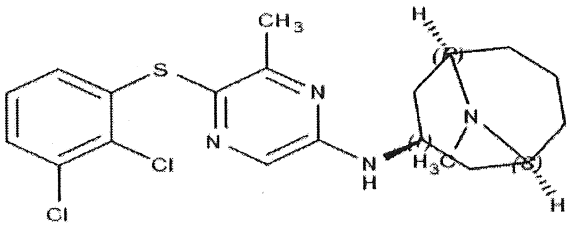
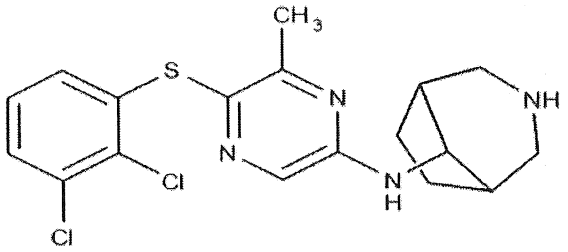
A-37	
A-38	
A-39	
A-40	
A-41	

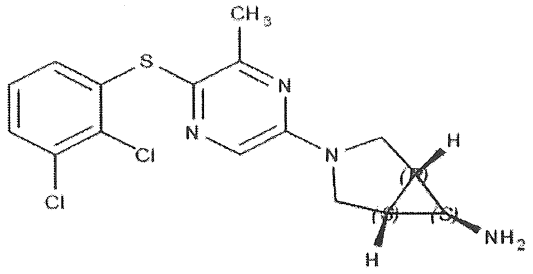
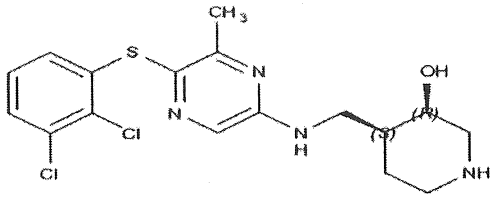
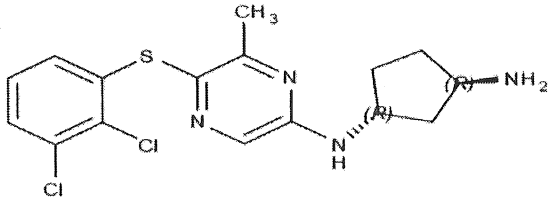
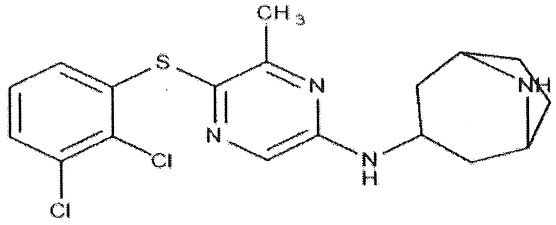
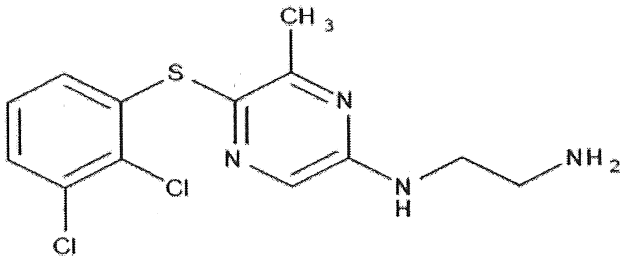
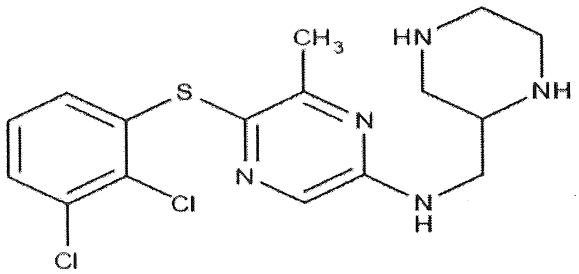
A-42	
A-43	
A-44	
A-45	
A-46	

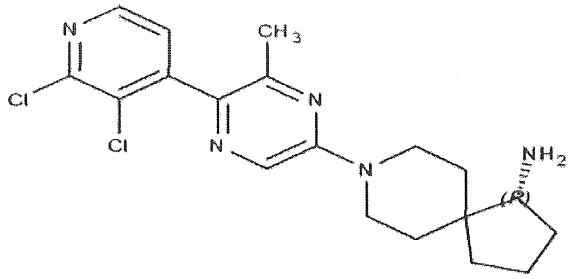
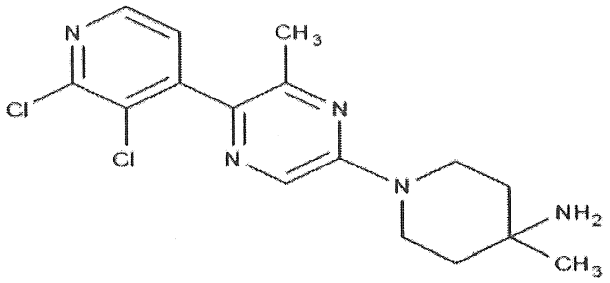
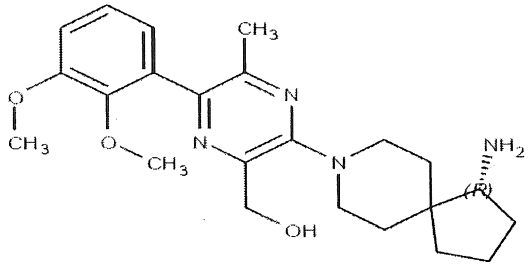
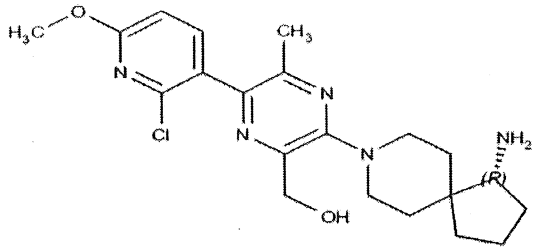
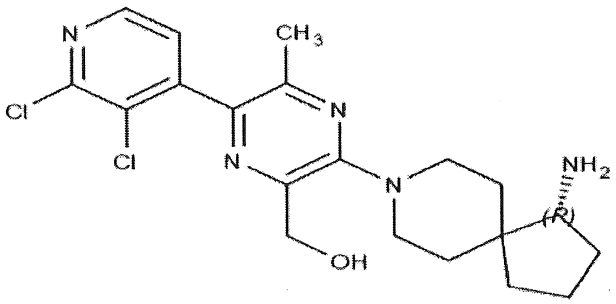
A-47	
A-48	
A-49	
A-50	
A-51	

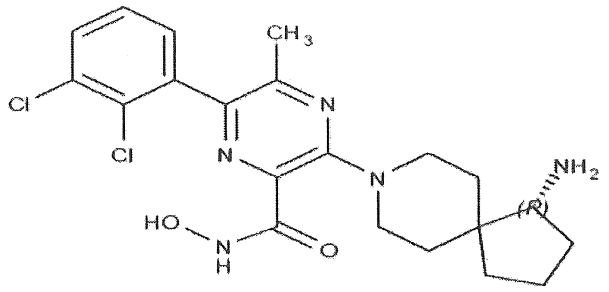
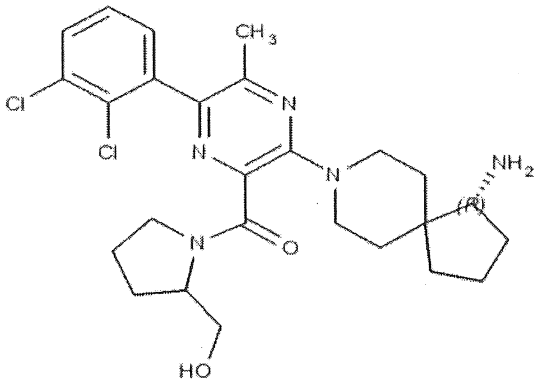
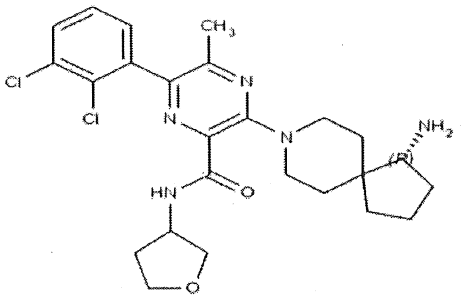
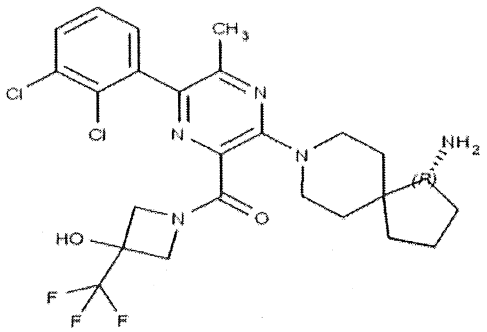
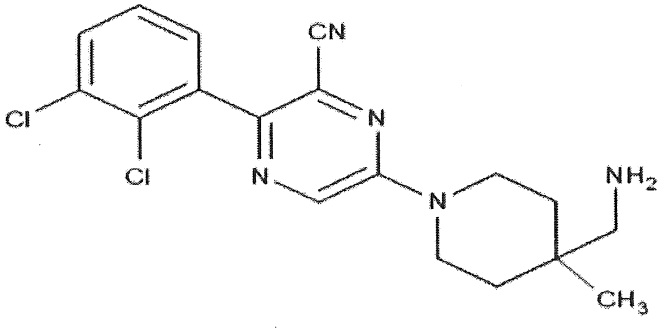
A-52	 ;
A-53	 ;
A-54	 ;
A-55	 ;
A-56	 ;

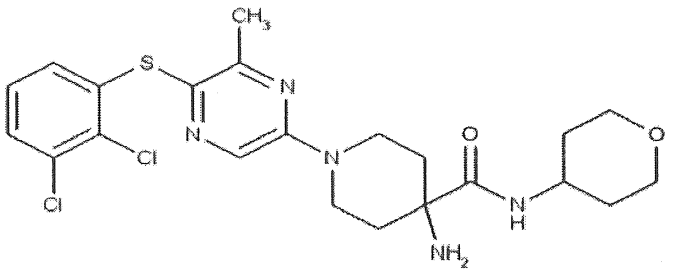
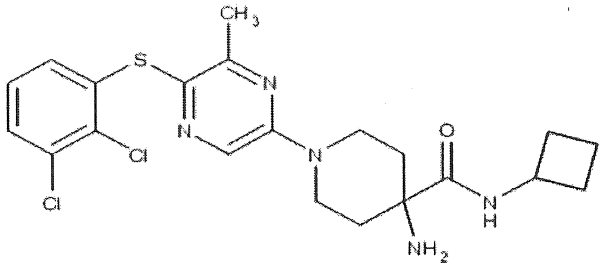
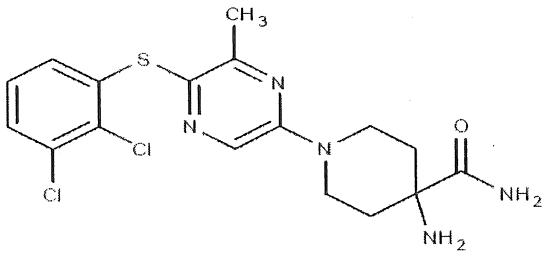
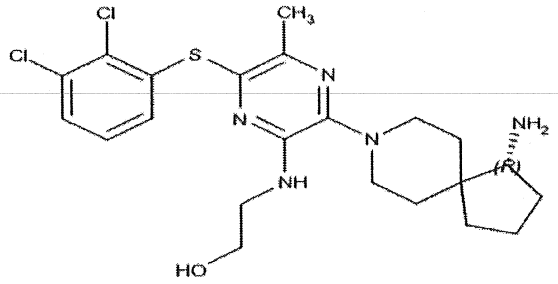
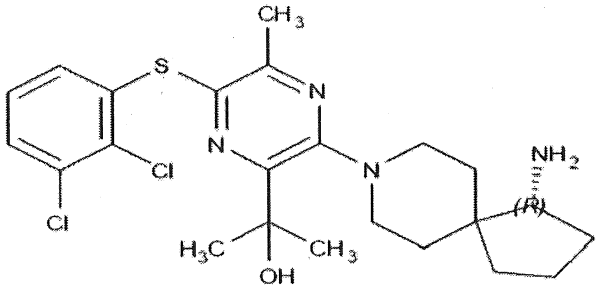
A-57	 ;
A-58	 ;
A-59	 ;
A-60	 ;
A-61	 ;

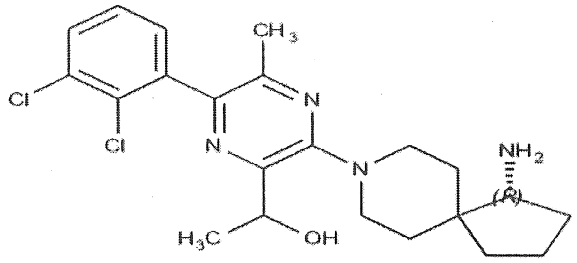
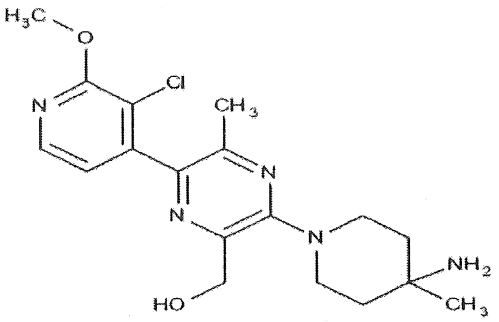
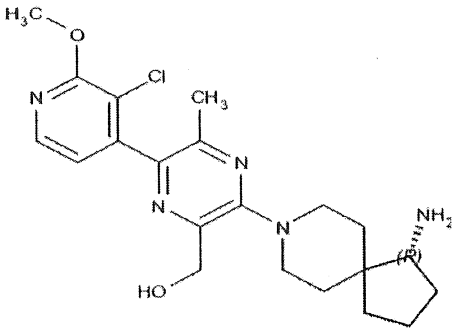
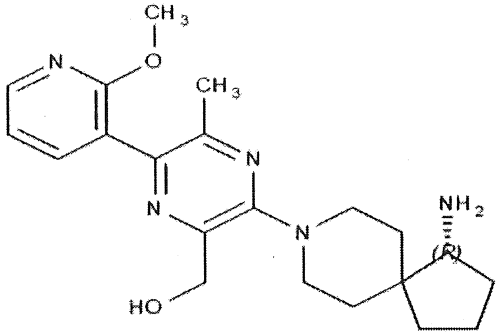
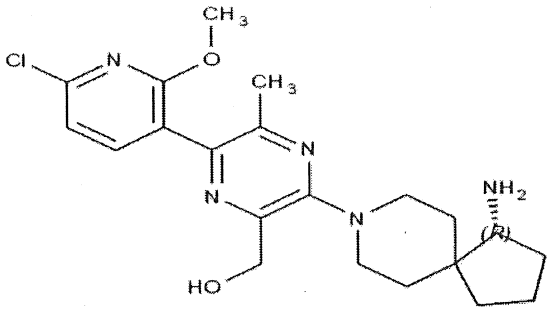
A-62	 ;
A-63	 ;
A-64	 ;
A-65	 ;
A-66	 ;

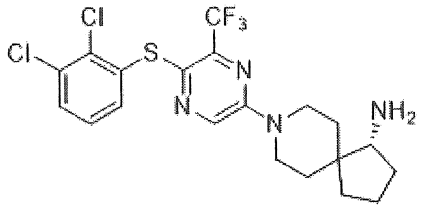
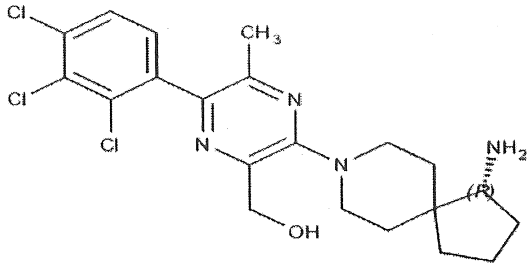
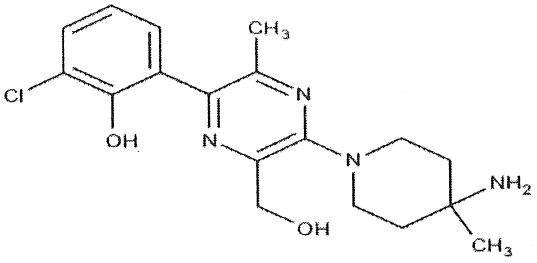
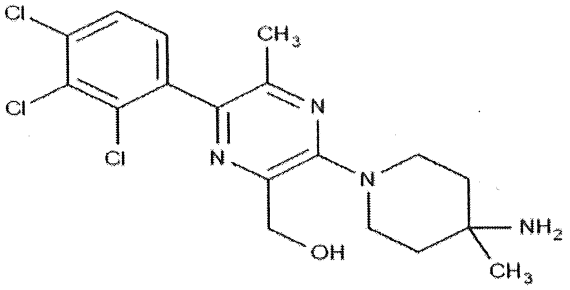
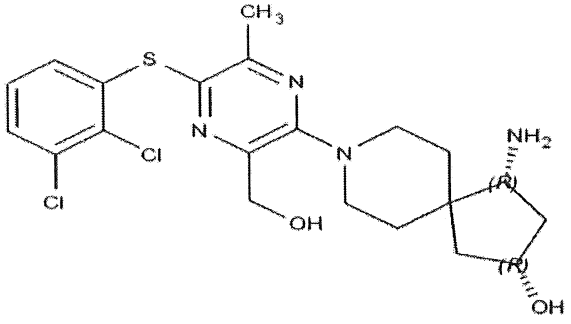
A-67	 ;
A-68	 ;
A-69	 ;
A-70	 ;
A-71	 ;
A-72	 ;

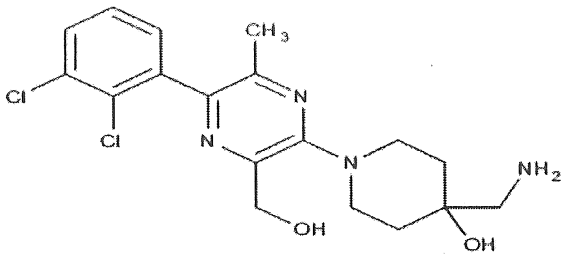
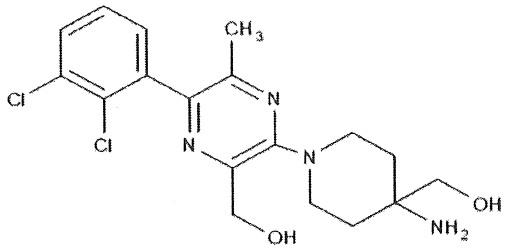
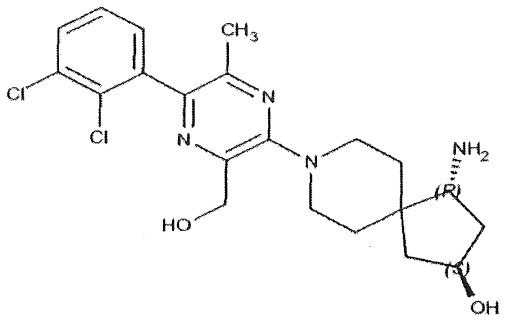
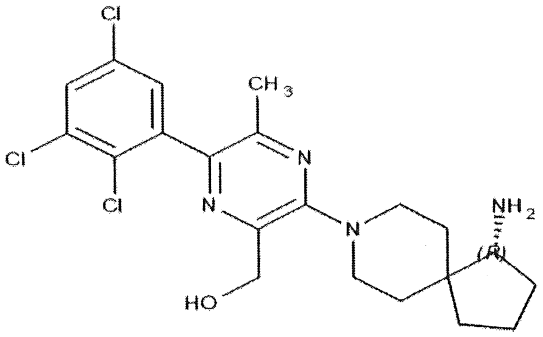
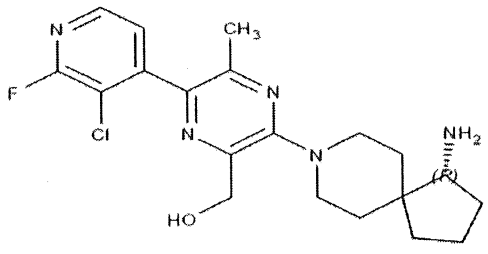
A-73	 ;
A-74	 ;
A-75	 ;
A-76	 ;
A-77	 ;

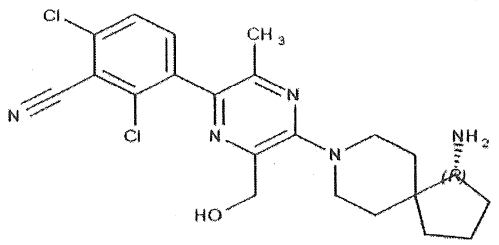
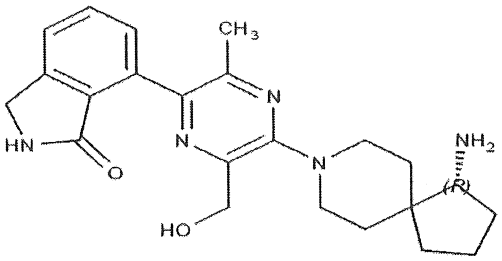
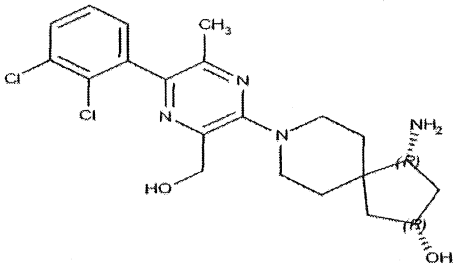
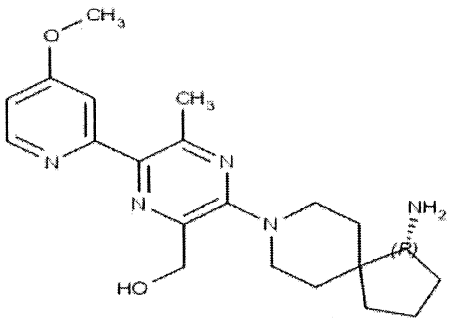
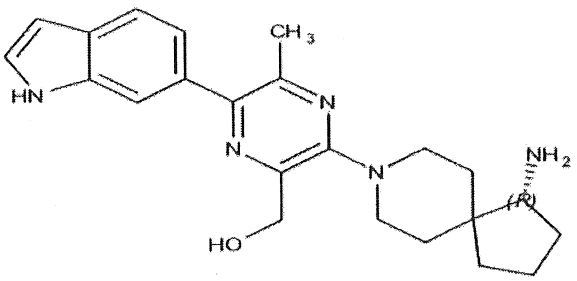
A-78	 ;
A-79	 ;
A-80	 ;
A-81	 ;
A-82	 ;

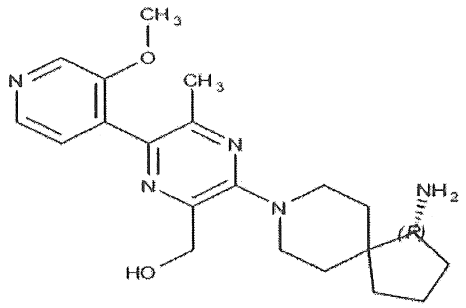
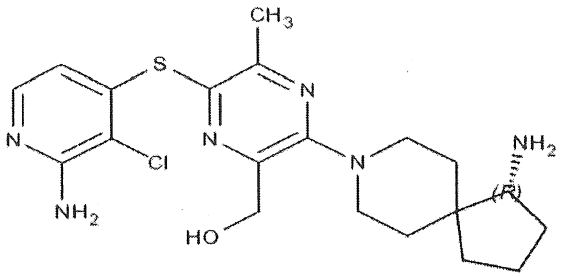
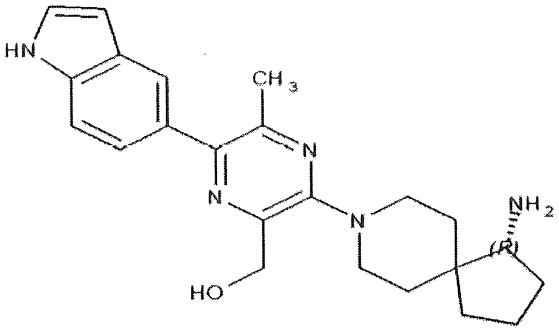
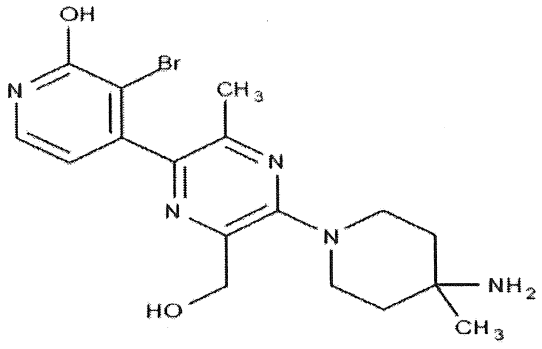
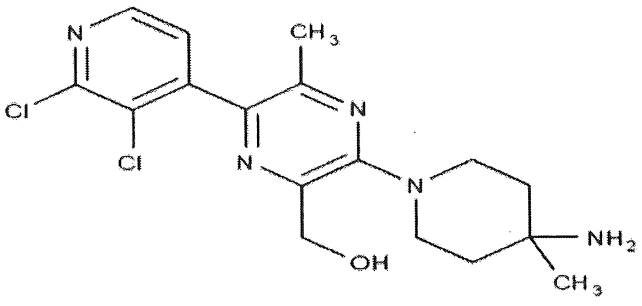
A-83	 ;
A-84	 ;
A-85	 ;
A-86	 ;
A-87	 ;

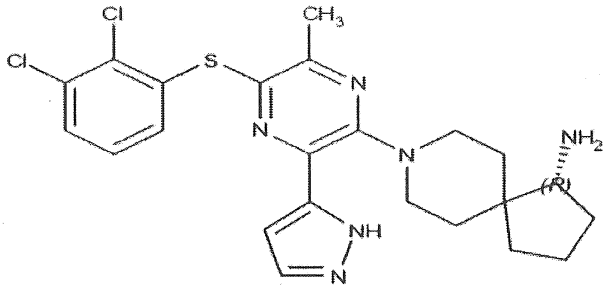
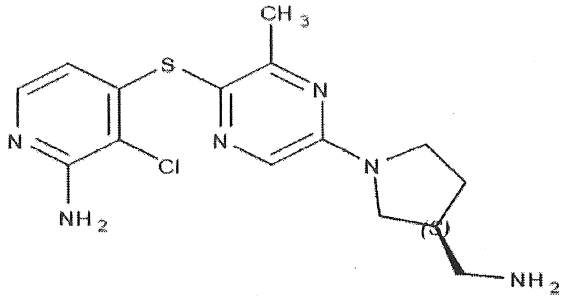
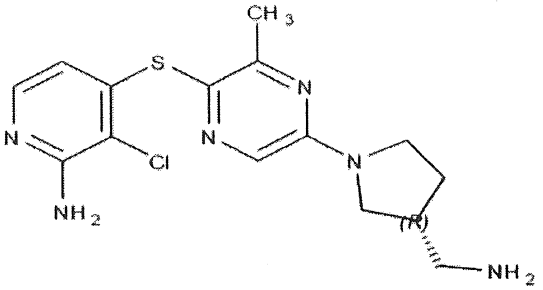
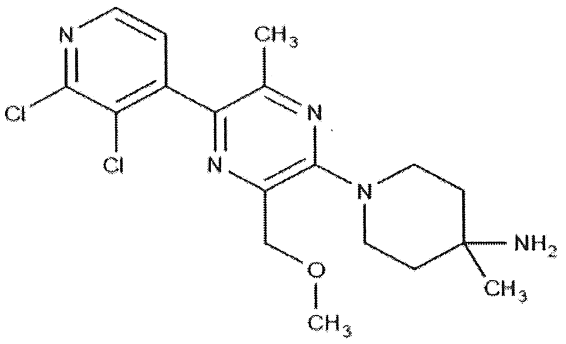
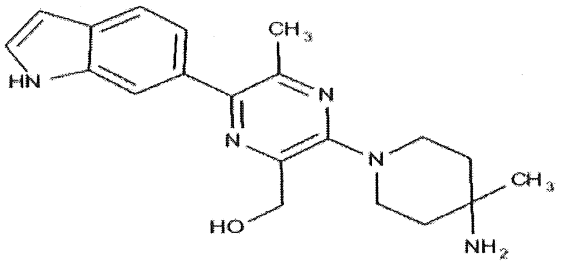
A-88	
A-89	
A-90	
A-91	
A-92	

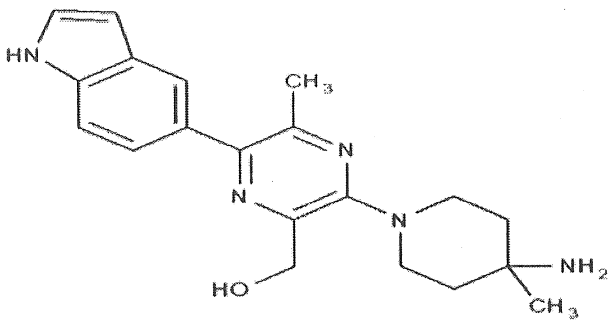
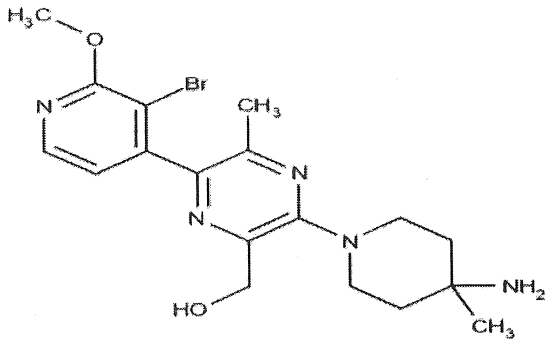
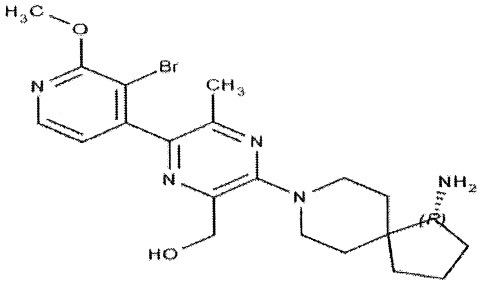
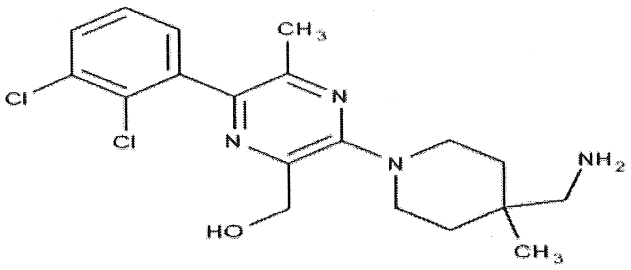
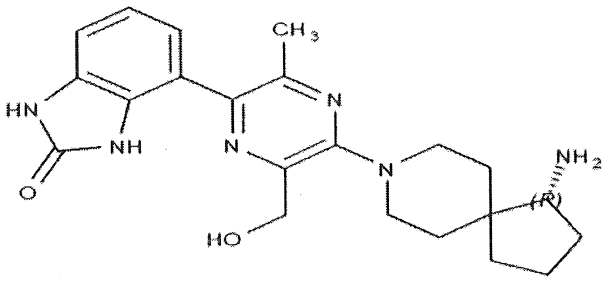
A-93	 ;
A-94	 ;
A-95	 ;
A-96	 ;
A-97	 ;

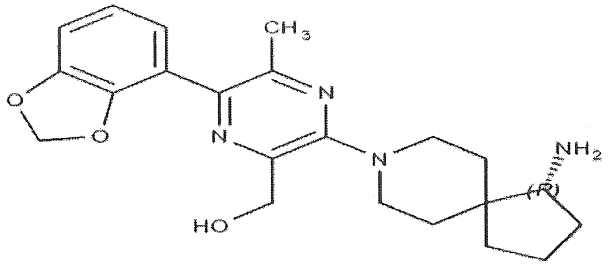
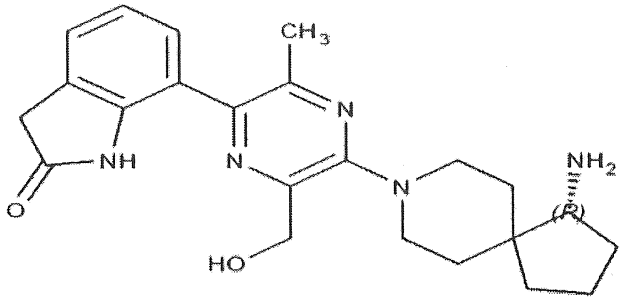
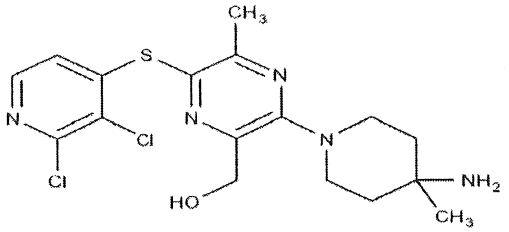
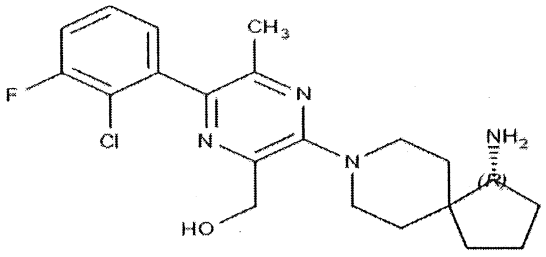
A-98	
A-99	
A-100	
A-101	
A-102	

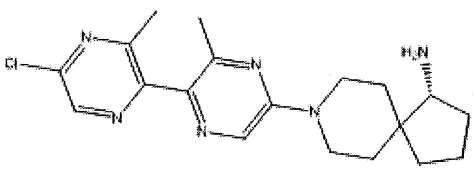
A-103	 ;
A-104	 ;
A-105	 ;
A-106	 ;
A-107	 ;

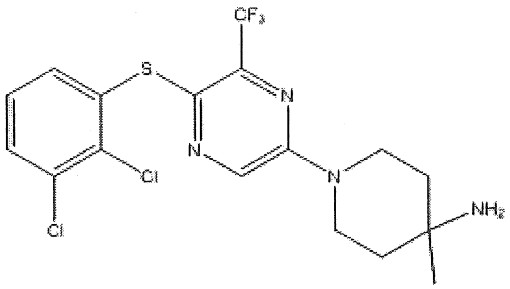
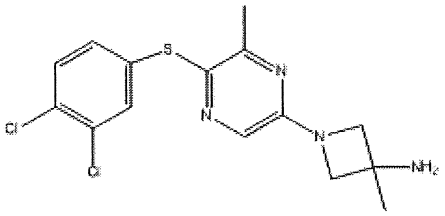
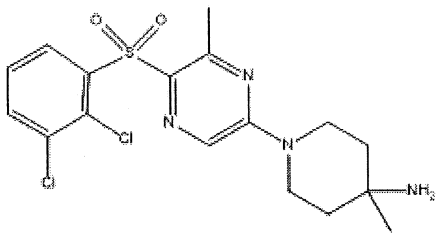
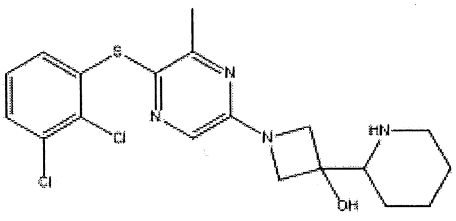
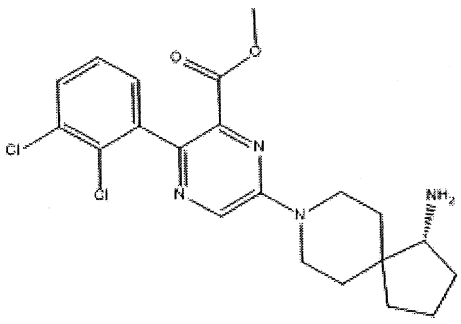
A-108	
A-109	
A-110	
A-111	
A-112	

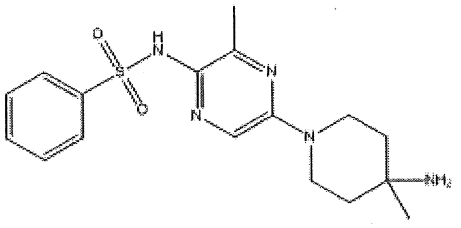
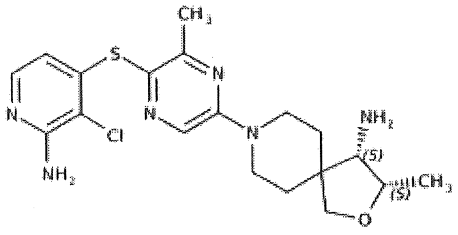
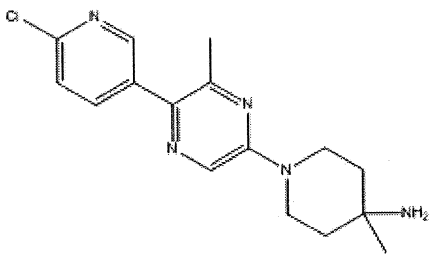
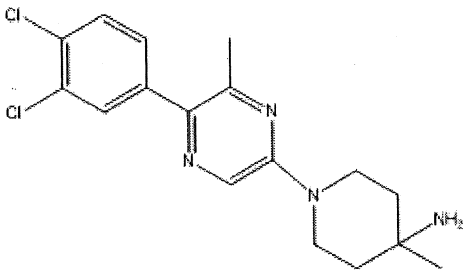
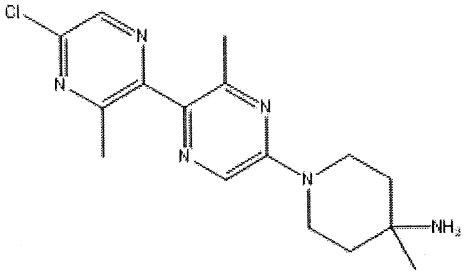
A-113	 ;
A-114	 ;
A-115	 ;
A-116	 ;
A-117	 ;

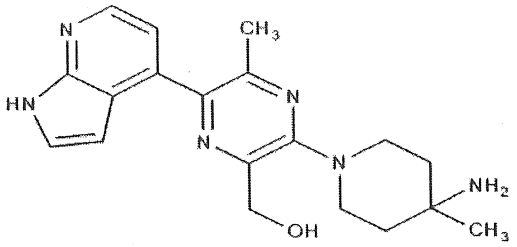
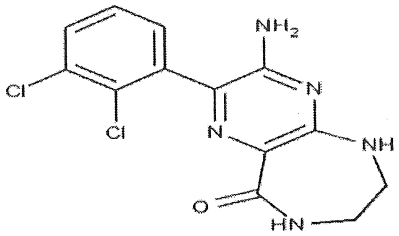
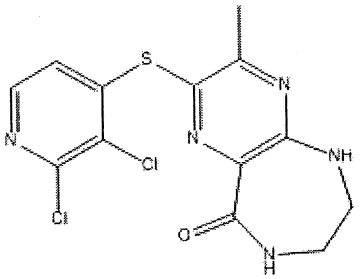
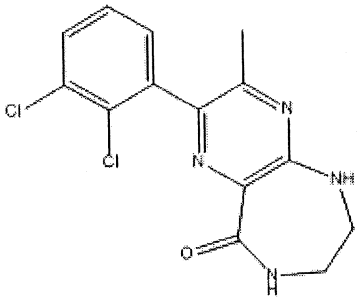
A-118	
A-119	
A-120	
A-121	
A-122	

A-123	
A-124	
A-125	
A-126	

A-127	

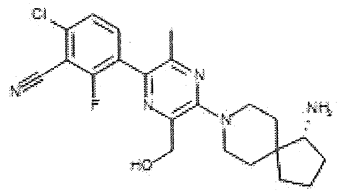
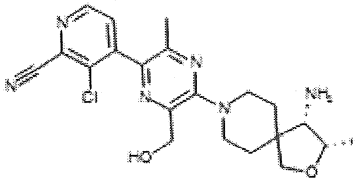
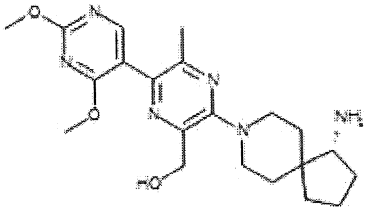
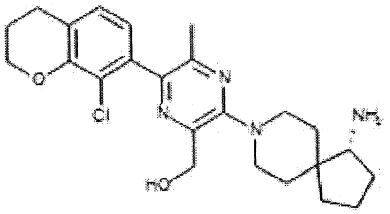
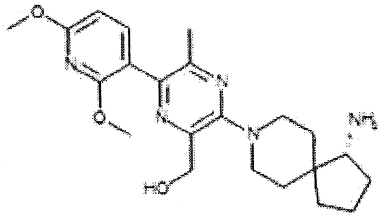
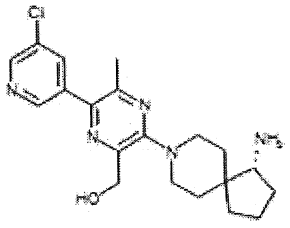
A-128	 ;
A-129	 ;
A-130	 ;
A-131	 ;
A- 132	 ;

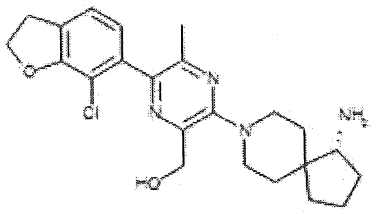
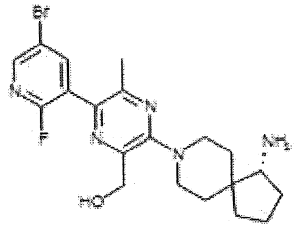
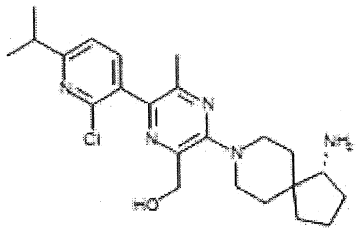
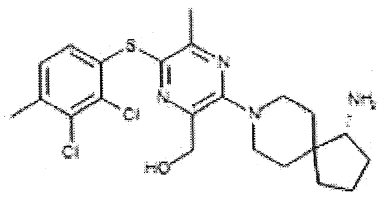
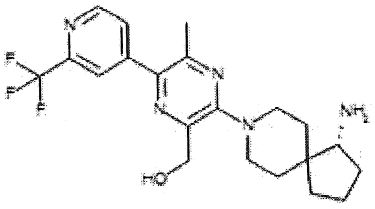
A-133	 ;
A-134	 ;
A-135	 ;
A-136	 ;
A-137	 ;

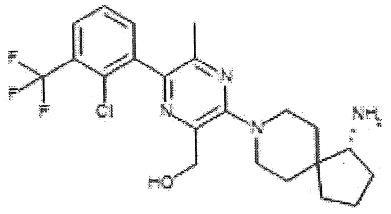
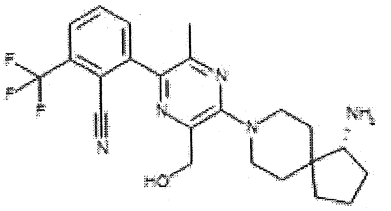
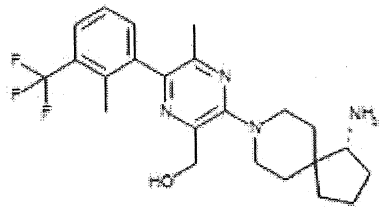
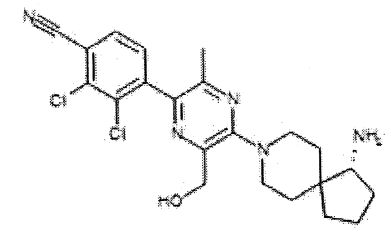
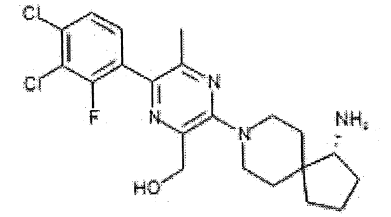
A-138	
A-139	
A-140	
A-141	

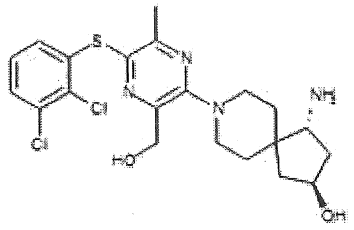
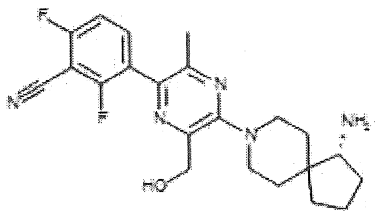
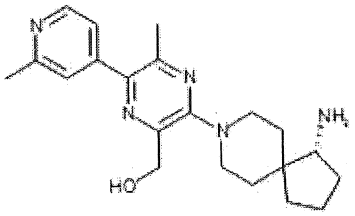
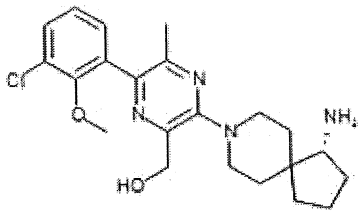
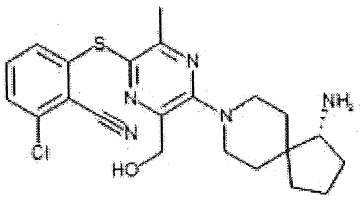
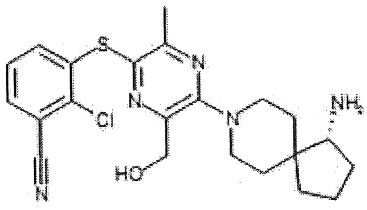
và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó.

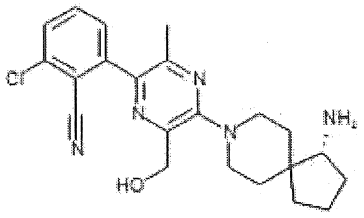
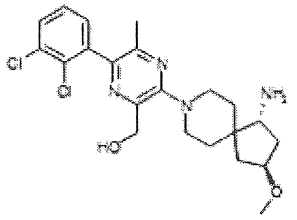
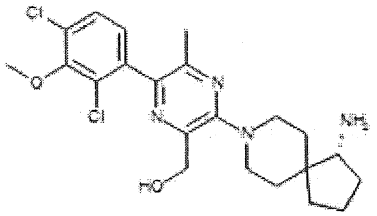
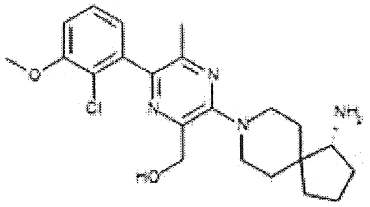
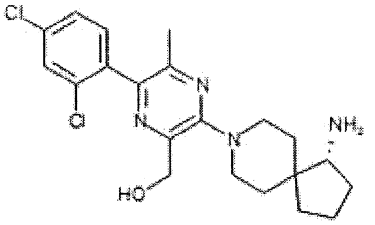
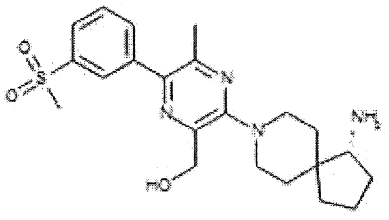
Theo một hoặc nhiều phương án, hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z) có thể được chọn từ:

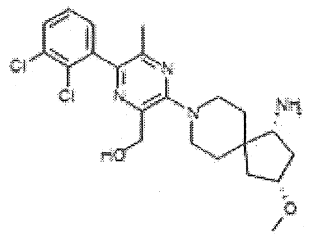
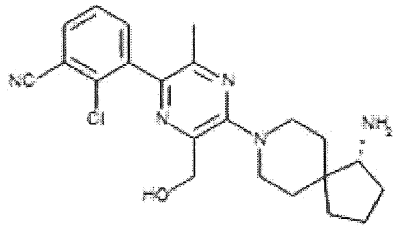
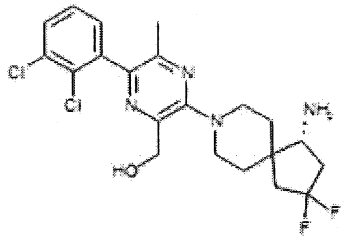
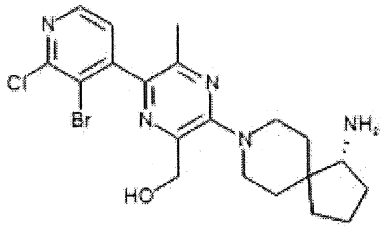
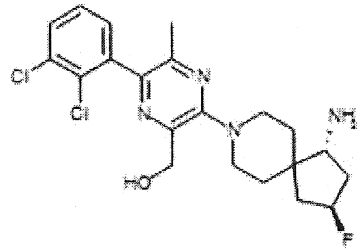
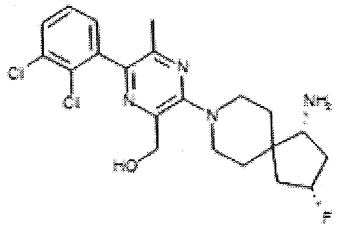
Hợp chất số	Cấu trúc
A-142	 ;
A-143	 ;
A-144	 ;
A-145	 ;
A-146	 ;
A-147	 ;

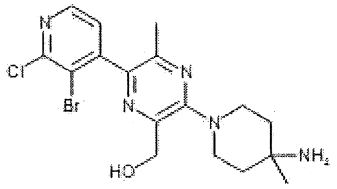
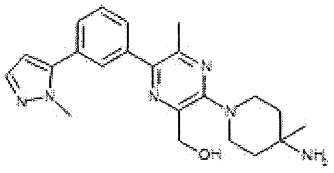
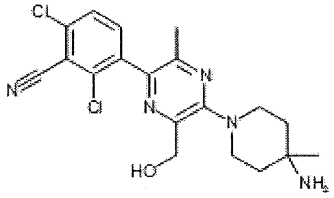
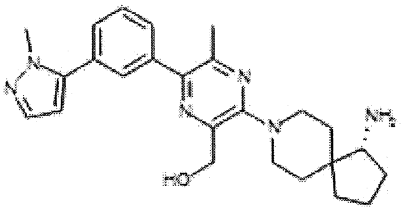
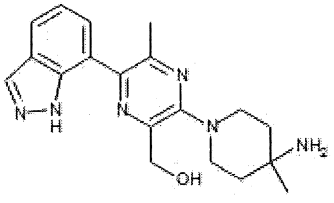
A-148	 ;
A-149	 ;
A-150	 ;
A-151	 ;
A-152	 ;

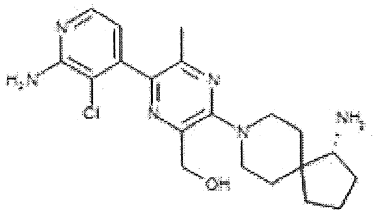
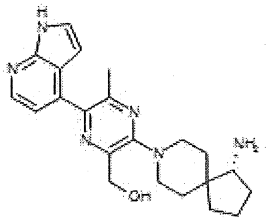
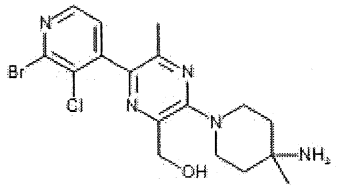
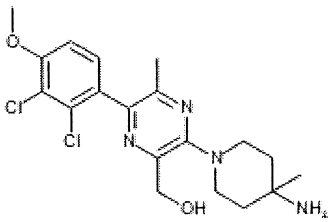
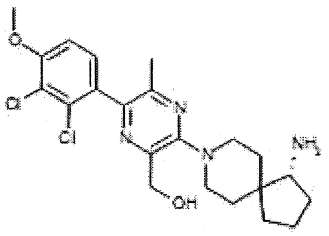
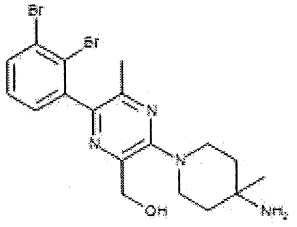
A-153	 ;
A-154	 ;
A-155	 ;
A-156	 ;
A-157	 ;

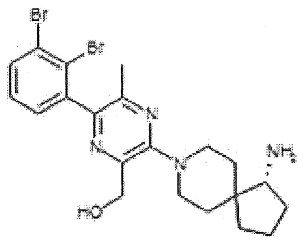
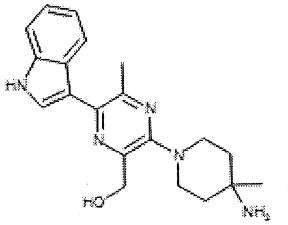
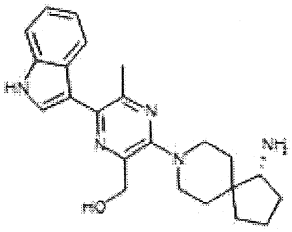
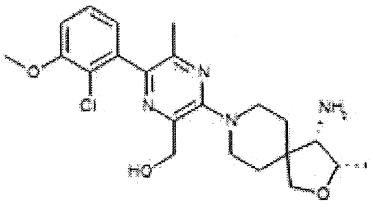
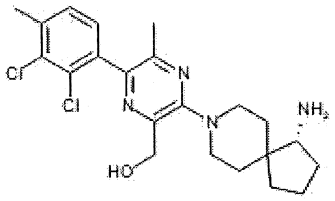
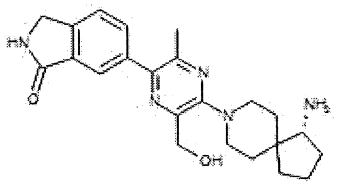
A-158	 ;
A-159	 ;
A-160	 ;
A-161	 ;
A-162	 ;
A-163	 ;

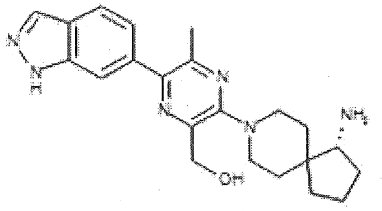
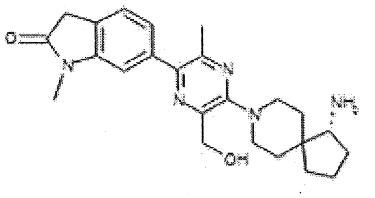
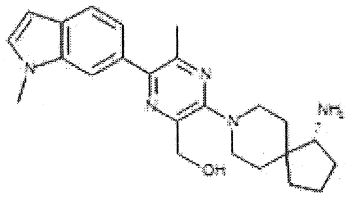
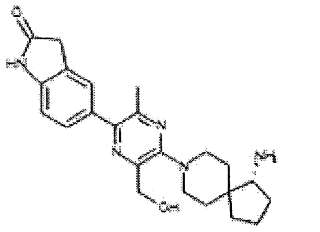
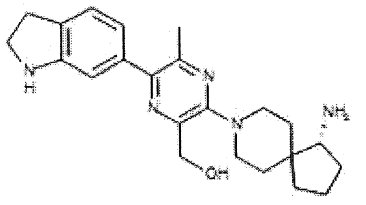
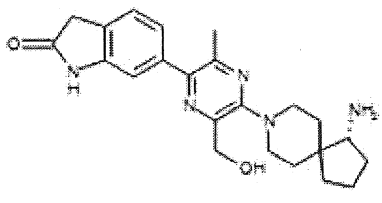
A-164	 ;
A-165	 ;
A-166	 ;
A-167	 ;
A-168	 ;
A-169	 ;

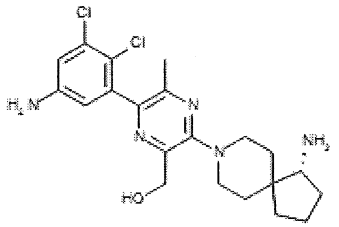
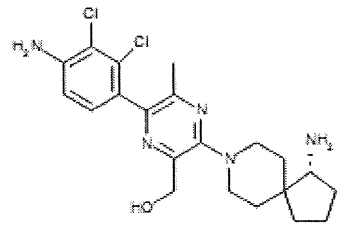
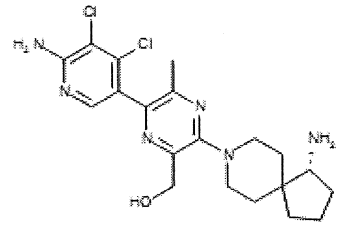
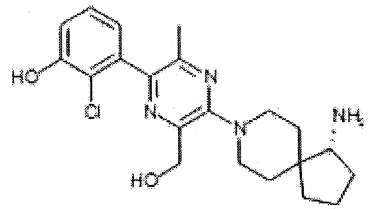
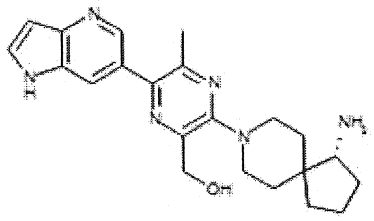
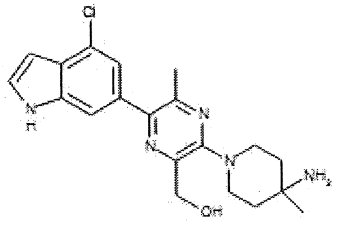
A-170	 ;
A-171	 ;
A-172	 ;
A-173	 ;
A-174	 ;
A-175	 ;

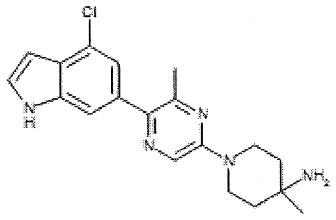
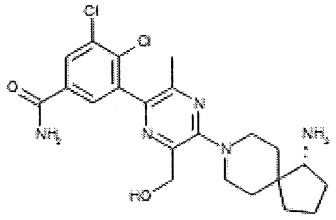
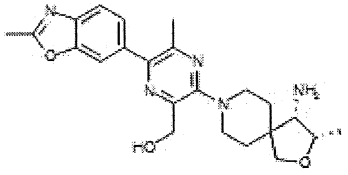
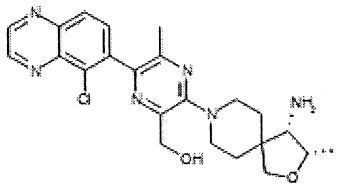
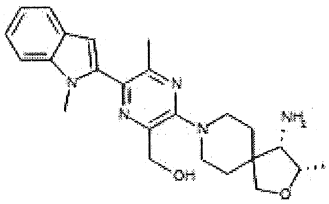
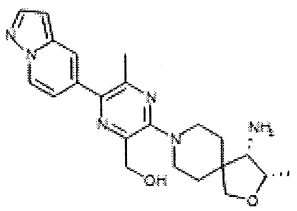
A-176	 ;
A-177	 ;
A-178	 ;
A-179	 ;
A-180	 ;

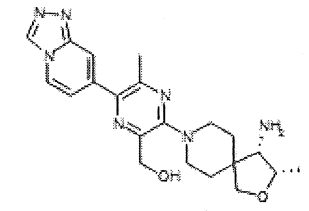
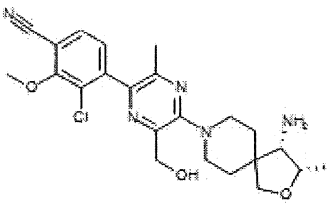
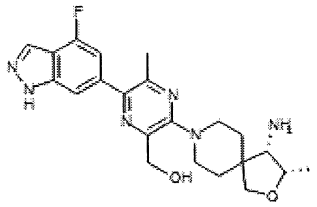
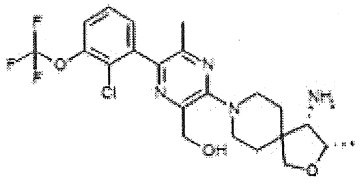
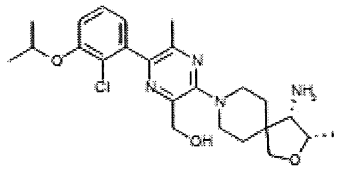
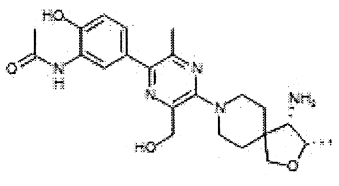
A-181	
A-182	
A-183	
A-184	
A-185	
A-186	

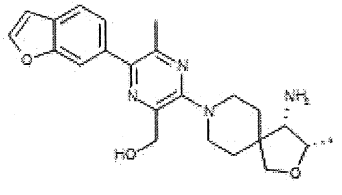
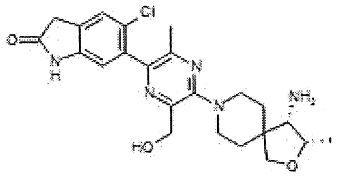
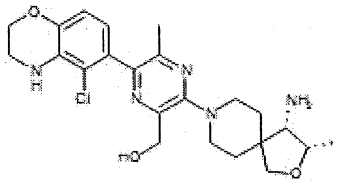
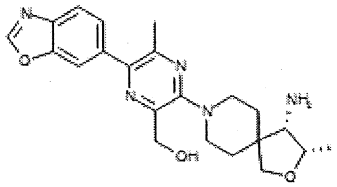
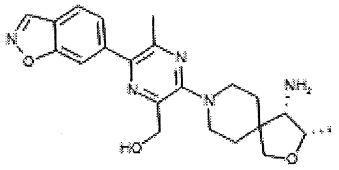
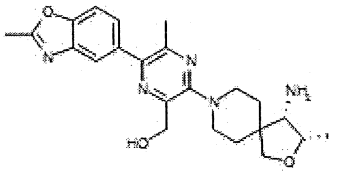
A-187	 ;
A-188	 ;
A-189	 ;
A-190	 ;
A-191	 ;
A-192	 ;

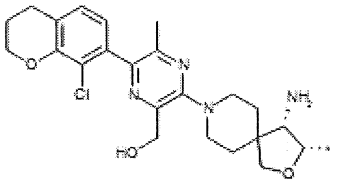
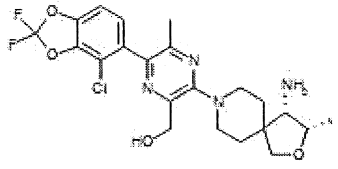
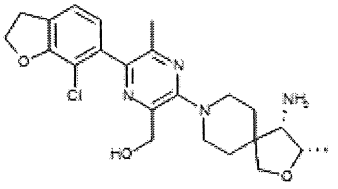
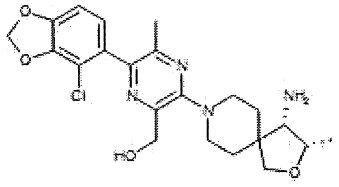
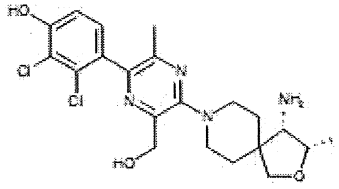
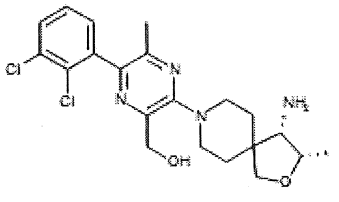
A-193	 ;
A-194	 ;
A-195	 ;
A-196	 ;
A-197	 ;
A-198	 ;

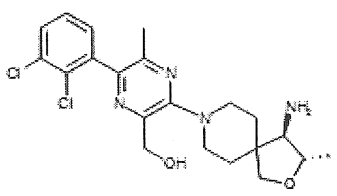
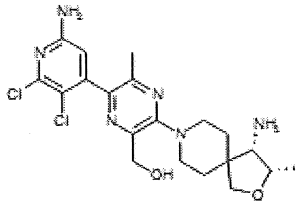
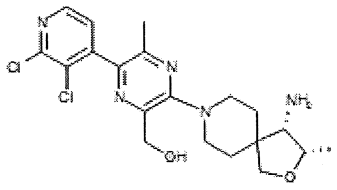
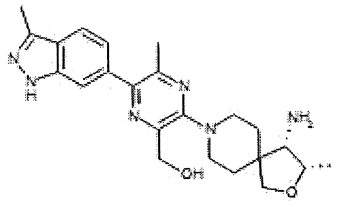
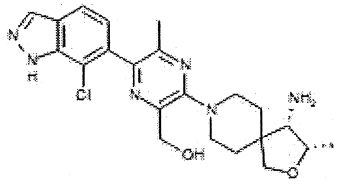
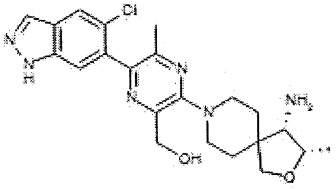
A-199	 ;
A-200	 ;
A-201	 ;
A-202	 ;
A-203	 ;
A-204	 ;

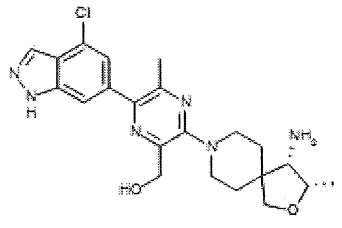
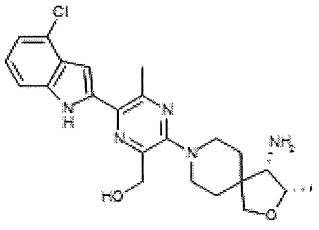
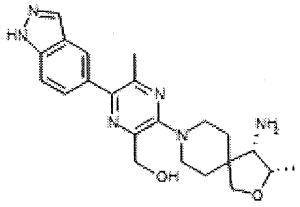
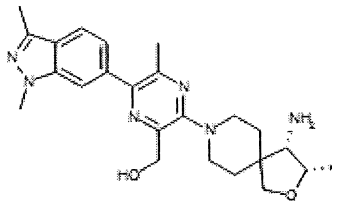
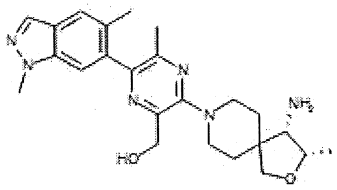
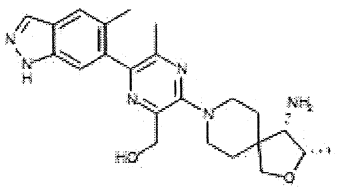
A-205	 ;
A-206	 ;
A-207	 ;
A-208	 ;
A-209	 ;
A-210	 ;

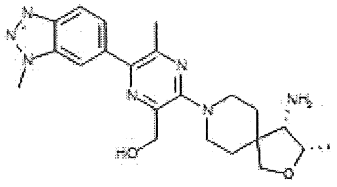
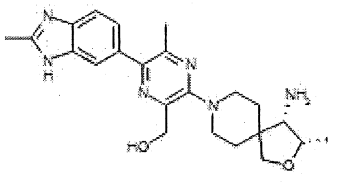
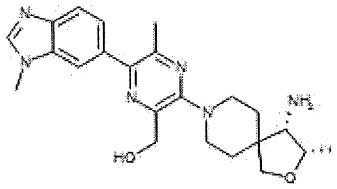
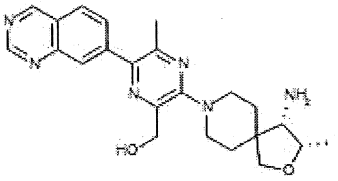
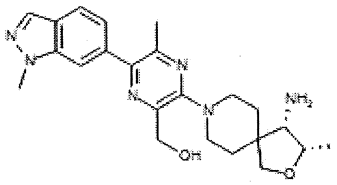
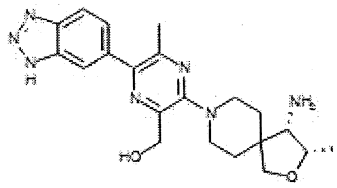
A-211	 ;
A-212	 ;
A-213	 ;
A-214	 ;
A-215	 ;
A-216	 ;

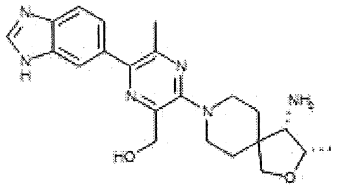
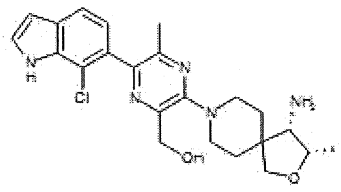
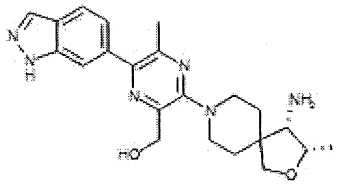
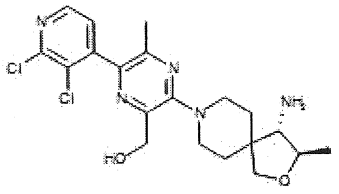
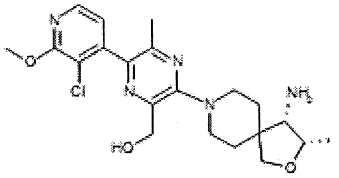
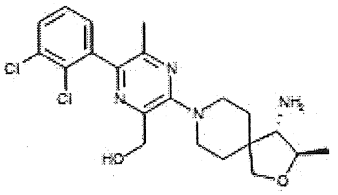
A-217	
A-218	
A-219	
A-220	
A-221	
A-222	

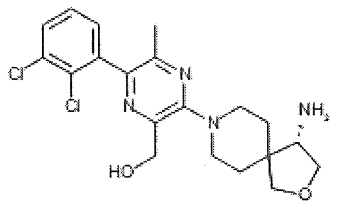
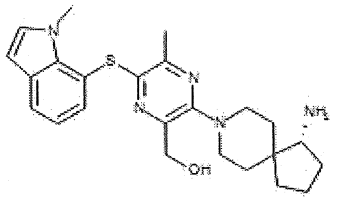
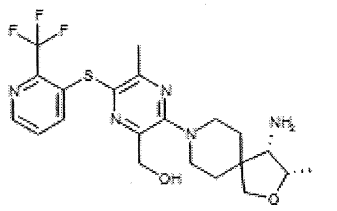
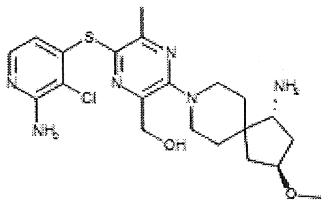
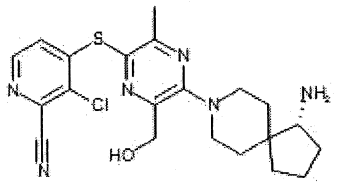
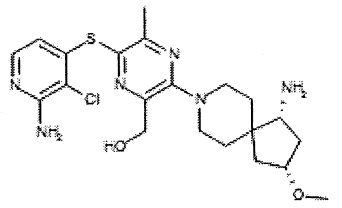
A-223	
A-224	
A-225	
A-226	
A-227	
A-228	

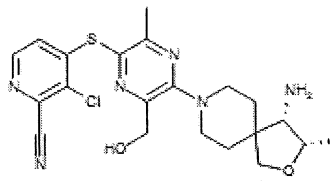
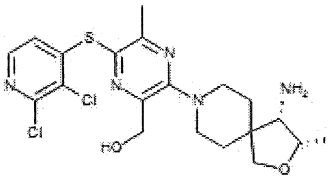
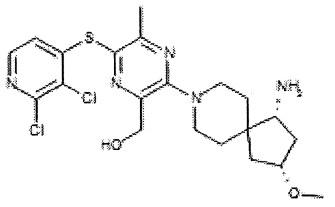
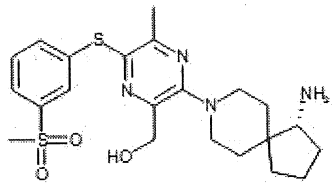
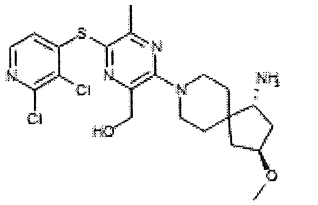
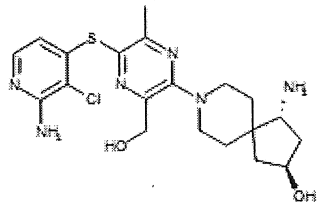
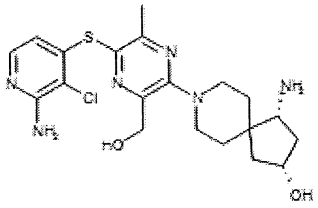
A-229	 ;
A-230	 ;
A-231	 ;
A-232	 ;
A-233	 ;
A-234	 ;

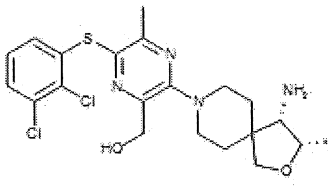
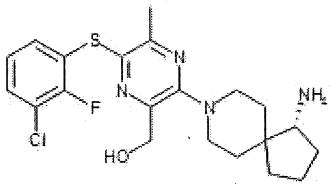
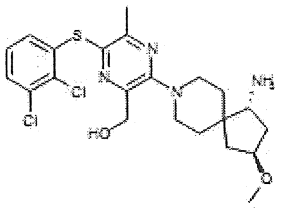
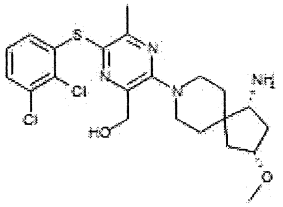
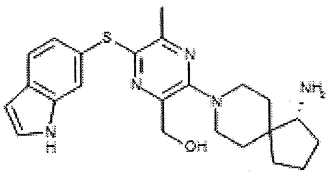
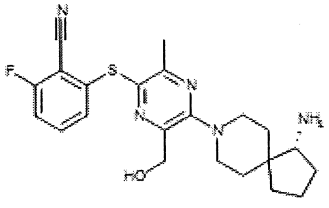
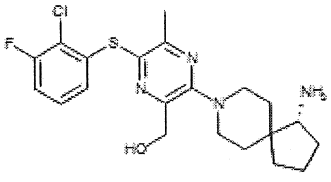
A-235	
A-236	
A-237	
A-238	
A-239	
A-240	

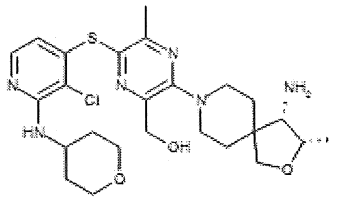
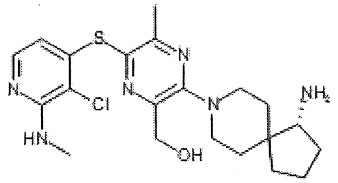
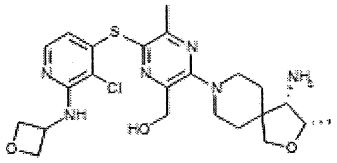
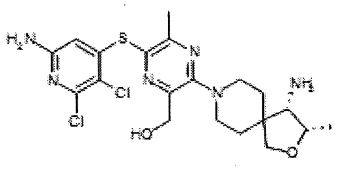
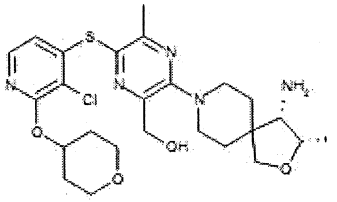
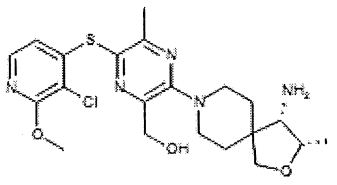
A-241	 ;
A-242	 ;
A-243	 ;
A-244	 ;
A-245	 ;
A-246	 ;

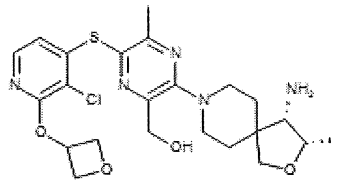
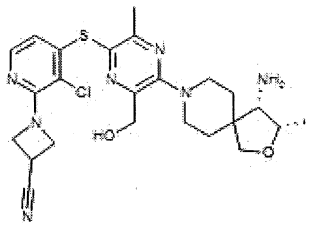
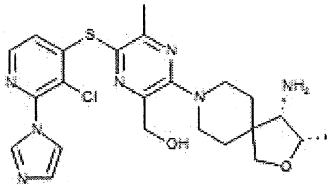
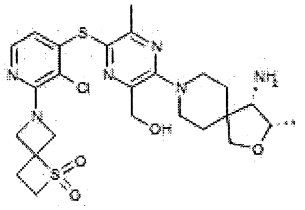
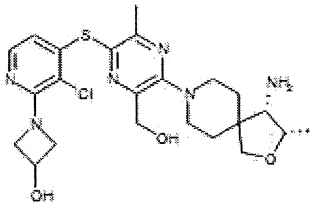
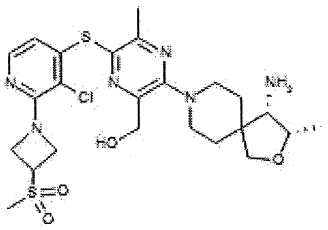
A-247	 ;
A-248	 ;
A-249	 ;
A-250	 ;
A-251	 ;
A-252	 ;

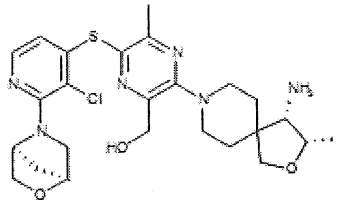
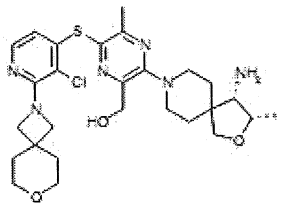
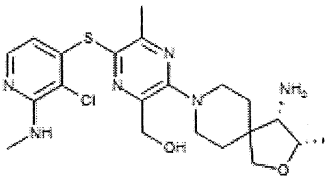
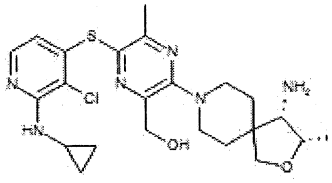
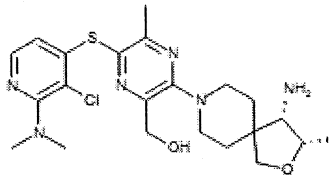
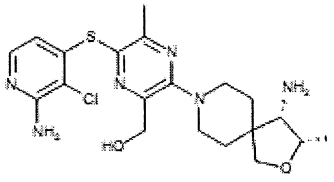
A-253	 ;
A-254	 ;
A-255	 ;
A-256	 ;
A-257	 ;
A-258	 ;

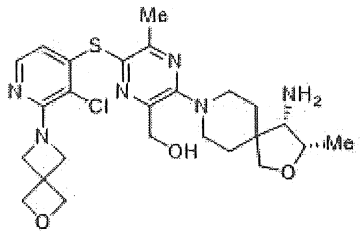
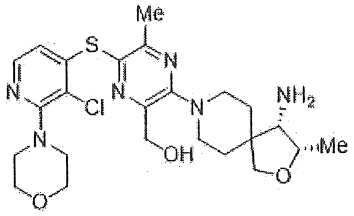
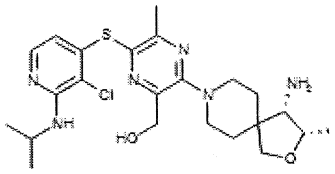
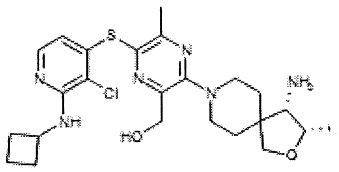
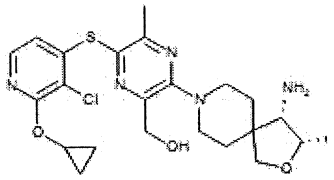
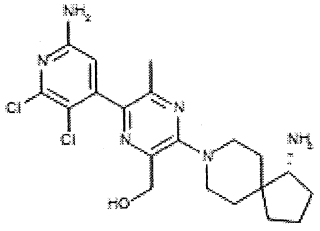
A-259	 ;
A-260	 ;
A-261	 ;
A-262	 ;
A-263	 ;
A-264	 ;
A-265	 ;

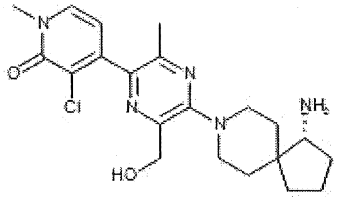
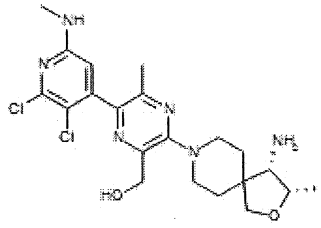
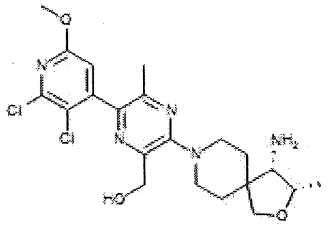
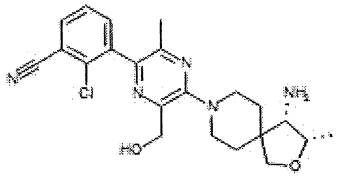
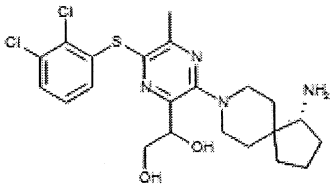
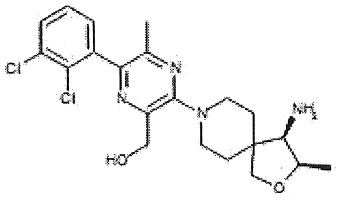
A-266	 ;
A-267	 ;
A-268	 ;
A-269	 ;
A-270	 ;
A-271	 ;
A-272	 ;

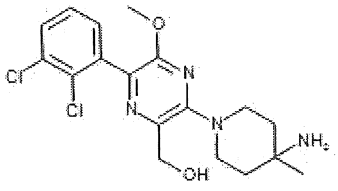
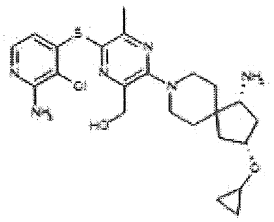
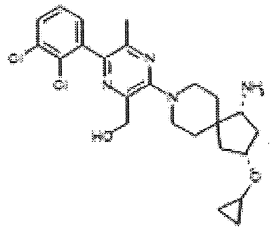
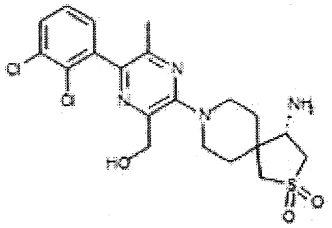
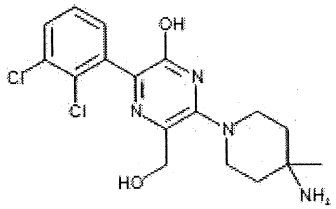
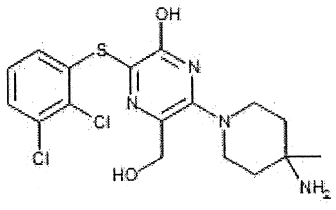
A-273	
A-274	
A-275	
A-276	
A-277	
A-278	

A-279	 ;
A-280	 ;
A-281	 ;
A-282	 ;
A-283	 ;
A-284	 ;

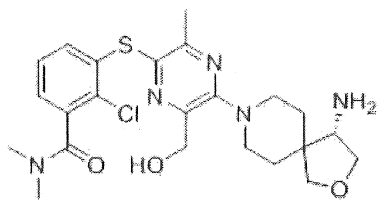
A-285	 ;
A-286	 ;
A-287	 ;
A-288	 ;
A-289	 ;
A-290	 ;

A-291	 ;
A-292	 ;
A-293	 ;
A-294	 ;
A-295	 ;
A-296	 ;

A-297	 ;
A-298	 ;
A-299	 ;
A-300	 ;
A-301	 ;
A-302	 ;

A-303	
A-304	
A-305	
A-306	
A-307	
A-308	

; ; ; ; ; ; và

A-309	

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, A là heteroxycloalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, A là aryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, A là heteroaryl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, A là pyridinyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là –S–. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là liên kết trực tiếp. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W, hoặc I-Z, Y^1 là –NH–. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W, hoặc I-Z, Y^1 là $–C(=CH_2)–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W, hoặc I-Z, Y^1 là $–S(O_2)–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W, hoặc I-Z, Y^1 là $–S(O_2)-NH–$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là $–NR^a–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là $–(CR^a_2)_m–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là –C(O)–. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là $–C(R^a)_2NH–$ hoặc $–(CR^a_2)_mO–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W,

I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(S)–$, hoặc $–C(S)N(R^a)–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^2 là $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, hoặc $–C(O)N(R^a)O–$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, Y^2 là $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, hoặc $–OC(O)O–$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 độc lập được chọn từ –H,–C_1-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, –OH, –CN, và $–NR^5R^6$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 độc lập được chọn từ –H,–C_1-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, –OH, và $–NR^5R^6$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ –H,–C_1-C_6alkyl được thế tùy ý, halogen, and $–NR^5R^6$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 độc lập được chọn từ –H, metyl, flo, clo, bromo, và $–NH_2$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 độc lập được chọn từ –H, metyl, flo, clo, và $–NH_2$. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 là –H. Theo một số phương án trong đó R^1 là –C_1-C_6alkyl, alkyl này được thế bằng halogen. Trong các phương án nhất định, halogen là flo.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^1 là oxo.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 là $–S(O)_2R^5$. Trong các phương án nhất định, R^5 là –C_1-C_6alkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^1 là heteroaryl. Trong các phương án nhất định trong đó R^1 là heteroaryl, heteroaryl này được thế bằng R^5. Trong các phương án nhất định, R^5 là –C_1-C_6alkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^1 là –C(O)NR^5R^6. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, là I–W, R^1 là heteroxyclyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^1 spiroheteroxyclyl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^1 là $–NR^5R^6$. Trong các phương án nhất định, R^5 độc lập là –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl và R^6 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl, -C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^1 là $–OR^6$. Trong các phương án nhất định, R^6 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl, -C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh. Trong các phương án nhất định, R^6 là $–CH_3$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-V1, I-V2, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là -OR^b. Trong các phương án nhất định khi R^2 là $–OR^b$, thì R^b là –H. Trong các phương án nhất định khi R^2 là $–OR^b$, thì R^b là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là $–C_2$-C_6alkenyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là $–C_4$-C_8xycloalkenyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-V1, I-V2, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là $–C_2$-C_6alkynyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là $–C_3$-C_8xycloalkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là aryl tùy ý được thế. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-

V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là heteroxyclyl được thế tùy ý chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là heteroaryl được thế tùy ý chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^2 là metyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W hoặc I-Z, R^2 là halogen. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1 hoặc I-V2, R^2 là $–NH_2$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, I-W hoặc I-Z, R^2 là $–C(O)OR^b$. Trong các phương án nhất định, R^b là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^a là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^a là –OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^a là $–C_3$-C_8xycloalkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I–W, I-X, hoặc I-Y, R^a là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^b là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^b là $–C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^b là $–C_3$-C_8xycloalkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^b là $–C_2$-C_6alkenyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^b là heteroxyclyl được thế tùy ý chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O. Theo một hoặc nhiều phương án về I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^b là heteroaryl được thế tùy ý chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O. Theo một

hoặc nhiều phương án về I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^b là $-(CH_2)_n$-aryl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1, I-V2, hoặc I-W, R^b độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-Y hoặc I-Z, R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$–C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^3 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^3 là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, R^3 là dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1 hoặc I-W, R^3 là dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V1 hoặc I-W, R^3 là $-C_1$-C_6alkyl, mà tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là –H. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-C_1$-C_6alkyl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức hoặc I-V2 hoặc I-W, R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, $-OR^b$, halogen, hoặc oxo. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-C_1$-C_6alkyl được thế bằng –OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-CH_2$-OH. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, hoặc I-Y, R^4 là –CN. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là heteroaryl được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2 hoặc I-W, R^4 là $-C_1$-C_6haloalkyl hoặc $-C_1$-C_6hydroxyalkyl. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2 hoặc I-W, R^4 là $-CF_2OH$ hoặc –CHFOH.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, hoặc I-Y, R^4 là $-C(O)R^b$. Trong các phương án nhất định, R^b là heteroxyclyl được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, hoặc I-Y, R^4 là $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$. Trong các phương án nhất định, R^b là heteroxyclyl được thế tùy ý và n là 0.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, hoặc I-Y, R^4 là $-C(O)NH(CH_2)_nOH$. Trong các phương án nhất định, n là 0.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, hoặc I-Y, R^4 là $-NH(CH_2)_nOH$. Trong các phương án nhất định, n là 2.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-NHR^5$. Trong các phương án nhất định, R^5 là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-OR^5$. Trong các phương án nhất định, R^5 là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-C(O)OR^5$. Trong các phương án nhất định, R^5 là $-C_1$-C_6alkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-V2, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^4 là $-C(O)NR^5R^6$. Trong các phương án nhất định, R^5 và R^6 cả hai là –H.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, khi Y^2 là $-NR^a-$ hoặc $-(CR^a_2)_m-$, R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là $-NR^a-$ hoặc $-(CR^a_2)_m-$, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là $-NR^a-$ hoặc $-(CR^a_2)_m-$, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $-NR^a-$ hoặc $-(CR^a_2)_m-$, R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc =O. Trong các phương án nhất định, dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế bằng $-OR^b$, R^b là –H, $-C_1$-C_6alkyl, hoặc C_3-C_8xycloalkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $-NR^a-$ hoặc $-(CR^a_2)_m-$, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $-OR^b$, $-NH_2$, $-NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, hoặc =O. Trong các

phương án nhất định, dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh được thế bằng $–OR^b$, R^b là –H, $–C_1$-C_6alkyl, hoặc C_3-C_8xycloalkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $–NR^a–$ hoặc $–(CR^a_2)_m–$, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $–OR^b$, $–NH_2$, $–NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $–(CH_2)_nOH$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CH_2F$, hoặc =O. Trong các phương án nhất định, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh được thế bằng $–OR^b$, R^b là –H, $–C_1$-C_6alkyl, hoặc C_3-C_8xycloalkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $–NR^a–$ hoặc $–(CR^a_2)_m–$, R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 10 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH,$–OR^b$, $–NH_2$, $–NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nOH$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CH_2F$, or =O. Trong các phương án nhất định, dị vòng spiro có từ 10 đến 12 cạnh này được thế bằng $–OR^b$, R^b là –H, $–C_1$-C_6alkyl, hoặc C_3-C_8xycloalkyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là $–NR^a–$ hoặc $–(CR^a_2)_m–$, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z khi Y^2 là $–NR^a–$ hoặc $–(CR^a_2)_m–$, R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng có từ 3 đến 12 cạnh đa vòng hoặc đơn vòng được thế tùy ý.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là –C(O)–, R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là $–C(R^a)_2NH–$, R^3 là –H và hai R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $–NR^a–$, R^a là –H, và R^3 là $–C_1$-C_6alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, $–NHR^b$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl. Trong các phương án nhất định, R^3 được thế bằng $–NH_2$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I-W khi Y^2 là $–NR^a–$, R^a là –H, và R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, hoặc C_3-C_8xycloalkyl, trong đó dị vòng, dị vòng spiro, và C_3-C_8xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, $–NHR^b$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y khi Y^2 là $–(CR^a_2)_m–$, R^a là –H, m là 1, và R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế.

Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, n là 1. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, n là 2. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, n là 0. Theo một hoặc nhiều phương án về công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, n là 3.

Trong một biến thể khác của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $–C_1$-C_6alkyl và R^4 là -H. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $–C_1$-C_6alkyl và R^4 là $–C_1$-C_6alkyl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $–C_1$-C_6alkyl và R^4 là $–C_1$-C_6alkyl, được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc

oxo. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $-C_1$-C_6alkyl và R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, được thế bằng –OH.

Trong một biến thể khác của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $-OR^b$ và R^4 là –H. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $-OR^b$ và R^4 là $-C_1$-C_6alkyl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $-OR^b$ và R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-W, I-X, hoặc I-Y, R^2 là $-OR^b$ và R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, được thế bằng –OH.

Trong một biến thể khác của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là –S– và A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là –S– và A là heteroxycloalkyl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là –S– và A là aryl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là –S– và A là heteroaryl.

Trong một biến thể khác của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là liên kết trực tiếp và A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là liên kết trực tiếp và A là heteroxycloalkyl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là liên kết trực tiếp và A là aryl. Trong các trường hợp nhất định của công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, Y^1 là liên kết trực tiếp and A là heteroaryl.

Các phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp hóa học chuẩn. Các con đường tổng hợp thích hợp được mô tả trong các sơ đồ đưa ra dưới đây.

Các hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp được biết nhiều trong ngành tổng hợp hữu cơ như được đặt ra một phần bằng các sơ đồ tổng hợp và các ví dụ sau. Trong các sơ đồ được mô tả dưới đây, sẽ được hiểu rõ ràng rằng các nhóm bảo vệ cho các nhóm nhạy cảm hoặc dễ phản ứng được sử dụng khi cần thiết theo nguyên tắc hoặc phương pháp hóa học chung. Các nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ tiêu chuẩn (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Third edition, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thuận lợi trong quá trình tổng hợp hợp chất này sử dụng các phương pháp mà là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các quy trình chọn lọc, cũng như các điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện sẽ phù hợp với việc điều chế hợp chất theo sáng chế này.

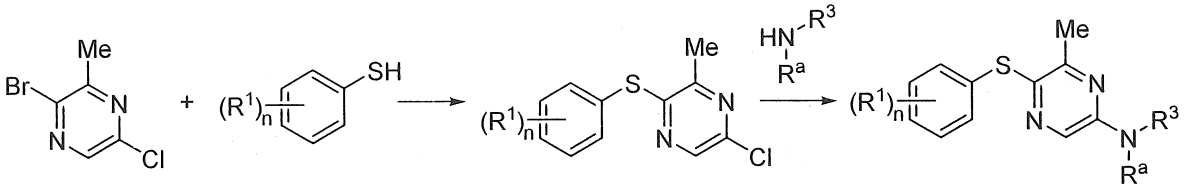
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ thừa nhận nếu trung tâm lập thể tồn tại trong bất kỳ trong số hợp chất theo sáng chế. Theo đó, sáng chế bao gồm cả hai dạng có thể chất đồng phân lập thể (trừ khi được chỉ định trong quy trình tổng hợp) và bao gồm không chỉ các hợp chất raxemic mà còn từng chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Khi một hợp chất được mong muốn là chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, có thể thu được bằng quá trình tổng hợp lập thể đặc thù hoặc bằng cách tách sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian thích hợp bất kỳ. Tách sản phẩm bất kỳ, chất trung gian, hoặc nguyên liệu khởi đầu có thể bị ảnh hưởng bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được biết trong ngành. Xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-lnterscience, 1994).

Điều chế các hợp chất

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp sử dụng các quy trình hữu cơ, vô cơ, và/hoặc enzym đã biết.

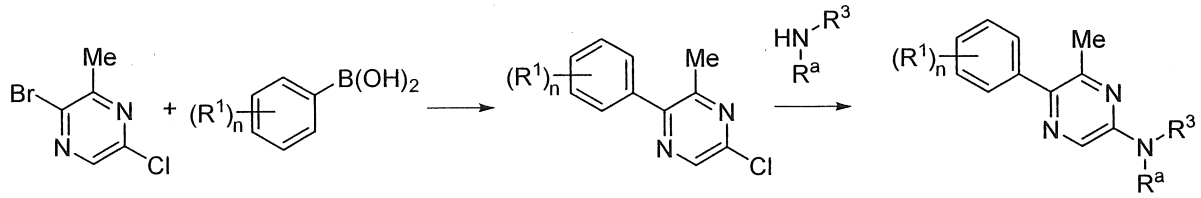
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách được biết nhiều bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Bằng cách ví dụ, hợp chất theo sáng chế này có thể được tổng hợp sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp được biết nhiều trong người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp này bao gồm nhưng không bị giới hạn đến các phương pháp được mô tả dưới đây này.

Sơ đồ 1. Tổng hợp chung 2-amino-5-thioaryl-(hoặc thioheteroaryl)-6-metylpyrazin



Tổng hợp chung 2-amino-5-thioaryl-(or thioheteroaryl)-6-metylpyrazin được đưa ra trong sơ đồ 1. 2-Bromo-5-chloro-3-metylpyrazin có thể được nối với aryl- được thế hoặc heteroaryl l-thiol trong sự có mặt của chất xúc tác đồng (ví dụ, CuI). Sau đó, thioete thu được này có thể được nối với amin bậc một hoặc bậc hai được thế thu được 2-amino-5-thioaryl-(or thioheteroaryl)-6-metylpyrazin. Các bước tạo nhóm chức và/hoặc loại bỏ sự bảo vệ bổ sung có thể được yêu cầu để tạo ra sản phẩm cuối.

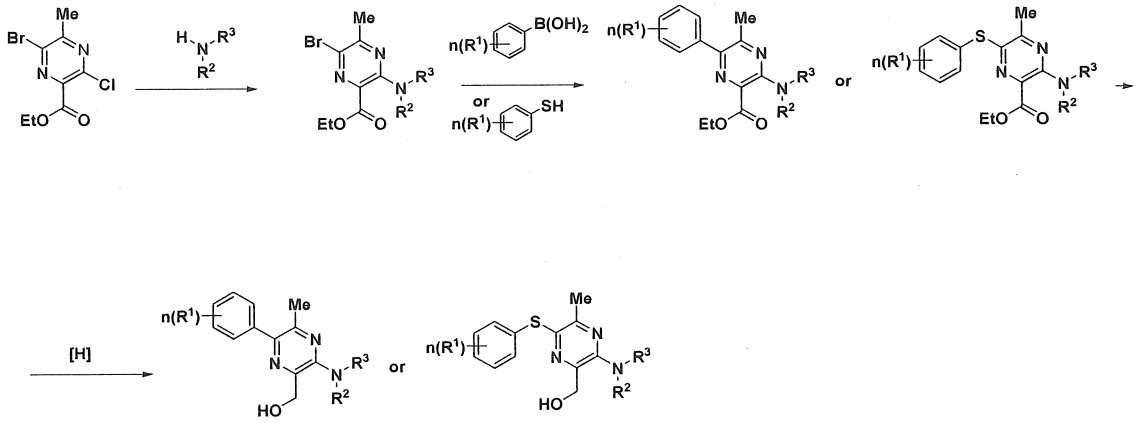
Sơ đồ 2. Tổng hợp chung 2-amino-5-aryl(or heteroaryl)-6-metylpyrazin



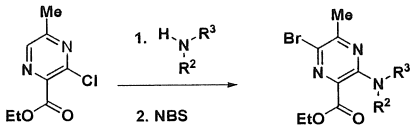
Tổng hợp chung 2-amino-5-aryl(hoặc heteroaryl)-6-metylpyrazins được đưa ra trong sơ đồ 2. 2-Bromo-5-chloro-3-metylpyrazin có thể được nối với aryl- được thế hoặc axit heteroaryl boronic trong sự có mặt của chất xúc tác

paladi (ví dụ, $Pd(dppf)Cl_2$). Sau đó chất trung gian biaryl thu được có thể được nối với amin bậc một hoặc bậc hai được thế thu được 2-amino-5-aryl(hoặc heteroaryl)-6-metylpyrazin. Các bước tạo nhóm chức và/hoặc loại bỏ sự bảo vệ bổ sung có thể được yêu cầu để tạo ra sản phẩm cuối.

Sơ đồ 3. Tổng hợp chung 3-amino-6-aryl-5-metylpyrazinyl-2-metanol và 3-amino-5-metyl-6-arylsulfanyl pyrazinyl-2-metanol



Tổng hợp chung 3-amino-6-aryl-5-metylpyrazinyl-2-metanol và 3-amino-5-metyl-6-arylsulfanylpyrazinyl-2-metanol được đưa ra trong sơ đồ 3. Etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat có thể được nối với amin bậc một hoặc bậc hai được thế. Chất trung gian aminopyrazin thu được có thể được nối với aryl- được thế hoặc axit heteroaryl boronic hoặc chất thay thế aryl thiol trong sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $Pd(dppf)Cl_2$), sau đó đến bước khử. Các bước tạo nhóm chức và/hoặc loại bỏ sự bảo vệ bổ sung có thể được yêu cầu để tạo ra sản phẩm cuối.



Theo phương án khác, chất trung gian aminopirazin có thể được điều chế từ etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat bằng cách nối với amin bậc một hoặc bậc hai được thế và sự brom hóa với NBS hoặc tác nhân brom hóa khác.

Phương pháp sử dụng các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế

Phương pháp và sử dụng theo sáng chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị. Phương pháp này bao gồm dùng cho người bệnh cần điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến SHP2 một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), hoặc một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, bệnh có thể là, nhưng không bị giới hạn đến hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính và các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết. SHP2 là phân tử truyền tín hiệu xuôi chiều quan trọng cho nhiều thụ thể tyrosin kinaza khác nhau, bao gồm các thụ thể của yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor-PDGF-R), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-FGF-R) và yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor-EGF-R). SHP2 cũng là phân tử truyền tín hiệu xuôi chiều quan trọng cho quá trình hoạt hóa con đường protein hoạt hóa bởi tác nhân gây phân bào (MAP-mitogen activated protein) kinaza mà có thể dẫn đến sự biến đổi tế bào, là tiền đề cho việc phát triển bệnh ung thư. Việc ức chế SHP2 làm ức chế đáng kể sự phát triển tế bào trong dòng tế bào ung thư phổi bằng sự đột biến SHP2 hoặc các sự hoán vị EML4/ALK cũng như các bệnh ung thư vú và ung thư thực quản được khuếch đại EGFR. SHP2 cũng gây ra sự hoạt hóa các gen ung thư trong ung thư biểu mô dạ dày, ung thư hệ bạch huyết tế bào lớn tự ghép và khối u thần kinh đệm.

Ngoài ra, SHP2 đóng vai trò trong quá trình truyền các tín hiệu có nguồn gốc từ các phân tử kiểm soát miễn dịch, bao gồm nhưng không bị giới hạn đến protein gây chết tế bào được lập trình (PD-1-death protein 1) và protein liên quan đến lympho bào T gây độc tế bào 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated 4-

CTLA-4). Trong phạm vi sáng chế này, sự điều biến chức năng SHP2 có thể dẫn đến sự hoạt hóa miễn dịch, đặc biệt là các phản ứng miễn dịch chống lại bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế SHP2. Phương pháp này bao gồm dùng cho người bệnh cần điều trị một lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), hoặc một hoặc nhiều dược phẩm theo sáng chế.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hoặc các chế phẩm được bộc lộ ở đây mà có khả năng điều biến hoạt tính của (ví dụ, ức chế) SHP2. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng trong điều trị các hợp chất và các chế phẩm này.

Một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của rối loạn này trong đối tượng. Theo một số phương án, SHP2 bị ức chế sau khi điều trị bằng ít hơn 1000 nM hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, SHP2 bị ức chế sau khi điều trị bằng trong khoảng từ 10 nM đến 100 nM hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, SHP2 bị ức chế sau khi điều trị bằng trong khoảng từ 10 nM đến 100 nM hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, SHP2 bị ức chế sau khi điều trị bằng ít hơn 10 nM hợp chất theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), hoặc một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2. Theo một số phương án, bệnh này là hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính and các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết. SHP2

là phân tử truyền tín hiệu xuôi chiều quan trọng cho nhiều thụ thể tyrosin kinaza khác nhau, bao gồm các thụ thể của yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor-PDGF-R), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-FGF-R) và yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor-EGF-R). SHP2 cũng là phân từ truyền tín hiệu xuôi chiều quan trọng để hoạt hóa con đường protein hoạt hóa tác nhân phân bào - MAP (mitogen activated protein-MAP) kinaza mà có thể dẫn đến sự biến đổi tế bào, một điều kiện tiên quyết để phát triển bệnh ung thư. Khi SHP2 bị bất hoạt gây ra sự ức chế đáng kể sự tăng trưởng tế bào của các dòng tế bào ung thư phổi có sự đột biến SHP2 hoặc sự hoán vị EML4/ALK cũng như các bệnh ung thư vú được khuếch đại EGFR và các bệnh ung thư thực quản. SHP2 cũng hoạt hóa xuôi chiều các gen ung thư trong ung thư biểu mô dạ dày, ung thư hệ bạch huyết tế bào lớn tự ghép và khối u thần kinh đệm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh. Theo một số phương án, bệnh này có liên quan đến sự điều biến SHP2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sử dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến một hoặc nhiều chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này (ví dụ, hợp chất có công thức I, II, III, I-V1, I-V2, I-W, I-X, I-Y, hoặc I-Z, và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các sovat, các hyđrat, các tautome, hoặc các chất đồng phân của nó), để sử

dụng làm dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Dược phẩm và các phương thức dùng theo sáng chế

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể bao gồm thêm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm có thể được điều chế theo các phương pháp lần lượt là trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, và các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa nằm trong khoảng từ 0,1% đến 99%, nằm trong khoảng từ 5% đến 90%, hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 20% hợp chất theo sáng chế tính trên trọng lượng hoặc thể tích.

Dùng các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện thông qua phương pháp dùng dược chất bất kỳ. Các phương pháp này bao gồm dùng khu trú hoặc dùng toàn thân như phương pháp dùng qua đường miệng, mũi, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, qua da, dưới da, qua âm đạo, qua má, qua trực tràng hoặc khu trú.

Tùy thuộc vào phương thức dự tính dùng, các hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể là ở dạng phân liều rắn, bán rắn hoặc lỏng, ví dụ như, dạng tiêm, viên nén, thuốc đạn, viên, viên nang giải phóng theo thời gian, cồn ngọt, cồn thuốc, nhũ tương, sirô, bột, dạng lỏng, huyền phù, hoặc dạng tương tự, đôi khi ở dạng phân liều đơn vị và phù hợp với thực tiễn ngành dược. Tương tự, các hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể cũng được dùng ở dạng trong tĩnh mạch (cả hai tiêm hoặc truyền), trong màng bụng, dưới da hoặc trong cơ, và tất cả các dạng sử dụng được biết được biết nhiều đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược.

Các dược phẩm minh họa là các viên nén và viên nang gelattin chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế này và chất mang dược dụng, như, nhưng không bị giới hạn đến, a) chất pha loãng, ví dụ, nước tinh khiết, dầu triglyxerit, như dầu thực vật được hyđrô hóa hoặc được hyđrô hóa một phần, hoặc hỗn hợp

của nó, dầu ngô, dầu oliu, dầu hướng dương, dầu rum, dầu cá, như EPA hoặc DHA, hoặc các este hoặc các triglyxerit của nó hoặc các hỗn hợp của nó, các axit béo omega-3 hoặc các dẫn xuất của chúng, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, natri, saccharin, glucoza và/hoặc glyxin; b) a chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của chúng, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol; cũng như cho viên nén; c) chất gắn kết, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, magie cacbonat, các đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như acacia, nhựa tragacan hoặc natri alginat, chất sáp và/hoặc polyvinylpyrolidon, nếu muốn; d) chất làm rã, ví dụ, tinh bột, a-ga, metyl xenluloza, ben-to-nit, gôm xanthan, axit algiic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; e) chất hút nước, chất tạo màu, hương liệu và chất làm ngọt; f) chất nhũ hóa hoặc chất phân tán, như Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamin E TGPS hoặc chất nhũ hóa được chấp nhận khác; và/hoặc g) chất tăng cường hấp thụ hợp chất hợp chất như xyclodextrin, hydroxypropyl-xyclodextrin, PEG400, PEG200.

Các chế phẩm lỏng, đặc biệt là có thể tiêm được có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách hòa tan, phân tán, v.v... Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong hoặc trộn với dung môi dược dụng như, ví dụ, nước, nước muối, dung dịch nước dextroza, glyxerin, etanol, và dung môi tương tự, nhờ đó tạo ra dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương có thể tiêm được. Các protein như albumin, các hạt chylomicron, hoặc các protein huyết thanh có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất theo sáng chế.

Một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được tạo công thức bào chế là viên thuốc đạn mà có thể được điều chế từ các nhũ tương hoặc huyền phù béo; sử dụng các polyalkylen glycol như propylen glycol, làm chất mang.

Một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể cũng được dùng ở dạng hệ thống phân phối liposom, như các túi đơn nhỏ, các túi đơn lớn và các túi đa ngăn. Các liposom có thể được tạo thành từ nhiều phospholipit khác nhau, bao gồm cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Theo một số phương án, màng của các thành phần lipit được hyđrat bằng dung dịch nước chứa thuốc để tạo thành dạng lớp lipit bao lấy dược chất, như được mô tả ví dụ trong Pat. Mỹ số 5,262,564, toàn bộ nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể cũng được phân phối bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng như các chất mang riêng biệt được nối với các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được nối với các polyme hòa tan làm các chất mang dược chất có đích. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrolidon, copolyme pyran, polyhydroxy propylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspanamitphenol, hoặc polyetylenôxit polylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn nữa, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được nối với lớp gồm các polyme có thể phân hủy sinh học hữu ích để thu được sự giải phóng dược chất có kiểm soát, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyacetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và các copolyme khối của hydrogel lưỡng tính hoặc được liên kết chéo. Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế không được liên kết đồng hóa trị với polyme, ví dụ, polyme axit polycarboxylic hoặc polyacrylat.

Một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được phân phối bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa. Dùng ngoài đường tiêu hóa theo đường tiêm thường được sử dụng cho tiêm dưới da, trong cơ hoặc tĩnh mạch và truyền. Dạng có thể tiêm được có thể được bào chế ở các dạng thông thường, là dịch lỏng hoặc huyền phù hoặc các dạng rắn thích hợp để hòa tan trong dịch lỏng trước khi tiêm.

Chế độ dùng theo sáng chế

Chế độ phân liều sử dụng hợp chất theo sáng chế được chọn theo nhiều yếu tố khác nhau bao gồm kiểu loại, loài, độ tuổi, trọng lượng, giới tính và tình trạng bệnh của người bệnh; mức nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được điều trị; đường dùng; chức năng thận hoặc gan của người bệnh; và hợp chất cụ thể theo sáng chế được sử dụng. Bác sỹ hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê đơn khối lượng dược chất cho hiệu quả điều trị cần để ngăn ngừa, kìm hãm hoặc ngăn chặn tiến triển của tình trạng bệnh.

Khối lượng phân liều hữu hiệu các hợp chất theo sáng chế, khi được sử dụng cho hiệu quả được chỉ định nằm trong khoảng từ 0,5 mg đến 5000 mg hợp chất theo sáng chế khi cần phải điều trị tình trạng bệnh này. Các chế phẩm để sử dụng *in vivo* hoặc *in vitro* có thể chứa khoảng 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, hoặc 5000mg hợp chất theo sáng chế, hoặc nằm trong khoảng từ khối lượng này đến khối lượng khác trong danh sách liều dùng này. Theo một số phương án, các chế phẩm này ở dạng viên nén có thể được rạch khía.

Nếu muốn, liều dùng hằng ngày hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, hoặc các liều nhỏ được dùng tách biệt ở các khoảng cách thời gian thích hợp trong ngày, tùy ý là ở các dạng liều dùng đơn vị. Theo một số phương án của sáng chế này, một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc hỗn hợp của nó, có thể được dùng hai hoặc ba lần một ngày. Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế sẽ được dùng một lần một ngày.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với hoặc dùng cùng với nhau, hoặc được sử dụng kết hợp với loại dược chất khác. Dùng cùng với nhau hoặc được sử dụng kết hợp đề cập đến dạng dùng bất kỳ gồm hai hoặc nhiều dược chất hoặc dược phẩm khác nhau sao cho hợp chất hoặc chế phẩm thứ hai

được dùng trong khi dược chất hoặc dược phẩm được dùng trước đó vẫn có hiệu quả trong cơ thể. Ví dụ, các dược chất hoặc dược phẩm khác có thể được dùng ở cùng dạng bào chế hoặc ở dạng bào chế tách biệt, đồng thời, lần lượt theo trình tự, hoặc bằng sự phân liều tách biệt các thành phần điều trị riêng rẽ. Theo một số phương án, các dược chất hoặc dược phẩm khác nhau có thể được dùng cách nhau trong vòng một giờ, 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, 72 giờ, hoặc một tuần. Do đó, cá thể nhận sự điều trị này có thể có lợi từ hiệu quả kết hợp của các dược chất hoặc các dược phẩm khác nhau này.

Bộ kit

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất bộ kit hoặc gói dược phẩm chứa một hoặc nhiều vật chứa được nạp ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế. (Các) vật chứa này tùy ý được kết hợp với có thể là thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan chính phủ quy định về sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm hoặc các sản phẩm sinh học nhằm để thông báo (a) về các quy định của cơ quan quản lý về sản xuất, sử dụng hoặc bán để dùng cho người, (b) để hướng dẫn cách dùng hoặc cả hai mục đích này. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm ít nhất hai vật chứa, ít nhất một vật chứa chứa ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này chứa ít nhất hai vật chứa, và mỗi vật chứa bao gồm ít nhất hai đồ chứa nữa chứa ít nhất một hợp chất hoặc một chế phẩm theo sáng chế.

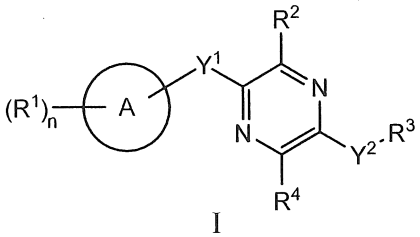
Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm các nguyên liệu bổ sung để dễ dàng phân phối các hợp chất và các chế phẩm này. Ví dụ, bộ kit này có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số ống thông tiểu, ống, túi truyền, bơm tiêm, và vật dụng tương tự. Theo một số phương án, các hợp chất và các chế phẩm được đóng gói ở dạng đông khô, và bộ kit này gồm ít nhất hai vật chứa: vật chứa chứa các hợp chất hoặc các chế phẩm đông khô và vật chứa còn lại chứa khối lượng thích hợp nước, dịch đệm, hoặc dịch lỏng khác thích hợp để hoàn nguyên vật liệu đông khô này.

Trên đây đề cập đến bất kỳ trong số hợp chất, chế phẩm, phương pháp, và việc sử dụng được mô tả ở đây. Sáng chế còn dự tính cụ thể là sự kết hợp các đặc điểm bất kỳ của các hợp chất, các chế phẩm, các phương pháp, và các sự sử dụng này (riêng rẽ hoặc kết hợp) với các đặc điểm được mô tả cho nhiều bộ kit khác nhau được mô tả trong phần này.

Các phương án cụ thể của sáng chế

Một số phương án về sáng chế là phương án I, như sau:

Phương án I-1. Hợp chất có công thức I:



I ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, hoặc $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 này được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc –C_1-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-2. Hợp chất theo phương án I-1, trong đó A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh.

Phương án I-3. Hợp chất theo phương án I-1 hoặc I-2, trong đó A là heteroxycloalkyl.

Phương án I-4. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-3, trong đó A là aryl.

Phương án I-5. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-4, trong đó A là heteroaryl.

Phương án I-6. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-5, trong đó Y^1 là –S–.

Phương án I-7. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-6, trong đó Y^1 là liên kết trực tiếp.

Phương án I-8. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-7, trong đó Y^2 là $–NR^a–$.

Phương án I-9. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-8, trong đó Y^2 là $–(CR^a_2)_m–$.

Phương án I-10. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-9, trong đó Y^2 là –C(O)–.

Phương án I-11. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-10, trong đó Y^2 là $–C(R^a)_2NH–$ hoặc $–(CR^a_2)_mO–$.

Phương án I-12. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-11, trong đó Y^2 là $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(S)–$, hoặc $–C(S)N(R^a)–$.

Phương án I-13. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-12, trong đó Y^2 là $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, hoặc $–C(O)N(R^a)O–$.

Phương án I-14. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-13, trong đó Y^2 là –C(O)O–, –OC(O)–, or –OC(O)O–.

Phương án I-15. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-14, trong đó R^2 là $–OR^b$.

Phương án I-16. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-15, trong đó R^2 là $–C_1$-C_6alkyl.

Phương án I-17. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-16, trong đó R^2 là –CN.

Phương án I-18. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-17, trong đó R^2 là $–C_2$-C_6alkenyl.

Phương án I-19. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-18, trong đó R^2 là $–C_4$-C_8xycloalkenyl.

Phương án I-20. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-19, trong đó R^2 là $-C_2$-C_6alkynyl.

Phương án I-21. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-20, trong đó R^2 là $-C_3$-C_8xycloalkyl.

Phương án I-22. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-21, trong đó R^2 là aryl.

Phương án I-23. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-22, trong đó R^2 là heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O.

Phương án I-24. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-23, trong đó R^2 là hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O.

Phương án I-25. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-24, trong đó R^a là –H.

Phương án I-26. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-25, trong đó R^a là –OH.

Phương án I-27. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-26, trong đó R^a là $-C_3$-C_8xycloalkyl.

Phương án I-28. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-27, trong đó R^a là $-C_1$-C_6alkyl.

Phương án I-29. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-28, trong đó R^b là -H.

Phương án I-30. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-29, trong đó R^b là $-C_1$-C_6alkyl.

Phương án I-31. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-30, trong đó R^b là $-C_3$-C_8xycloalkyl.

Phương án I-32. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-31, trong đó R^b là $-C_2$-C_6alkenyl.

Phương án I-33. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-32, trong đó R^b là heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O.

Phương án I-34. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-33, trong đó R^3 là $-C_1$-C_6alkyl.

Phương án I-35. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-34, trong đó R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án I-36. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-35, trong đó R^3 là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án I-37. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-36, trong đó R^3 là dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án I-38. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-37, trong đó R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

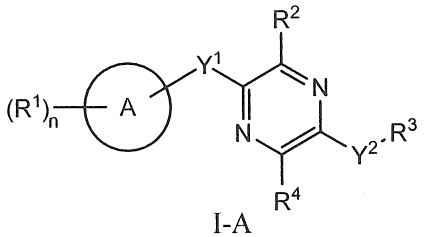
Phương án I-39. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-38, trong đó R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án I-40. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-39, trong đó R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh.

Phương án I-41. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-40, trong đó R^a and R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh đơn vòng hoặc đa vòng.

Phương án I-42. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ I-1 đến I-41, trong đó R^a và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án I-43. Hợp chất có công thức I-A:



I-A ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là aryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, hoặc $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl

chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

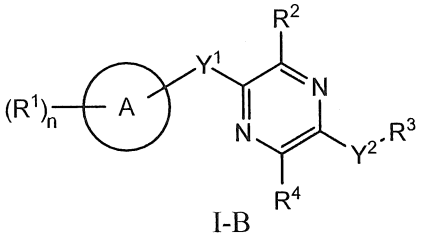
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-44. Hợp chất có công thức I-B:



I-B ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là –NR^a–, –$(CR^a_2)_m$–, –C(O)–, –$C(R^a)_2NH$–, –$(CR^a_2)_mO$–, –$C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)$–, –$S(O)_2N(R^a)$–, –$N(R^a)S(O)_2$–, –$N(R^a)C(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(S)N(R^a)$–, –C(O)O–, –OC(O)–, –$OC(O)N(R^a)$–, –$N(R^a)C(O)O$–, –$C(O)N(R^a)O$–, –$N(R^a)C(S)$–, –$C(S)N(R^a)$–, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, –NO_2, –CN, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, hoặc $-CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

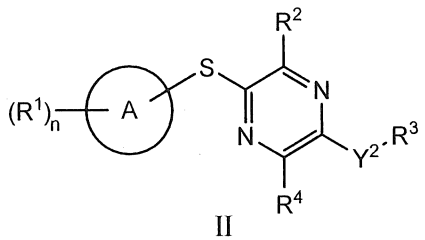
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-45. Hợp chất có công thức II:



II ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi xuất hiện, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ

nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $–C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

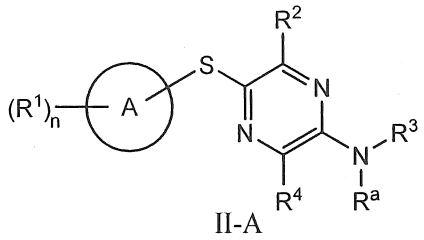
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

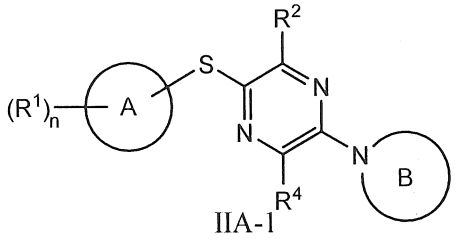
n độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-46. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-A:



II-A

Phương án I-47. Hợp chất theo phương án I-46, where hợp chất này có công thức II-A1:

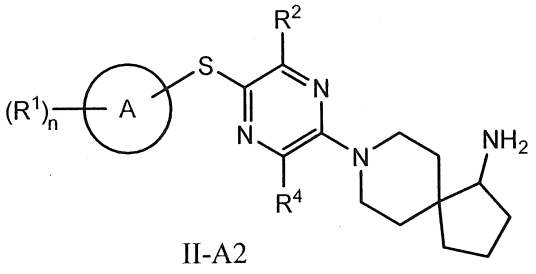


IIA-1

trong đó:

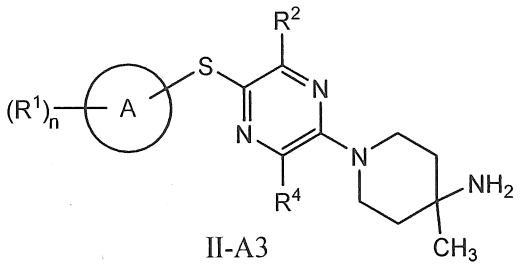
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$.

Phương án I-48. Hợp chất theo phương án I-46, trong đó hợp chất này có công thức II-A2:



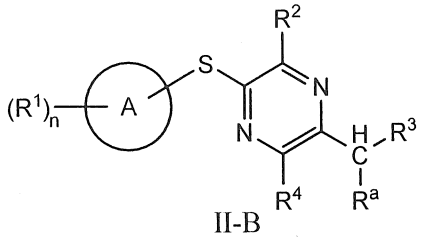
II-A2

Phương án I-49. Hợp chất theo phương án I-46, trong đó hợp chất này có công thức II-A3:



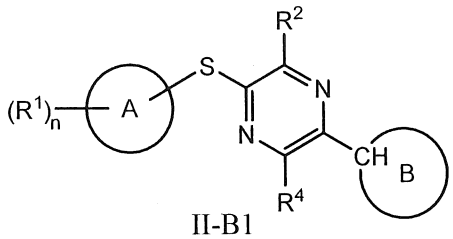
II-A3

Phương án I-50. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-B:



II-B

Phương án I-51. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B1:

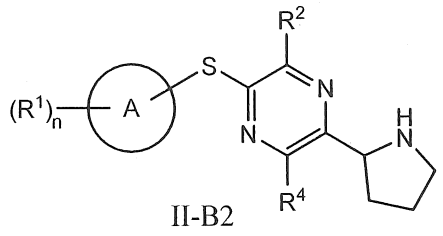


II-B1

trong đó:

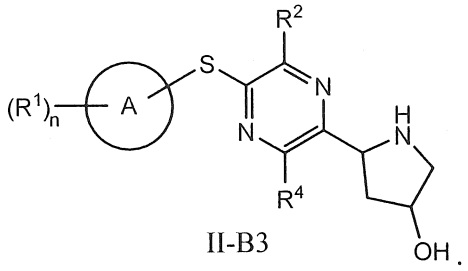
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử cacbon mà nó được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $–C_1–C_6$alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Phương án I-52. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B2:



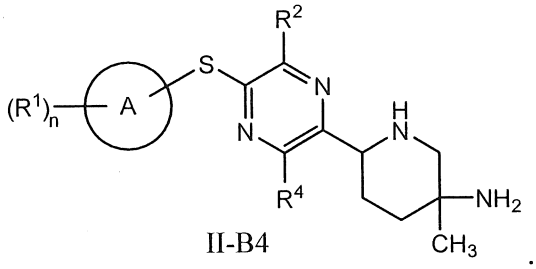
II-B2

Phương án I-53. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B3:



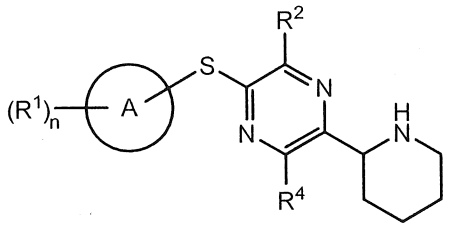
II-B3

Phương án I-54. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B4:



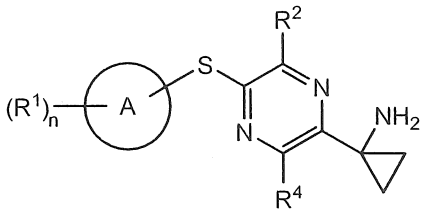
II-B4

Phương án I-55. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B5:



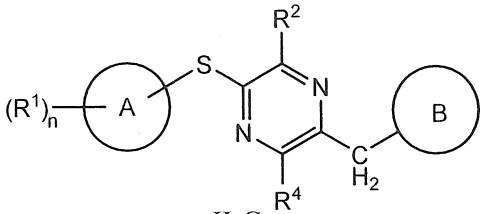
II-B5

Phương án I-56. Hợp chất theo phương án I-50, trong đó hợp chất này có công thức II-B6:



II-B6

Phương án I-57. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-C:

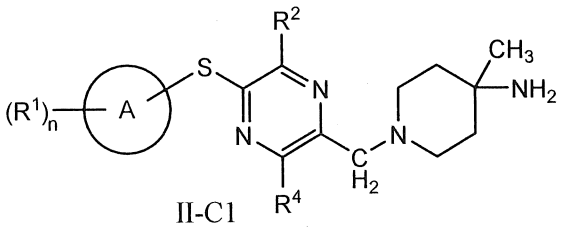


II-C ,

trong đó:

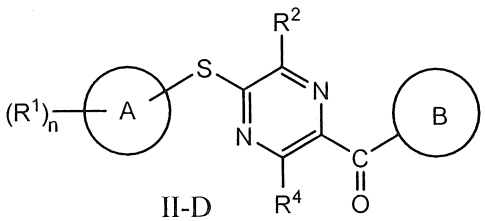
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Phương án I-58. Hợp chất theo phương án I-57, trong đó hợp chất này có công thức II-C1:



II-C1 .

Phương án I-59. Hợp chất theo phương án I-57, trong đó hợp chất này có công thức II-D:

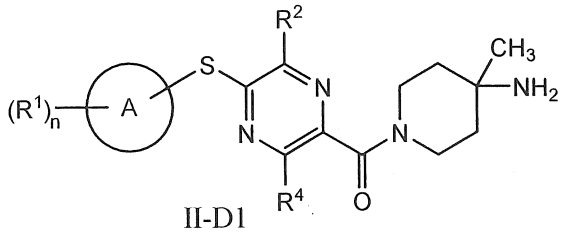


II-D ,

trong đó:

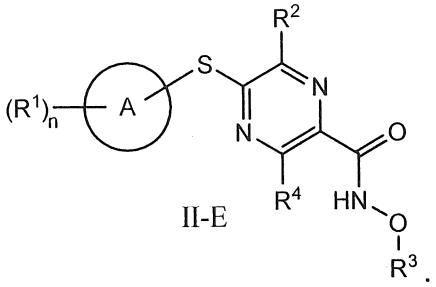
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $–NH_2$.

Phương án I-60. Hợp chất theo phương án I-57, trong đó hợp chất này có công thức II-D1:



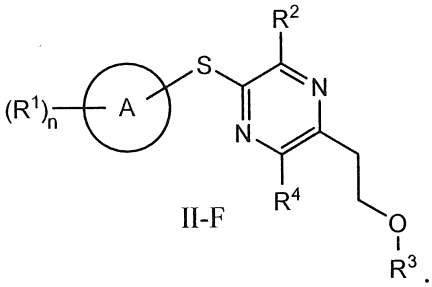
II-D1

Phương án I-61. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-E:



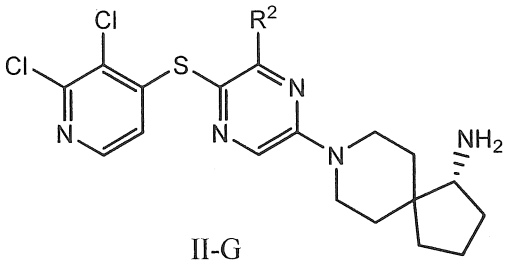
II-E

Phương án I-62. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-F:



II-F

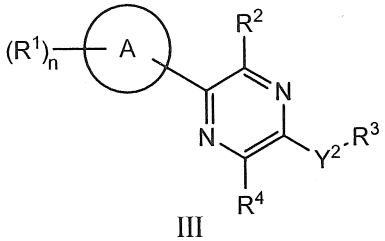
Phương án I-63. Hợp chất theo phương án I-45, trong đó hợp chất này có công thức II-G:



II-G ,

trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl.

Phương án I-64. Hợp chất có công thức III:



III ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$,$–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, and $–OC(O)O–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 này được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$,

$-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 mỗi khi có mặt, độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc –C_1-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

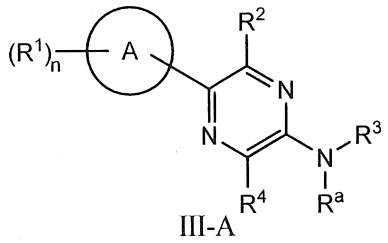
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

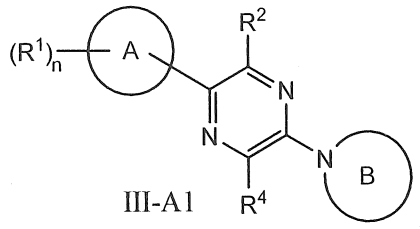
n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-65. Hợp chất theo phương án I-64, trong đó hợp chất này có công thức III-A:



III-A

Phương án I-66. Hợp chất theo phương án I-65, trong đó hợp chất này có công thức III-A1:

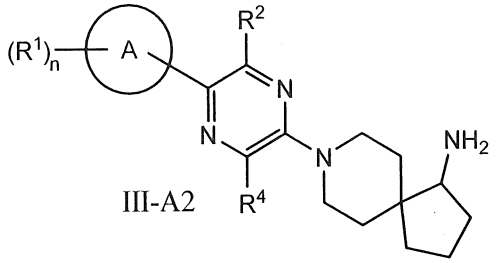


III-A1 ,

trong đó

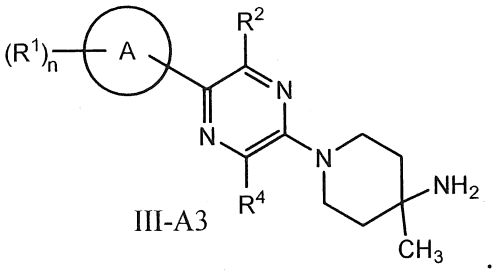
B tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, trong đó dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$.

Phương án I-67. Hợp chất theo phương án I-65, trong đó hợp chất này có công thức III-A2:



III-A2 .

Phương án I-68. Hợp chất theo phương án I-65, trong đó hợp chất này có công thức III-A3:



III-A3 .

Phương án I-69. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ **1-41**, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó.

Phương án I-70. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-69 và chất mang dược dụng.

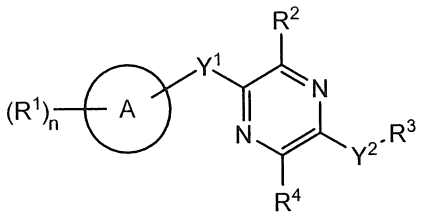
Phương án I-71. Phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị, bao gồm dùng cho đối tượng này lượng cho hiệu quả điều trị bệnh một hoặc nhiều hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-69.

Phương án I-72. Phương pháp theo phương án I-71, trong đó bệnh này được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính and các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết.

Phương án I-73. Một hoặc nhiều hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-69 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Phương án I-74. Sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án I-1 đến I-69 để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Phương án I-75. Hợp chất có công thức I-X:



I-X ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(O)–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–C(O)O–$, $–OC(O)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, hoặc $–OC(O)O–$; trong đó liên kết

bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $-NO_2$, –CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, hoặc $-CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $-OR^b$, –CN, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –

$NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-NH$-NHR^5, $-NH$-OR^5, $-O$-NR^5R^6, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3–C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng;

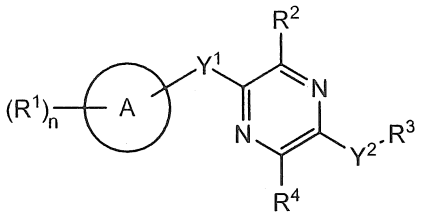
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-76. Hợp chất có công thức I-Y:



I-Y ,

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5

nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $–C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $–(CH_2)_nOH$, $–C_1$-C_6alkyl, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

R^3 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $–(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^a$, $–NHR^a$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

R^4 độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–NH$-NHR^5, $–NH$-OR^5, $–O$-NR^5R^6, $–NHR^5$,

$-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OH$, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OH$, $-NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $-S(O)_2-$ trong dị vòng;

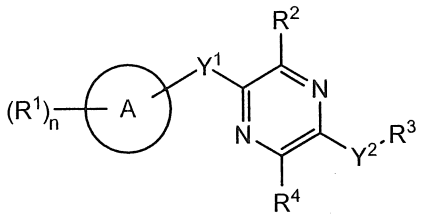
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, $-H$, $-D$, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $-OR^7$, $-SR^7$, halogen, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, hoặc $-CN$;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, $-H$, $-D$, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, hoặc $-CN$;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-77. Hợp chất có công thức I-Z:



I-Z

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl đa vòng hoặc đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2$-NH–, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, hoặc $–C(S)N(R^a)–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1–C_6$alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, $–NH_2$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl,

$–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1–5 các nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$,

$-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1$-C_6alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^3 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $-(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^4 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl, $-NH$-NHR^5, $-NH$-OR^5, $-O$-NR^5R^6, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, –OH, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, hoặc halogen;

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, được kết hợp lại để tạo thành C_3–C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $–S(O)_2–$ trong dị vòng;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

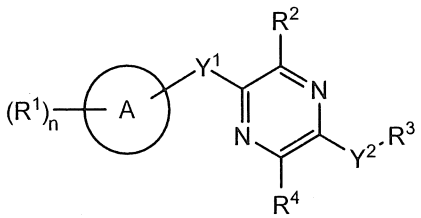
m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án I-78. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ **A-1 đến A-141**, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó.

Một số phương án về sáng chế này là phương án II, như sau:

Phương án II-1. Hợp chất có công thức I-W:



I-W

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, và chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2–NH–$, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, hoặc –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, $–OR^6$, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$,–CO_2R^5, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_1$-C_6alkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 12 cạnh, hoặc $–(CH_2)_n$-aryl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–NH_2$, hoặc trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc $–(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $–(CH_2)_nOH$, $–C_1$-C_6alkyl, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

R^3 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $–(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng spiro, dị vòng, hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, $–NHR^b$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $–OR^b$, $–NH_2$, $–NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $–(CH_2)_nOH$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CH_2F$, hoặc =O;

R^4 độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_1-C_6haloalkyl, –C_1-C_6hydroxyalkyl, –CF_2OH, –CHFOH, –NH-NHR^5, –NH-OR^5, –O-NR^5R^6, –NHR^5, –OR^5, –$NHC(O)R^5$, –$NHC(O)NHR^5$, –$NHS(O)_2R^5$, –$NHS(O)_2NHR^5$, –$S(O)_2OH$, –$C(O)OR^5$, –$NH(CH_2)_nOH$, –$C(O)NH(CH_2)_nOH$, –$C(O)NH(CH_2)_nR^b$, –$C(O)R^b$, –NH_2, –OH, –CN, –$C(O)NR^5R^6$, –$S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, halogen, hoặc oxo; trong đó aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, hoặc halogen; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa $–S(O)_2–$ trong dị vòng;

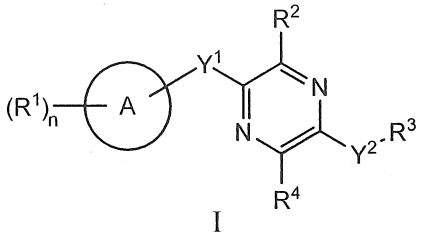
R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, $–CF_3$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, $–OR^b$, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-2. Hợp chất theo phương án II-1, trong đó hợp chất này có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A xycloalkyl, heteroxycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl;

Y^1 là –S– hoặc liên kết trực tiếp;

Y^2 là $–NR^a–$, $–(CR^a_2)_m–$, –C(O)–, $–C(R^a)_2NH–$, $–(CR^a_2)_mO–$, $–C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)–$, $–S(O)_2N(R^a)–$, $–N(R^a)S(O)_2–$, $–N(R^a)C(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(S)N(R^a)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, $–OC(O)N(R^a)–$, $–N(R^a)C(O)O–$, $–C(O)N(R^a)O–$, $–N(R^a)C(S)–$, $–C(S)N(R^a)–$, or –OC(O)O–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2 được liên kết với R^3;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$,

oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^a mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $-C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NH_2$, trong đó 2 R^a, cùng với nguyên tử cacbon mà hai gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, hoặc heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $-NO_2$, oxo, –CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^3 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl hoặc dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$; hoặc

R^3 có thể kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng $-C_1$-C_6alkyl, –OH, hoặc $-NH_2$;

R^4 độc lập là –H, –D, hoặc $-C_1$-C_6alkyl, trong đó mỗi alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt độc lập là, –H, –D, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_4$-C_8xycloalkenyl, $-C_2$-C_6alkynyl, $-C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng

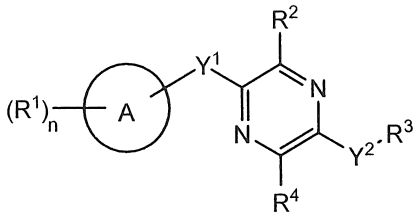
đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN;

m mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-3. Hợp chất theo phương án II-1, trong đó hợp chất này có công thức I-W6:



I-W6

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–;

Y^2 là $–NR^a–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$;

R^2 là $-C_1$-C_6alkyl;

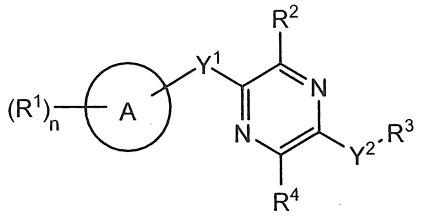
R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H hoặc $-C_1$-C_6alkyl;

R^4 là –H, $-C_1$-C_6alkyl, $-C_1$-C_6haloalkyl, $-C_1$-C_6hydroxyalkyl, $-CF_2OH$, –CHFOH, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$,$-C(O)NR^5R^6$, -OH, hoặc -CN, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt độc lập là, –H hoặc $-C_1$-C_6alkyl; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-4. Hợp chất theo phương án II-1, trong đó hợp chất này có công thức I-W7:



I-W7

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là liên kết trực tiếp;

Y^2 là $-NR^a$–; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng hoặc đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-C_1$-C_6alkyl, –OH, $-NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, $-C_1$-C_6alkyl, –OH, halogen, $-NO_2$, –CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-C(O)R^5$, hoặc $-CO_2R^5$;

R^2 là $-C_1$-C_6alkyl;

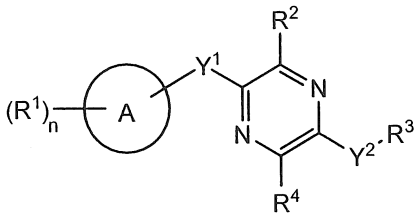
R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H hoặc –C_1-C_6alkyl;

R^4 là –H, –C_1-C_6alkyl, –C_1-C_6haloalkyl, –C_1-C_6hydroxyalkyl, –CF_2OH, –CHFOH, –$C(O)NH(CH_2)_nOH$, –$C(O)NH(CH_2)_nR^b$, -$C(O)R^b$,–$C(O)NR^5R^6$, -OH, hoặc -CN, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo; hoặc

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt độc lập là, –H hoặc –C_1-C_6alkyl; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-5. Hợp chất có công thức I-V1:



I-V1

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, –$S(O)_2$–, –$S(O)_2$–NH–, –$C(=CH_2)$ –, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là –NR^a–,trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^a và R^4, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà các gốc này gắn vào, được kết hợp lại để tạo thành C_3-C_{12}xycloalkyl đơn vòng hoặc đa vòng hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng oxo; trong đó dị vòng này tùy ý chứa –$S(O)_2$– trong dị vòng;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OH, –OR^6, halogen, –

NO_2, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$,$–CO_2R^5$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–NH_2$, $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc $–(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, $–(CH_2)_nOH$, $–C_1$-C_6alkyl, $–CF_3$, $–CHF_2$, hoặc $–CH_2F$;

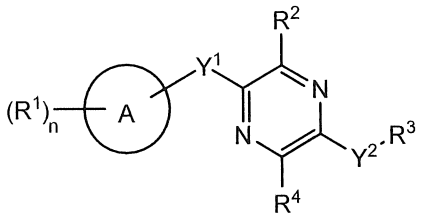
R^3 độc lập là –H, $–C_1$-C_6alkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, C_3-C_8xycloalkyl, hoặc $–(CH_2)_n$-R^b, trong đó mỗi alkyl, dị vòng spiro, dị vòng, or xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, $–NHR^b$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, $–OR^7$, $–SR^7$, halogen, $–NR^7R^8$, $–NO_2$, $–CF_3$, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, $–OR^b$, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, $–NH_2$, $–NO_2$, hoặc –CN; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-6. Hợp chất có công thức I-V2:



I-V2

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, và chất đồng phân của nó, trong đó:

A là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl là đơn vòng có từ 5 đến 12 cạnh hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–, liên kết trực tiếp, –NH–, $–S(O)_2–$, $–S(O)_2–NH–$, $–C(=CH_2)–$, –CH–, hoặc –S(O)–;

Y^2 là $–NR^a–$, trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, halogen, –OH, $–OR^b$, $–NH_2$, $–NHR^b$, heteroaryl, heteroxyclyl, $–(CH_2)_nNH_2$, $–(CH_2)_nOH$, $–COOR^b$, $–CONHR^b$, $–CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $–NHCOOR^b$, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CH_2F$, hoặc =O;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, $–C_3$-C_8xycloalkyl, –OH, $–OR^6$, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, $–C(O)R^5$,$–CO_2R^5$, $–C(O)NR^5R^6$, $–NR^5C(O)R^6$, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng, hoặc oxo, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, spiroheteroxyclyl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, =O, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl;

R^2 độc lập là $–NH_2$, $–OR^b$, –CN, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_2$-C_6alkenyl, $–C_4$-C_8xycloalkenyl, $–C_2$-C_6alkynyl, halogen, $–C(O)OR^b$, $–C_3$-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, $–NO_2$, oxo, –CN, $–R^5$, $–OR^5$, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–S(O)_2NR^5R^6$, $–S(O)_2R^5$, $–NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $–NR^5S(O)_2R^6$, $–S(O)NR^5R^6$, $–S(O)R^5$, $–NR^5S(O)NR^5R^6$, $–NR^5S(O)R^6$, dị vòng, aryl, hoặc heteroaryl; và trong đó heteroxyclyl hoặc heteroaryl này không được nối thông qua nguyên tử nitơ;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là –H, –D, –OH, –C_1-C_6alkyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –C_2-C_6alkenyl, –$(CH_2)_n$-aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O; trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, alkenyl, dị vòng, heteroaryl, hoặc –$(CH_2)_n$-aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, halogen, –NO_2, oxo, –CN, –R^5, –OR^5, –NR^5R^6, –SR^5, –$S(O)_2NR^5R^6$, –$S(O)_2R^5$, –$NR^5S(O)_2NR^5R^6$, –$NR^5S(O)_2R^6$, –$S(O)NR^5R^6$, –$S(O)R^5$, –$NR^5S(O)NR^5R^6$, –$NR^5S(O)R^6$, –$C(O)NR^5R^6$, –$NR^5C(O)R^6$, dị vòng, aryl, heteroaryl, –$(CH_2)_nOH$, –C_1-C_6alkyl, –CF_3, –CHF_2, hoặc –CH_2F;

R^4 độc lập là –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_1-C_6haloalkyl, –C_1-C_6hydroxyalkyl, –CF_2OH, –CHFOH, –NH-NHR^5, –NH-OR^5, –O-NR^5R^6, –NHR^5, –OR^5, –$NHC(O)R^5$, –$NHC(O)NHR^5$, –$NHS(O)_2R^5$, –$NHS(O)_2NHR^5$, –$S(O)_2OH$, –$C(O)OR^5$, –$NH(CH_2)_nOH$, –$C(O)NH(CH_2)_nOH$, –$C(O)NH(CH_2)_nR^b$, –$C(O)R^b$, –NH_2, –OH, –CN, –$C(O)NR^5R^6$, –$S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, hoặc heteroaryl chứa từ 1-5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, P, và O, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, –OR^b, halogen, hoặc oxo; trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, hoặc halogen;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, –OR^7, –SR^7, halogen, –NR^7R^8, –NO_2, –CF_3, hoặc –CN;

R^7 và R^8 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, –D, –C_1-C_6alkyl, –C_2-C_6alkenyl, –C_4-C_8xycloalkenyl, –C_2-C_6alkynyl, –C_3-C_8xycloalkyl, –OR^b, hoặc dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –SH, –NH_2, –NO_2, hoặc –CN; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

Phương án II-7. Hợp chất theo phương án II-5 hoặc II-6, trong đó R^2 là $-NH_2$.

Phương án II-8. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-7, trong đó A là xycloalkyl.

Phương án II-9. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-7, trong đó A là heteroxycloalkyl.

Phương án II-10. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-7, trong đó A là aryl.

Phương án II-11. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-7, trong đó A là heteroaryl.

Phương án II-12. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-7, trong đó A là pyridinyl.

Phương án II-13. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-12, trong đó n là 1 hoặc 2.

Phương án II-14. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-13, trong đó R^1 độc lập là $-C_1$-C_6alkyl, halogen, hoặc $-NR^5R^6$.

Phương án II-15. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-13, trong đó R^1 độc lập được chọn từ metyl, floro, cloro, và $-NH_2$.

Phương án II-16. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-15, trong đó Y^1 là –S–.

Phương án II-17. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-5 đến II-15, trong đó Y^1 là liên kết trực tiếp.

Phương án II-18. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-6 và từ II-8 đến II-17, trong đó R^2 là $-OR^b$.

Phương án II-19. Hợp chất theo phương án 18, trong đó R^b là -H.

Phương án II-20. Hợp chất theo phương án 18, trong đó R^b là -C_1-C_6alkyl.

Phương án II-21. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-6 và từ II-8 đến II-17, trong đó R^2 là –CN.

Phương án II-22. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-6 và từ II-8 đến II-17, trong đó R^2 là –C_1-C_6alkyl.

Phương án II-23. Hợp chất bất kỳ của phương án II-22, trong đó R^2 là metyl.

Phương án II-24. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-6 và từ II-8 đến II-17, trong đó R^2 là –C_2-C_6alkenyl.

Phương án II-25. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-6 và từ II-8 đến II-17, trong đó R^2 là –C_2-C_6alkynyl.

Phương án II-26. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-25, trong đó R^4 là -C_1-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, –NH_2, halogen, hoặc oxo.

Phương án II-27. Hợp chất theo phương án II-26, trong đó R^4 kà -C_1-C_6alkyl, mà được thế bằng –OH.

Phương án II-28. Hợp chất theo phương án II-26, trong đó R^4 là –CH_2-OH.

Phương án II-29. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-25, trong đó R^4 là -H.

Phương án II-30. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-25, trong đó R^4 là –CN.

Phương án II-31. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-25, trong đó R^4 là –CF_2OH hoặc –CHFOH.

Phương án II-32. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-7 đến II-31, trong đó Y^2 là $–NR^a–$.

Phương án II-33. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2 và từ II-7 đến II-31, trong đó Y^2 là $–(CR^a_2)_m–$.

Phương án II-34. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2, II-5, và từ II-7 đến II-33, trong đó R^3 là $–C_1$-C_6alkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, $–OR^b$, $–NHR^b$, $–(CH_2)_nOH$, heteroxyclyl, hoặc spiroheteroxyclyl.

Phương án II-35. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2, II-5, và từ II-7 đến II-34, trong đó R^a là –H.

Phương án II-36. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2, II-5, từ II-7 đến II-33, và II-35, trong đó R^3 là dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án II-37. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2, II-5, từ II-7 đến II-33, và II-35, trong đó R^3 là dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án II-38. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-2, từ II-5 đến II-33, và II-35, trong đó R^3 là dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án II-39. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-7 đến II-33, trong đó R^3 and R^a cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Phương án II-40. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-33, trong đó R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có

từ 3 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Phương án II-41. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-4 và từ II-6 đến II-33, trong đó R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Phương án II-42. Hợp chất theo phương án II-41, trong đó R^3 và R^a cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 10 đến 12 cạnh, mà tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$.

Phương án II-43. Hợp chất bất kỳ của các phương án từ II-1 đến II-2, từ II-7 đến II-25, từ II-32 đến II-34 từ II-36 đến II-38, trong đó R^a and R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành xycloalkyl có từ 3 đến 12 cạnh đơn vòng hoặc đa vòng.

Phương án II-44. Hợp chất bất kỳ của các phương án từ II-1 đến II-2, từ II-7 đến II-25, từ II-32 đến II-34 và từ II-36 đến II-38, trong đó R^a and R^4 cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh.

Phương án II-45. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ **1-41 và các hợp chất từ A-1 đến A-309**, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó.

Phương án II-46. Dược phẩm chứa một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo các phương án từ II-1 đến II-45, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, và chất mang dược dụng.

Phương án II-47. Phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị, bao gồm dùng cho đối tượng này lượng cho hiệu quả điều trị bệnh hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-45, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó.

Phương án II-48. Phương pháp theo phương án II-47, trong đó bệnh này được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính và các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết.

Phương án II-49. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-45, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, để sử dụng làm dược phẩm.

Phương án II-50. Hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ II-1 đến II-45, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Phương án II-51. Sử dụng hợp chất theo một phương án bất kỳ trong số các phương án II-1 đến II-45, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân của nó, để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Phương án II-52. Phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2 trong đối tượng cần điều trị, bao gồm dùng cho đối tượng này lượng cho hiệu quả điều trị bệnh dược phẩm theo phương án II-48.

Phương án II-53. Phương pháp theo phương án II-52, trong đó bệnh này được chọn từ hội chứng Noonan, hội chứng Leopard, bệnh bạch cầu tủy bào thiếu niên, u nguyên bào thần kinh, ung thư hắc tố, bệnh bạch cầu tủy cấp tính and các bệnh ung thư vú, phổi và ruột kết.

Phương án II-54. Dược phẩm theo phương án II-48 để sử dụng làm dược phẩm.

Phương án II-55. Dược phẩm theo phương án II-48 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Phương án II-56. Sử dụng dược phẩm theo phương án II-48 để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh liên quan đến sự điều biến SHP2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này được minh họa tiếp bằng các ví dụ và các ví dụ tổng hợp sau đây, các ví dụ này không được hiểu là sẽ không làm cho giới hạn phạm vi của sáng chế này đến các quy trình cụ thể được mô tả ở đây. Được hiểu rằng các ví dụ này được cung cấp để minh họa các phương án nhất định và do đó, không làm giới hạn phạm vi của sáng chế này. Được hiểu thêm rằng có thể phải viện dẫn đến nhiều phương án khác nhau, các sự cải biến và các sự thay đổi tương đương của nó có thể gợi ý cho chuyên trong ngành không tách rời khỏi phạm vi của sáng chế này.

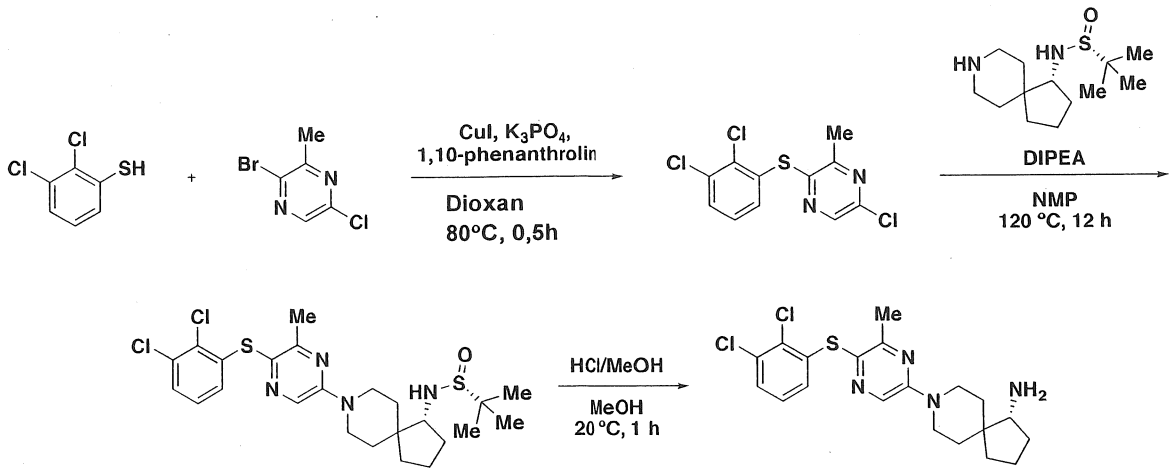
Các định nghĩa được sử dụng trong các ví dụ sau và ở đây là:

CH_2Cl_2, DCM	Metylen clorua, Dichlorometan
CH_3CN, MeCN	Axetonitril
CuI	Đồng (I) iođua
DIPEA	Diisopropyletyl amin
DMF	N,N-Dimetylformamit
equiv	Đương lượng
ESI	Sự ion hóa phun electron (Electrospray ionization)
EtOAc	Etyl axetat
hr	Giờ
H_2O	Nước
HCl	Axit hyđrôcloric
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu suất cao (High-performance liquid chromatography)
K_3PO_4	Kali phosphat (tribazơ)
LC-MS	Phép đo phổ khối sắc ký lỏng (Liquid chromatography mass spectrometry)
MeOH	Metanol
min	Phút
Na_2SO_4	Natri sulfat

NMP	N-metyl pyrolidon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-Bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II)
TLC	Sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography)

Các ví dụ từ 1-93

Ví dụ 1 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước 1. Tổng hợp 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-metylpyrazin

Cho lần lượt 2,3-dichlorobenzenthiol (64,74 mg, 361,52 µmol, 1,5 đương lượng), CuI (9,18 mg, 48,20 µmol, 0,2 đương lượng), K_3PO_4 (102,32 mg, 482,02 µmol, 2 đương lượng), và 1,10-phenanthrolin (17,37 mg, 96,40 µmol, 0,4 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-bromo-5-chloro-3-metylpyrazin (50 mg, 241,01 µmol, 1 đương lượng) trong dioxan (3 mL) dưới khí trơ ở 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 80°C trong 0,5 giờ. Rồi sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng, và thêm H_2O (20 mL) vào dung dịch này. Chiết pha nước thu được bằng etyl axetat (4 x 10 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (2 lần x 10 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Làm sạch phần dư thô thu được 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-metylpyrazin (25.00 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{11}H_7Cl_3N_2S$: 304.94; phát hiện 305.0.

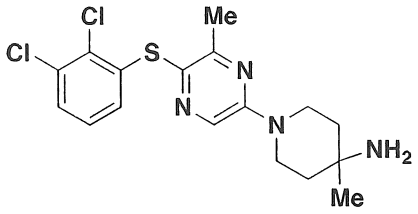
Bước 2. Tổng hợp N-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho DIPEA (84,58 mg, 654,43 µmol, 114,30 µL, 8 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-metylpyrazin (25 mg, 81,80 µmol, 1 đương lượng) và 2-metyl-N-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (42,28 mg, 163,61 µmol, 2 đương lượng) trong NMP (1 mL) dưới khí trơ 20°C. Rồi sau đó khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong 12 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng, và thêm H_2O (20 mL) vào dung dịch này. Sau đó chiết pha nước thu được bằng etyl axetat (4 lần x 10 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (2 lần x 10 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được hợp chất N-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (30 mg) thô là chất rắn màu nâu đen mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế nữa. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{32}Cl_2N_4OS_2$: 527.14; phát hiện 527,1.

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

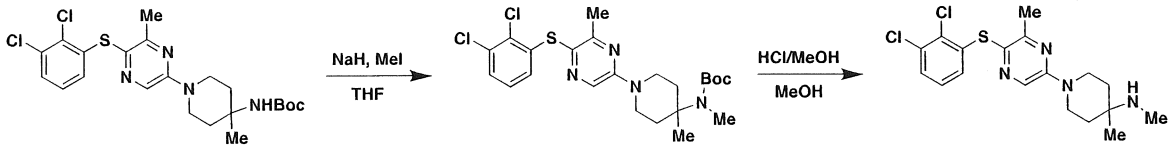
Cho HCl trong MeOH (4M, 3 mL) vào dung dịch chứa *N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (30 mg, 56,86 µmol, 1 đương lượng) trong MeOH (1 mL) dưới khí trơ 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (7,01 mg, hiệu suất 29,12%) là chất rắn, ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,12 (br s, 1 H), 7,34 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,94 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 4,45–4,27 (m, 2H), 3,27–3,14 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,18–2,29 (m, 1H), 1,94–1,72 (m, 6H), 1,64–1,50 (m, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4S$: 423,11; phát hiện 423,1.

Ví dụ 2 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpirazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpirazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 4H), 7,48–7,46 (m, 1H), 7,26–7,22 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,09–4,06 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,79–1,74 (m, 4H), 1,37 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}Cl_2N_4S$: 383,08; phát hiện 383,1.

Ví dụ 3 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-*N*,4-dimetylpiperidin-4-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)(metyl)carbamat

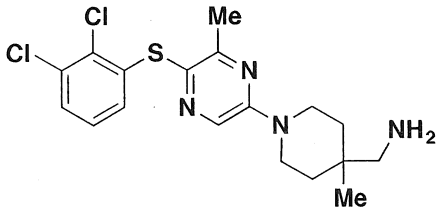
Cho từng phần natri hyđrua (12,41 mg, 310,27 µmol, độ tinh khiết 60%, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (150,00 mg, 310,27 µmol, 1.00 đương lượng) trong THF (5.00 mL) ở 0°C dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 30 phút, và sau đó bổ sung từng giọt metyl iođua (44,04 mg, 310,27 µmol, 19,32 µL, 1 đương lượng) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C và khuấy trong 1,5 giờ, sau đó dừng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được

bằng nước muối (2 lần x 20 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm được metyl hóa là chất rắn màu vàng (110.00 mg, sản phẩm thô). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_2S$: 497,15; phát hiện: 497,1; RT=1,12 phút.

Bước 2. Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-*N*,4-dimetylpiperidin-4-amin

1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-*N*,4-dimetylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ *N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)(metyl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 3,87 - 3,84 (m, 1 H), 3,56 - 3,44 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,74 (br d, *J* = 4,15 Hz, 1 H), 1,35 - 1,29 (m, 1 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4S$: 397,09; phát hiện: 396,9.

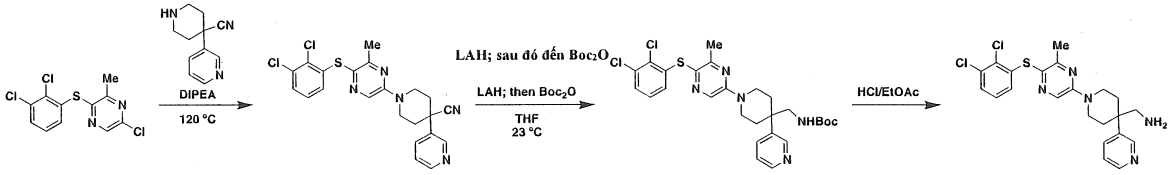
Ví dụ 4 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpirazin-2-yl)-4-aminometyl-4-metylpiperidin



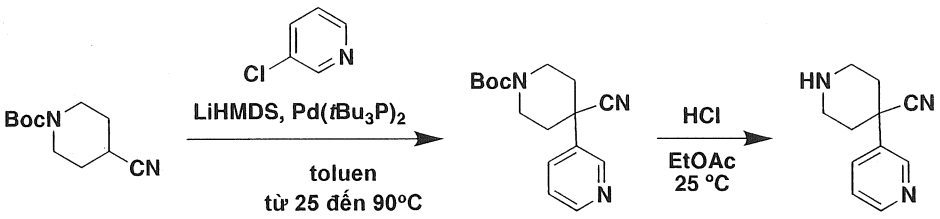
1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpirazin-2-yl)-4-aminometyl-4-metylpiperidin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl ((4-metylpiperidin-4-yl)metyl)carbamat. Phân tách 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpirazin-2-yl)-4-aminometyl-4-metylpiperidin là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,89 (dt, *J* = 13,5, 5,0 Hz,

2H), 3,40 (ddd, J = 13,3, 9,6, 3,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,49 (ddd, J = 13,7, 9,6, 4,1 Hz, 2H), 1,36 (dt, J = 13,5, 4,5 Hz, 2H), 1,00 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4S$: 397,09; phát hiện 397,39.

Ví dụ 5 – Tổng hợp (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)metanamin



Tổng hợp 4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril



Tổng hợp 4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril

Cho LiHMDS (1M, 7,1 mL, 3 đương lượng) và Pd(t-$Bu_3P)_2$ (243 mg, 476 µmol, 0,2 đương lượng) theo một phần vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 4-xyanopiperidin-1-carboxylat (500 mg, 2,3 mmol, 1 đương lượng) và 3-chloropyridin (405 mg, 3,5 mmol, 340 µL, 1,5 đương lượng) trong toluen (10 mL) ở 25°C dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 2 giờ, và sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 15 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng này vào trong H_2O (5 mL), và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 10 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (2 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được *tert*-butyl 4-xyano-4-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (180 mg, 626 µmol, hiệu suất 26%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,64 (br s, 1H), 8,51 (br d, J = 3,53 Hz, 1H), 7,69 (br d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,94, 4,85 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32 - 4,11 (m, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,01 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,36 - 1,32 (m, 2H), 1,15 - 1,12

(m, 1H), 1,09 (s, 1H). Loại bỏ bảo vệ bằng HCl (4N, dioxan) thu được 4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril hydroclorua mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 1. Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril

Cho 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-metylpyrazin (80 mg, 427 µmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril hydroclorua (108 mg, 356 µmol, 1 đương lượng) trong DIEA (4 mL) ở 120°C dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp này ở 120°C trong 15 giờ trước khi rót vào trong H_2O (5 mL), và sau đó chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (1 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril (60 mg, 131 µmol, hiệu suất 37%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,80 (d, *J* = 2,19 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,82 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,11, 1,53 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,89, 4,82 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,33, 1,32 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,11 Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,62 (br d, *J* = 14,03 Hz, 2H), 3,44 (br t, *J* = 13,15 Hz, 2H), 2,53 (s, 3 H), 2,31 (br d, *J* = 12,28 Hz, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 2H).

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl ((1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)carbamat

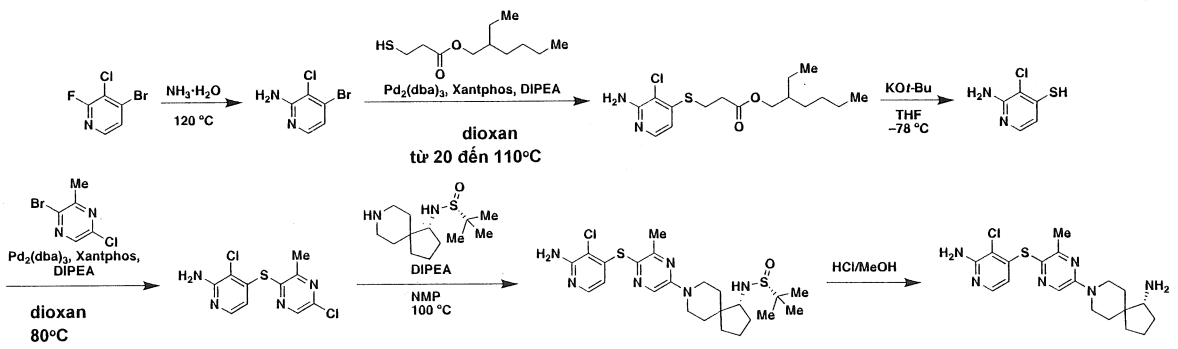
Cho lithi nhôm hyđrua (30 mg, 788 µmol, 6 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carbonitril (60 mg, 131 µmol, 1 đương lượng) trong THF (5 mL) ở 0°C dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 2 giờ trước khi bổ sung nhỏ giọt H_2O (0,1 mL) vào trong hỗn hợp phản ứng này thu được dịch lỏng đục. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng THF (10 mL) trước khi bổ sung Boc_2O (85 mg, 391 µmol, 90 µL, 3 đương lượng) ở 25°C dưới khí N_2. Khuấy

hỗn hợp này ở 25°C trong 2 giờ trước khi lọc và cô đặc hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được *tert*-butyl ((1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)carbamat (27 mg, 51 µmol, hiệu suất 39%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,73 - 8,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (br d, *J* = 6,58 Hz, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,25 (br d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 4,31 (br s, 1H), 3,97 (br s, 2H), 3,41 (br d, *J* = 5,26 Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (br s, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,31 - 1,23 (m, 1H).

Bước 3. Tổng hợp (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)metanamin

Tổng hợp (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)metanamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1 H), 8,56 (d, *J* = 4,63 Hz, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (br d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,94, 4,85 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,05 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 4,16 (br d, *J* = 13,45 Hz, 2H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,44 (s, 5H), 2,01 (br t, *J* = 10,14 Hz, 2H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{23}Cl_2N_5S$: 460,11; phát hiện 459,9.

Ví dụ 6 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước 1. Tổng hợp 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin

Khuấy ba mẻ tách biệt 4-bromo-3-chloro-2-flo-pyridin (3 x 8.00 g, 3 x 38.02 mmol, 3 x 1 đương lượng) và $NH_3•H_2O$ (3 mẻ x 60 mL) ở120°C trong 2 giờ, sau đó gom ba mẻ này lại và cô đặc để giảm thể tích dung dịch này. Sau đó, chiết pha nước bằng dichlorometan (3 lần x 50 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (2 lần x 50 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc thu được 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin (22,06 g, 106,33 mmol, hiệu suất 93%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 5,06 (br, 2H).

Bước 2. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho 2-etylhexyl 3-sulfanylpropanoat (5,2 g, 24,1 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (1,3 g, 2,4 mmol, 0,1 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (831 mg, 1,4 mmol, 0,06 đương lượng), DIPEA (8,4 mL, 48,2 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin (5 g, 24,1 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (50 mL) ở 20°C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 110°C và khuấy trong 5 giờ dưới khí trơ. Sau thời gian này, pha loãng phản ứng này bằng H_2O, chiết pha nước bằng dichlorometan (3 lần x 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (2 x 50 mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Gõ liên tục hỗn hợp phản ứng này, và sau đó lọc để thu được 2-etylhexyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (5 g, 14,7 mmol, hiệu suất 61%) là chất rắn màu xanh nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ ppm 7,85 (d, *J* = 5,51 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,51 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,03 (dd, *J* = 5,84, 1,21 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 7,50 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,39 Hz, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,27 (br s, 5H), 0,87 (t, *J* = 7,39 Hz, 6H).

Bước 3. Tổng hợp 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol

Cho kali *tert*-butoxit (1M trong THF, 29 mL, 29 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (5 g, 14,5 mmol, 1 đương lượng) trong THF (50 mL) ở –78°C

dưới khí trơ. Khuấy phản ứng này ở –78°C trong 1 giờ, sau đó lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Tinh chế phần dư thô bằng cột silicagel thu được 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol (1,9 g, 11,8 mmol, hiệu suất 81%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp 3-chloro-4-((5-chloro-3-metylpyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin

Cho DIEA (8,08 mL, 46,2 mmol, 2 đương lượng), 2-bromo-5-chloro-3-metylpyrazin (4,80 g, 23,1 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (1,34 g, 2,31 mmol, 0,1 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (1,69 g, 1,85 mmol, 0,08 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol (4,09 g, 25,4 mmol, 1,1 đương lượng) trong dioxan (25 mL) dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Tinh chế phần còn lại bằng cột silicagel thu được 3-chloro-4-((5-chloro-3-metylpyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin (3,20 g, 11,1 mmol, hiệu suất 48%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 4,93 (br s, 2H), 2,56 (s, 3H).

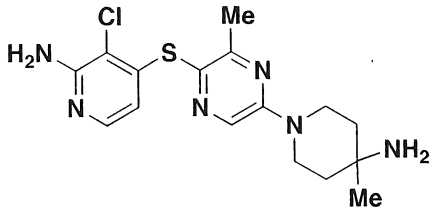
Bước 5. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (1,01 g, 3,92 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-chloro-4-((5-chloro-3-metylpyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin (750 mg, 2,61 mmol, 1 đương lượng) trong DIEA (9.00 mL) và NMP (3.00 mL). Khuấy phản ứng này ở 100°C trong 2 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư thô bằng cột silicagel thu được (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (750 mg, 1.47 mmol, hiệu suất 56%) là chất rắn.

Bước 6. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

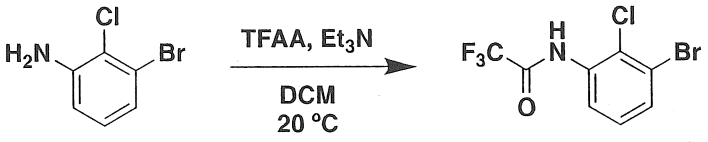
Khuấy hỗn hợp chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1.00 g, 1,96 mmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (10 mL) ở 20°C trong 1 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC thu được (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (350 mg, 864 µmol, hiệu suất 44%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,51 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,51 Hz, 1H), 5,14 (br s, 2H), 4,24 (br t, *J* = 14,33 Hz, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,98 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,26 - 1,92 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{25}Cl_2N_6S$: 405,15; phát hiện 405.0.

Ví dụ 7 – Tổng hợp 4-((5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-amin



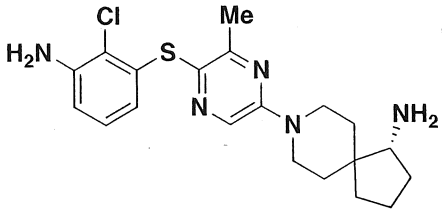
4-((5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 6, ngoại trừ (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng 4-metylpiperidin-4-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 5,70 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{21}ClN_6S$: 365,1; phát hiện 365,1.

N-(3-bromo-2-chlorophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit



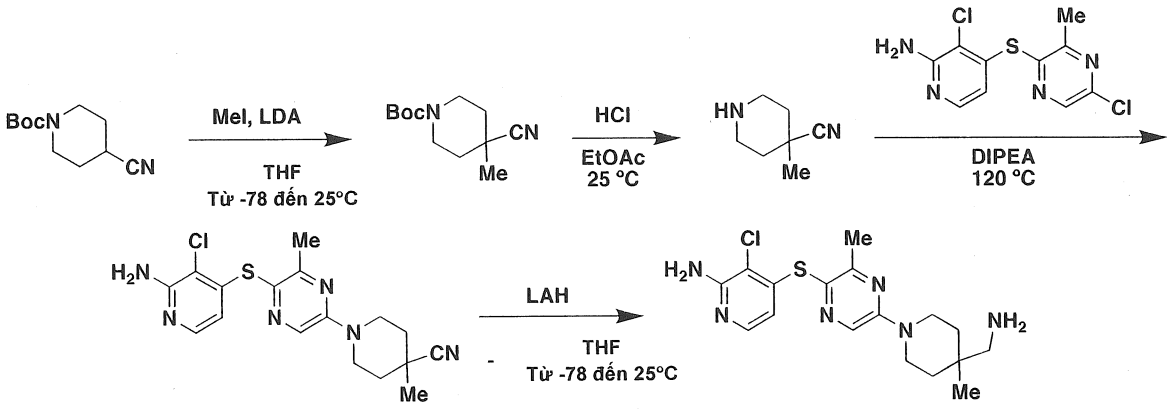
Cho trietylamin (16,11 mL, 116 mmol, 3 đương lượng) sau đó đến trifloaxetic anhyđrua (8,1 mL, 58 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-bromo-2-chloroanilin (8 g, 39 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (80 mL) dưới khí trơ 0°C. Sau đó làm ấm hỗn hợp thu được này đến 20°C và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng H_2O (100 mL) và chiết bằng DCM (3 lần x 150 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (140 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được *N*-(3-bromo-2-chlorophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit (10 g, 33 mmol, hiệu suất 85%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,48 (s, 1H) 8,34 - 8,31 (m, 1H) 7,53 - 7,51 (m, 1H) 7,26 - 7,21 (m, 1H).

Ví dụ 8 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((3-amino-2-chlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(5-((3-amino-2-chlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 6, ngoại trừ 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin được thay thế bằng *N*-(3-bromo-2-chlorophenyl)-2,2,2-trifloaxetamit. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 8,65 - 8,47 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,85 (t, J = 7,94 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,05, 1,43 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 7,72, 1,32 Hz, 1H), 4,42 - 4,19 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 2,34 (m, 8H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{26}ClN_5S$: 404,16; phát hiện 404,1.

Ví dụ 9 – Tổng hợp 4-((5-(4-(aminometyl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl 4-xyano-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Cho từng giọt LDA (2 M trong THF, 7,85 mL, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-xyanopiperidin-1-carboxylat (3.00 g, 14,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (60 mL) dưới bầu khí trơ ở –78 °C trong 15 phút. Khuấy dung dịch màu vàng thu được này ở –78° C trong 30 phút trước khi bổ sung từng giọt iodometan (1,33 mL, 21,4 mmol, 1,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở –78°C trong 30 phút trước khi được làm ấm đến 25°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, rót cẩn thận hỗn hợp phản ứng này vào trong 100 mL nước đá, và tách lớp hữu cơ này. Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl 4-xyano-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,82 g, 8,11 mmol, hiệu suất 56%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 4,22 - 3,93 (m, 2H), 3,00 (br s, 2H), 1,85 (br d, J = 13,23 Hz, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 14H).

Bước 2. Tổng hợp 4-metylpiperidin-4-carbonitril

Cho *tert*-butyl 4-xyano-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,82 g, 8,11 mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa HCl/EtOAc (4 M, 20 mL) dưới bầu khí trơ ở 25°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 3 giờ, sau đó lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp thu được 4-metylpiperidin-4-carbonitril (1,46 g,

hợp chất thô, muối HCl) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 3,45 (br d, J = 13,67 Hz, 2H), 3,16 (td, J = 13,34, 2,65 Hz, 2H), 2,19 (br d, J = 14,11 Hz, 2H), 1,74 - 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

Bước 3. Tổng hợp 1-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carbonitril

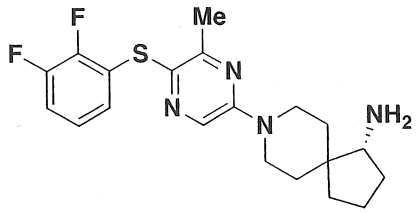
Khuấy hỗn hợp chứa 4-metylpiperidin-4-carbonitril (200 mg, 696 µmol, 1 đương lượng) và 3-chloro-4-((5-chloro-3-metylpyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin (112 mg, 696 µmol, 1 đương lượng) trong DIPEA (2.00 mL) ở 120°C dưới khí trơ trong 2 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng này vào trong H_2O (5 mL), và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (1 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó, tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký cột thu được 1-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carbonitril (100 mg, 266 µmol, hiệu suất 38%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 5,51 Hz, 1 H), 4,84 (br s, 2H), 4,43 (br d, J = 13,01 Hz, 2H), 3,26 (br t, J = 12,24 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (br s, 1H), 1,41 - 1,47 (m, 4H).

Bước 4. Tổng hợp 4-((5-(4-(aminometyl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-amin

Cho LAH (60,7 mg, 1,60 mmol, 6 đương lượng) trong một phần vào hỗn hợp chứa 1-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carbonitril (100 mg, 266 µmol, 1.00 đương lượng) trong THF (2,60 mL) dưới bầu khí trơ ở –78°C. Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, bổ sung từng giọt H_2O (0,1 mL) vào trong hỗn hợp phản ứng này. Lọc hỗn hợp thu được này, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Tinh chế phần dư còn lại bằng HPLC thành 4-((5-(4-(aminometyl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-amin (500 ug, 1.32 µmol, hiệu suất 0,49%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,51 Hz, 1H), 5,77 (d, J =

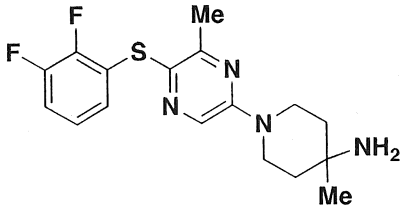
5,73 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,47 (br s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,57 (br s, 4H), 1,27 (s, 1H), 1,17 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{24}ClN_6S$: 379,1; phát hiện 379,2.

Ví dụ 10 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-diflophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(5-((2,3-diflophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2,3-dichlorobenzenthiol được thay thế bằng 2,3-diflobenzenthiol. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 - 8,50 (m, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,88 - 1,32 (m, 10 H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}F_2N_4S$: 391,17; phát hiện 391.0.

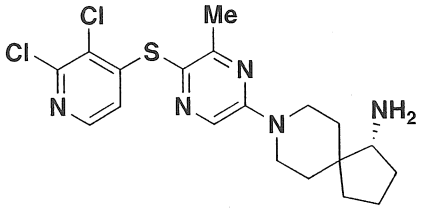
Ví dụ 11 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-diflophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-((2,3-diflophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2,3-dichlorobenzenthiol và (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế tương ứng bằng 2,3-diflobenzenthiol 4-metylpiperidin-4-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 2H), 3,43 -

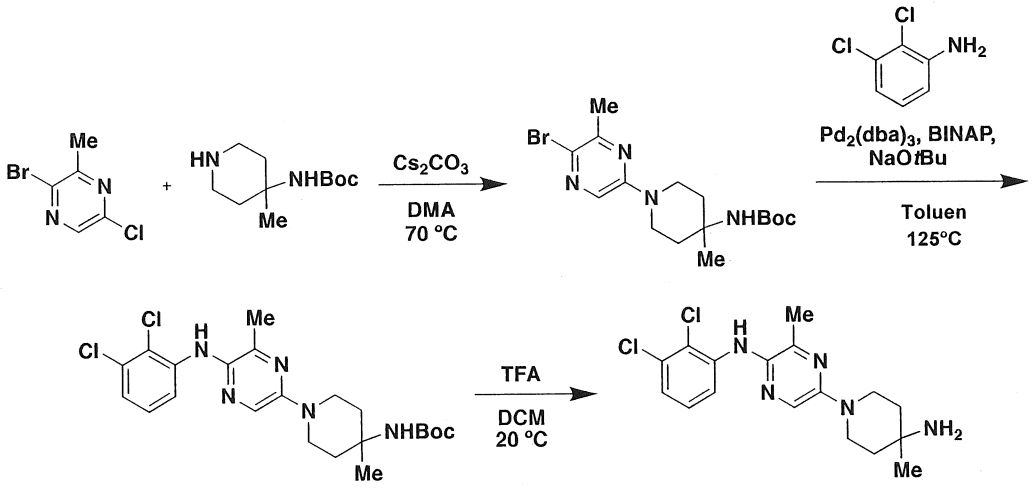
3,41 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,83 - 1,81 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}F_2N_4S$: 351,14; phát hiện 351,2.

Ví dụ 12 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 6, ngoại trừ 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin được thay thế bằng 2,3-dichloro-4-iodopyridin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,91 - 1,53 (m, 9H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{24}Cl_2N_5S$: 424,11; phát hiện: 424,1.

Ví dụ 13 – Tổng hợp 5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin-2-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-bromo-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Cho Cs_2CO_3 (945 mg, 2,9 mmol, 1,9 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 2-bromo-5-chloro-3-metylpyrazin (300 mg, 1,5 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (373 mg, 1,7 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMA (4 mL) dưới bầu khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 70°C và khuấy trong 3 giờ trước khi làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng TLC điều chế thu được *tert*-butyl (1-(5-bromo-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (90 mg, 234 µmol, hiệu suất 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,68 (s, 1H), 4,39 (br, s, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,10 - 2,07 (m, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H).

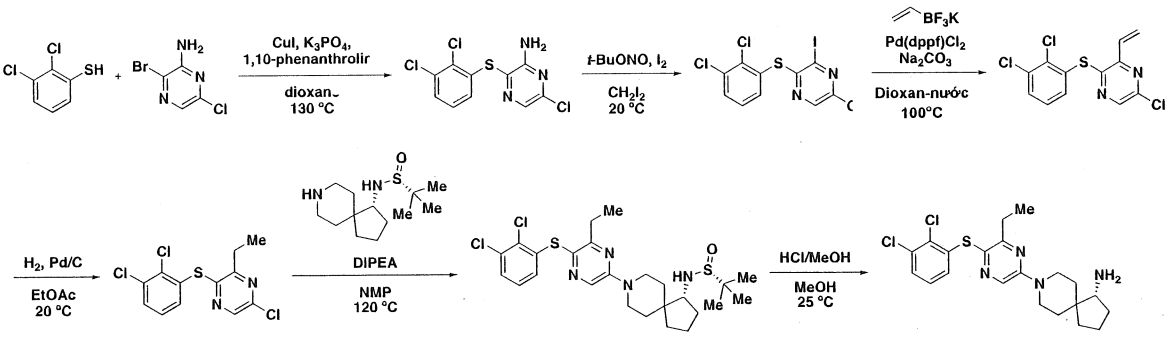
Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Cho lần lượt 2,3-dichloroanilin (21 µL, 175 µmol, 1,5 đương lượng), natri *tert*-butoxit (22,5 mg, 234 µmol, 2 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (10,7 mg, 11,7 µmol, 0,1 đương lượng), BINAP (14,5 mg, 23,4 µmol, 0,2 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(5-bromo-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (45 mg, 117 µmol, 1 đương lượng) trong toluen (1,5 mL) ở 20°C dưới khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 125°C trong 1,5 giờ bằng vi sóng. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp này và cô đặc dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng TLC điều chế thu được *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (50 mg, 107 µmol, hiệu suất 46%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{29}Cl_2N_5O_2$: 466,17; phát hiện 466,2.

Bước 3. Tổng hợp 5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin-2-amin

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)amino)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (50 mg, 107 µmol, 1 đương lượng) trong TFA (1 mL) và DCM (1 mL) ở 20°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, điều chỉnh pH của hỗn hợp này đến pH = 8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp thu được này bằng DCM (3 lần x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ bằng nước muối (5 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng HPLC điều chế thu được 5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-*N*-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin-2-amin (6,5 mg, 15,8 µmol, hiệu suất 15%) là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,53 (s, 1H, HCOOH), 7,82 (s, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}Cl_2N_5$: 366,12; phát hiện 366.0.

Ví dụ 14 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước 1. Tổng hợp 6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-amin

Cho K_3PO_4 (1.0 g, 4.8 mmol, 1 đương lượng), 1,10-phenanthrolin (86 mg, 480 µmol, 0,1 đương lượng) và CuI (91 mg, 480 µmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,3-dichlorobenzenthiol (1,3 g, 7,2 mmol, 1,5 đương lượng) và

3-bromo-6-chloropyrazin-2-amin (1 g, 4,8 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (10 mL) dưới bầu khí trơ ở 20°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 130°C sử dụng bức xạ vi sóng trong 1.5 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-amin (400 mg, 1,3 mmol, hiệu suất 27%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin

Cho I_2 (795 mg, 3,1 mmol, 1,2 đương lượng) sau đó đến *t*-BuONO (1,2 mL, 10,4 mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-amin (800 mg, 2,6 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2I_2 (15 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 3 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (15 mL). Chiết hỗn hợp thu được này bằng DCM (3 lần x 20 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (20 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin (400 mg, 958 µmol, hiệu suất 37%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-vinylpyrazin

Cho kali triflo(vinyl)borat (48 mg, 359,3 µmol, 1 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (26,3 mg, 36 µmol, 0,1 đương lượng) và Na_2CO_3 (76,2 mg, 719 µmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin (150 mg, 359,3 µmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp gồm dioxan (3 mL) và H_2O (1 mL) ở 20°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 100°C trong 5 giờ, sau đó làm mát hỗn hợp này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-chloro-2-((2, 3-dichlorophenyl)thio)-3-vinylpyrazin (80 mg, 252 µmol, hiệu suất 70%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,17 (s, H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,02 - 6,56 (m,

1H), 6,60 - 6,56 (m, 1H), 5,77 - 5,70 (m, 1H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{12}H_7Cl_3N_2S$: 316,94; phát hiện 316,9.

Bước 4. Tổng hợp 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-etylpyrazin

Cho Pd/C (10 mg) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2, 3-dichlorophenyl)thio)-3-vinylpyrazin (95 mg, 299 µmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (10 mL), sau đó đặt hỗn hợp thu được này dưới bầu khí H_2 (áp suất 15 psi). Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 1 giờ, sau đó lọc và cô đặc hỗn hợp này thu được 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-etylpyrazin (95 mg, chất thô) là dầu không màu mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp.

Bước 5. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

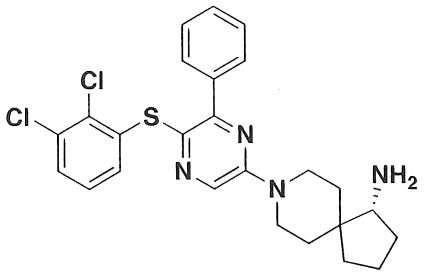
Cho (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (121,3 mg, 469 µmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-etylpyrazin (100 mg, 313 µmol, 1 đương lượng) trong DIPEA (3 mL) và NMP (1 mL) ở 20°C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến đến 120°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp này và cô đặc dưới áp suất thấp thu được hợp chất thô (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2, 3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)- 8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (150 mg, hợp chất thô) là dầu màu nâu mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{34}Cl_2N_4OS_2$: 541,16; phát hiện 541,1.

Bước 6. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)-8-azas piro[4,5]decan-1-amin

(*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ *N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được thay thế bằng (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-etylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-

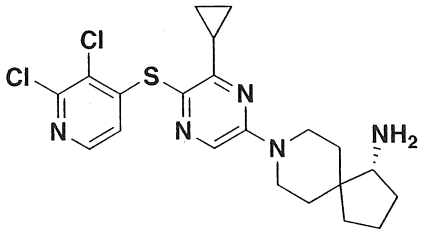
yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,47 (s, 1H, HCOOH), 8,12 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,67 - 6,65(m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 2H), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 9H), 1,21 - 1,17 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{26}Cl_2N_4S$: 437,13; phát hiện 437,1.

Ví dụ 15 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ kali triflo(vinyl)borat được thay bằng axit phenylboronic. (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1 H, HCOOH), 8,19 (s, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 6,89 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,52 (m, 9H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{26}Cl_2N_4S$: 485,13; phát hiện 485,2.

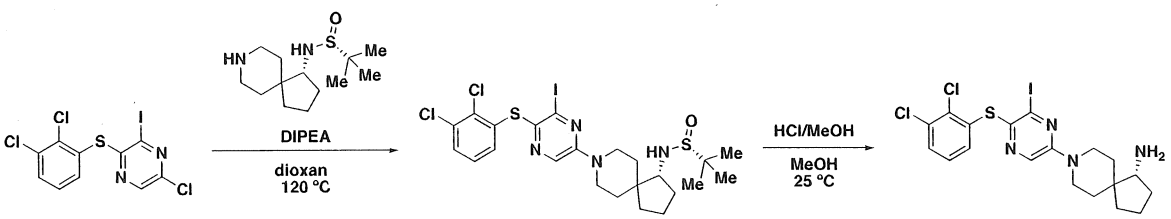
Ví dụ 16 – Tổng hợp (*R*)-8-(6-xyclopropyl-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(6-xyclopropyl-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ

14, ngoại trừ 2,3-dichlorobenzenthiol và kali triflo(vinyl)borat được thay tương ứng bằng 2,3-dichloropyridin-4-thiol và axit xyclopropylboronic. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,27 (s, 1H), 8,01 - 7,29 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 5,39 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,03 Hz, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,39 Hz, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 1,75 - 1,59 (m, 3H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,51 (br d, *J* = 13,30 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 14,17 Hz, 1H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,04 - 0,97 (m, 1H), 1,03 - 0,97 (m, 1H), 0,93 - 0,87 (m, 1H), 0,93 - 0,87 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{25}Cl_2N_5S$: 450,12; phát hiện: 450.2.

Ví dụ 17 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



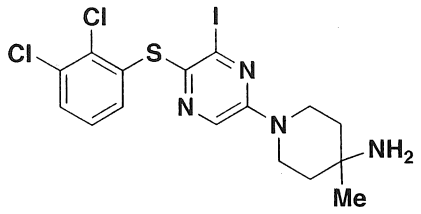
Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (241 mg, 934 µmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin (300 mg, 719 µmol, 1 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và DIPEA (4 mL) ở 20°C, và gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 120°C trong 3 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp này và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (200 mg, 313 µmol, hiệu suất 44%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

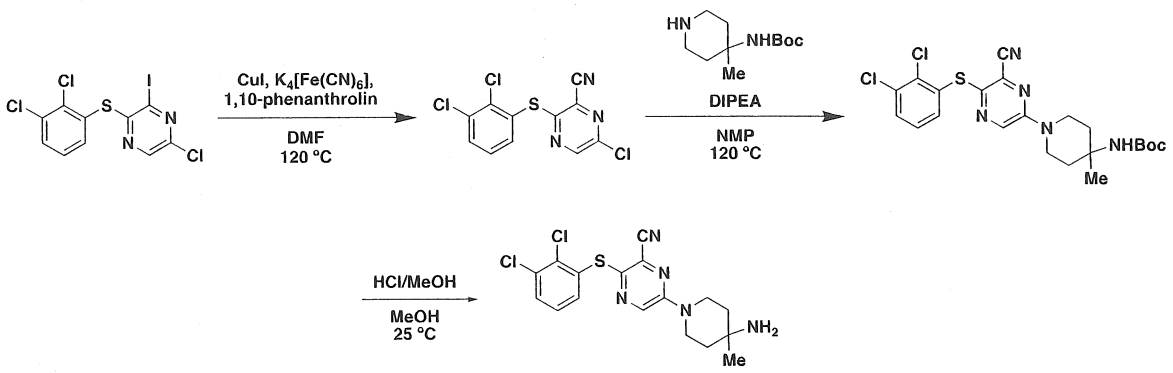
(*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ *N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được thay thế bằng (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit. (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl) thio)-6-phenylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (HCOOH s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,94, 1,32 Hz, 1H), 4,35 - 4,12 (m, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,41 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{21}Cl_2IN_4S$: 534,99; phát hiện 535,0,

Ví dụ 18 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 17, ngoại trừ (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay bằng *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl) carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,13 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,05, 1,43 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,94 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,94, 1,32 Hz, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 1,86 - 1,44 (m, 2H), 1,94 - 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{17}Cl_2IN_4S$: 494,96; phát hiện 495.0.

Ví dụ 19 – Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril

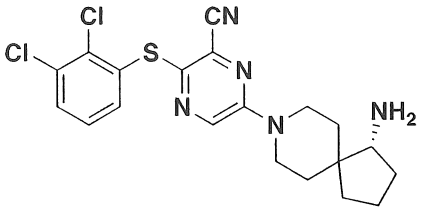


Tổng hợp 6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril

Cho CuI (73 mg, 384 µmol), 1,10-phenanthrolin (69,2 mg, 384 µmol, 202 đương lượng), $K_4[Fe(CN)_6]$ (1,4 g, 3,8 mmol, 202 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin (800 mg, 1,9 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10 mL) ở 20°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 120°C trong 3 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp này và rót vào trong nước (5 mL). Chiết hỗn hợp thu được này bằng EtOAc (3 lần x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước (5 mL) và nước muối (5 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel thu được 6-chloro-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril (320 mg, 1.0 mmol, hiệu suất 52,6%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,64 - 7,40 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H).

6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ *N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được thay bằng *tert*-butyl (1-(6-xyano-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{17}Cl_2N_5S$: 394,06; phát hiện 394,1.

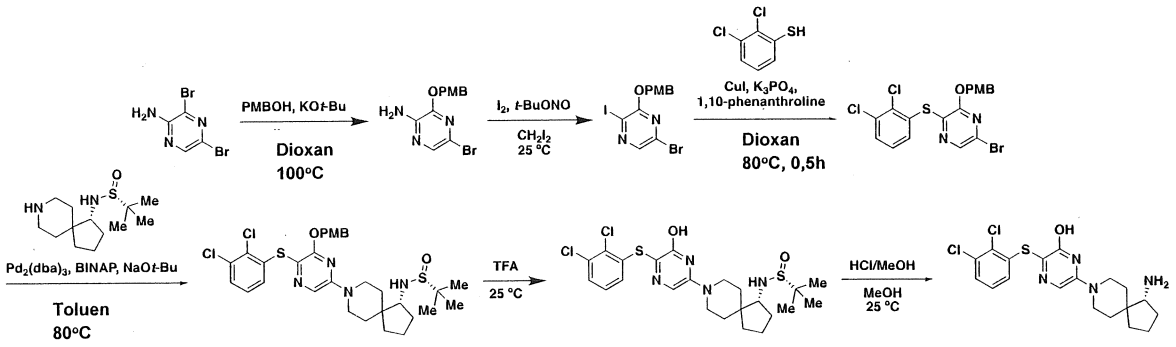
Ví dụ 20 – Tổng hợp (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril



(*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 19, ngoại trừ *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat được thay bằng (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit.

(*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-carbonitril được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,5 (s, 1H, HCOOH), 8,43 (s, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 1H), 1,89 - 1,57 (m, 10H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{21}Cl_2N_5S$: 434,09; phát hiện 434,1.

Ví dụ 21 – Tổng hợp (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-ol



Bước 1. Tổng hợp 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin

Cho KO*t*-Bu (9,98 g, 88,97 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazin-2-amin (15,00 g, 59,31 mmol, 1,0 đương lượng) và (4-metoxyphenyl)metanol (11,07 mL, 88,97 mmol, 1,5 đương lượng) trong dioxan (70 mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước (20 mL), và chiết hỗn hợp hai pha thu được này bằng EtOAc (3 lần x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng

nước muối (50 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin (12 g, 38,69 mmol, hiệu suất 65%) là chất rắn màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, chlorofom-*d*) δ 7,67 (s, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Bước 2. Tổng hợp 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin

Cho *t*-BuONO (7,64 mL, 64,5 mmol, 4 đương lượng) và I_2 (4,91 g, 19,3 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin (5,00 g, 16,1 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2I_2 (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 3 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (2,30 g, 5,46 mmol, hiệu suất 33,9%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,09 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 5,43 - 5,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp 5-bromo-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin

Cho CuI (104 mg, 546 µmol, 0,10 đương lượng), K_3PO_4 (1,39 g, 6,55 mmol, 1,2 đương lượng) và 1,10-phenanthrolin (98,4 mg, 546 µmol, 0,10 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (2,30 g, 5,46 mmol, 1 đương lượng) và 2,3-dichlorobenzenthiol (978 mg, 5,46 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (20 mL) ở 25°C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 70°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng H_2O (10 mL), và chiết hỗn hợp hai pha thu được này bằng EtOAc (3 lần x 10 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế

phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-bromo-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((4-metoxybenzyl)oxy) pyrazin (1,80 g, 3,81 mmol, hiệu suất 69,8%) là chất rắn màu trắng, ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,92 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 7,41 - 7,39 (m, 2 H), 7,21 - 7,17 (m, 1 H), 6,92 - 6,90 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Bước 4. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho NaO*t*-Bu (437 mg, 4,24 mmol, 2 đương lượng), [1-(2-diphenylphosphanyl-1-naphtyl)-2-naphtyl]-diphenyl-phosphan (132 mg, 212 µmol, 0,10 đương lượng), and $Pd_2(dba)_3$ (97,1 mg, 106 µmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((4-metoxybenzyl)oxy) pyrazin (1,00 g, 2,12 mmol, 1 đương lượng) và *N*-((4*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-4-yl)-2-metyl-propan-2-sulfinamit (822 mg, 3,18 mmol, 1,5 đương lượng) trong toluen (10 mL) ở 25°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 130°C và khuấy trong 3 giờ dưới bức xạ vi sóng. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (700 mg, 1,08 mmol, hiệu suất 50,8%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,01, 1,16 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,56 Hz, 2H), 6,97 (t, *J* = 8,01 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 3,21 (m, 1 H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,39 - 1,19 (m, 10H), 1,30 - 1,26 (m, 1H), 1,24 (s, 9H).

Bước 5. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-hydroxypyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

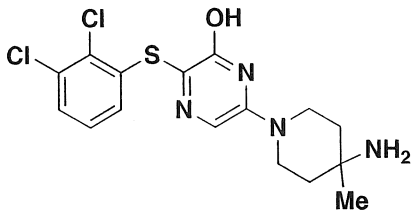
Khuấy dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-

sulfinamit (300 mg, 462 µmol, 1 đương lượng) trong TFA (10 mL) ở 25°C trong 1 giờ trước khi cô đặc dưới áp suất thấp. Nguyên liệu thô thu được theo cách này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_2S_2$: 529,12; phát hiện 529.0.

Bước 6. Tổng hợp (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-ol

Khuấy dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-hydroxypyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (300 mg, 567 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (10 mL) ở 25°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-ol (150 mg, 353 µmol, hiệu suất 62,2%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 4,23 - 4,141 (m, 2 H), 3,18 - 3,06 (m, 3 H), 1,84 - 1,83 (m, 1H), 1,81-1,48 (m, 9H).

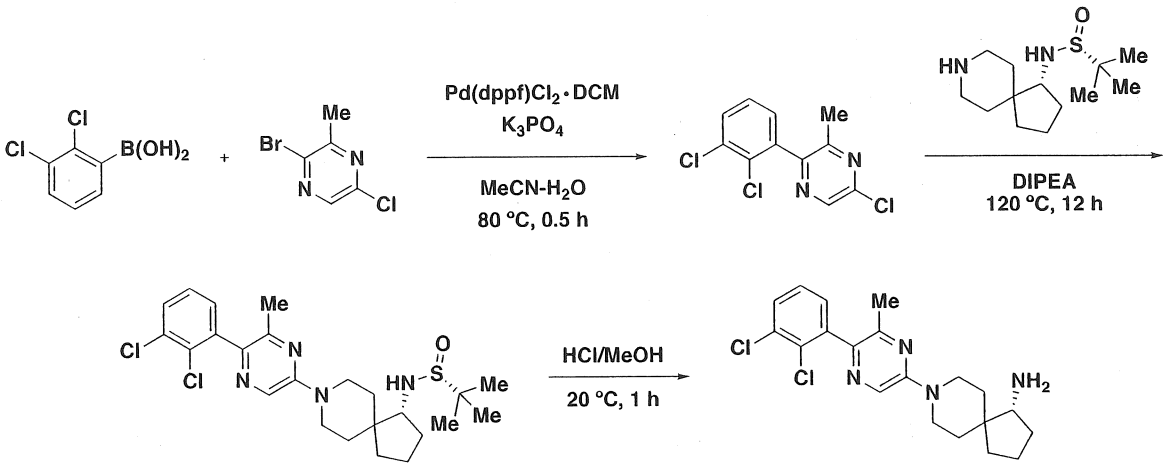
Ví dụ 22 – Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-ol



6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-((2,3-dichlorophenyl)thio)pyrazin-2-ol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 21, ngoại trừ (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,79 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 4H), 1,44 (s, 3H).).

LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4OS$: 385,06, phát hiện 385.0.

Ví dụ 23 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước 1. Tổng hợp 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin

Cho Pd(dppf)Cl_2•DCM (157,45 mg, 192,81 µmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch đã được khử khí chứa 2-bromo-5-chloro-3-metylpyrazin (400 mg, 1,93 mmol, 1 đương lượng) và axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (367,92 mg, 1,93 mmol, 1 đương lượng) trong MeCN (60 mL) và H_2O (6 mL) dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, TLC (2:1 ete dầu mỏ:etyl axetat, R_f = 0,49) cho thấy việc tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu bromopyrazin. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước (500 mL), và chiết pha nước thu được bằng etyl axetat (3 x 200 mL). Sau đó rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (500 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại thô mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel thu được 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin (800 mg, 2.92 mmol, hiệu suất 75.6%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*): δ 8,53 (s, 1 H), 7,59 - 7,62 (m, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

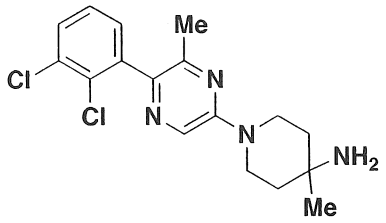
Bước 2. Tổng hợp *N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Khuấy hỗn hợp chứa 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin (250 mg, 913,91 µmol, 1 đương lượng) và 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (259,79 mg, 1,01 mmol, 1,1 đương lượng) trong DIPEA (1,18 g, 9,14 mmol, 1,60 mL, 10 đương lượng) dưới khí trơ ở 95°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, LC-MS cho thấy việc tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu chloropyrazin và sự có mặt của đỉnh tương ứng với sản phẩm mong muốn. Rồi sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến 20°C và rót vào trong nước (10 mL). Chiết pha nước thu được bằng etyl axetat (2 x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (20 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc thu được *N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro [4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (250 mg, 504,53 µmol, hiệu suất 27,6%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{32}Cl_2N_4OS$: 495,17; phát hiện 495,1.

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

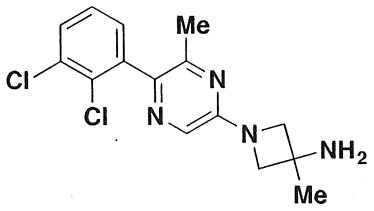
Khuấy hỗn hợp chứa *N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (250 mg, 504,53 µmol, 1 đương lượng) trong HCl-MeOH (4 M, 25 mL, 198,2 đương lượng) dưới khí trơ 20 °C trong 1 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (150 mg, 383,30 µmol, hiệu suất 76%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,07 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 16 Hz 1H), 7,43 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 16 Hz 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 3H), 2,23 - 2,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,93 - 1,59 (m, 9 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4$: 391,14; phát hiện 391,1.

Ví dụ 24 – Tổng hợp 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,19 (s, 1H), 7,67 (m 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,35 (d, J = 12 Hz 1H), 4,27 - 4,23 (m, 2 H), 3,49 - 3,45 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,93 - 1,91 (m, 4 H) 1,52 (s, 3 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}Cl_2N_4$: 351,11; phát hiện 351.0.

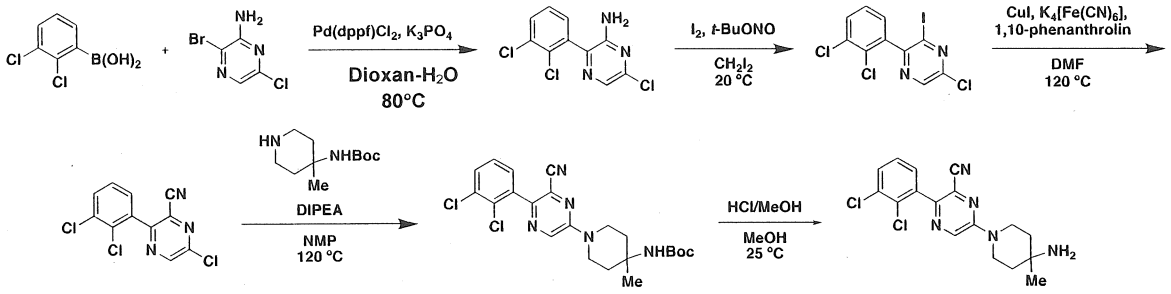
Ví dụ 25 – Tổng hợp 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metylazetidin-3-amin



1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metylazetidin-3-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (3-metylazetidin-3-yl)carbamat. 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metylazetidin-3-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,44

(s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{15}H_{16}Cl_2N_4$: 323,08; phát hiện 323,38.

Ví dụ 26 – Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl) pyrazin-2-carbonitril



Bước 1. Tổng hợp 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin

Cho axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (33 g, 173 mmol, 1,2 đương lượng), dung dịch K_3PO_4 (92 g, 432 mmol, 3,0 đương lượng) trong H_2O (36 mL), và $Pd(dppf)Cl_2$ (11 g, 14,4 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-bromo-6-chloropyrazin-2-amin (30 g, 144 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (360 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 80°C và khuấy trong 16 giờ, sau đó cô đặc dung dịch này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký silicagel thu được 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin (25 g, 91 mmol, hiệu suất 63%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,82 (m, 1 H), 7,73 (dd, J = 7,94, 1,54 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 6,69 (br s, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-iodopyrazin

Cho lần lượt *tert*-butyl nitrit (26 mL, 219 mmol, 4 đương lượng) và I_2 (13 mL, 66 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin (15 g, 54 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2I_2 (150 mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 16 giờ trước khi dừng phản ứng này bằng bổ sung dung dịch $Na_2S_2O_3$ (150 mL) và chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Sau đó rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (100 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó tinh chế

phần dư còn lại này bằng sắc ký silicagel thu được 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril (9.0 g, 23 mmol, hiệu suất 43%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{10}H_4Cl_3IN_2$: 384,85; phát hiện 384,8.

Bước 3. Tổng hợp 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril

Cho 1,10-phenanthrolin (42 mg, 234 µmol, 0,2 đương lượng), CuI (45 mg, 234 µmol, 0,2 đương lượng), kali sắt xyanua (862 mg, 2,3 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril (450 mg, 1,2 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (5 mL) ở 25°C. Rồi sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C và khuấy trong 4 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp, và phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng sắc ký silicagel thu được 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril (170 mg, 597 µmol, hiệu suất 51%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9,04 (s, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H).

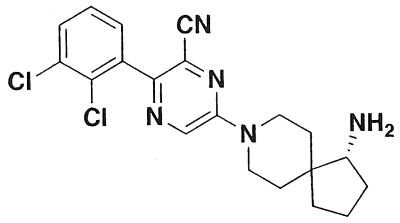
Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(6-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril (50 mg, 176 µmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (56,5 mg, 264 µmol, 1,5 đương lượng) trong dioxan (1 mL) và DIPEA (1 mL) đến 120°C và khuấy trong 2 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp thu được *tert*-butyl(1-(6-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (80 mg, chất thô) là dầu màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế nữa. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_2$: 462,14; phát hiện 462.0.

Bước 5. Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl(1-(6-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (80 mg, 173 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (4M, 3 mL) ở 20°C trong 1 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril (9,1 mg, 21 µmol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 94%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{18}Cl_2N_5$: 362,09; phát hiện 362.0; RT= 0,992 phút. 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H, HCOOH), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 4,23 - 4,19(m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 4H), 1,49 (s, 3 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{17}Cl_2N_5$: 362,09; phát hiện 362,1.

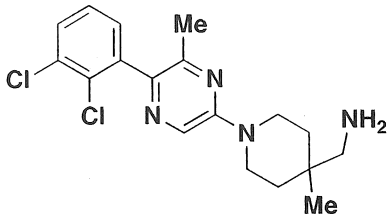
Ví dụ 27 – Tổng hợp (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril



(*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 26, ngoại trừ *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl) carbamat được thay bằng (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit.

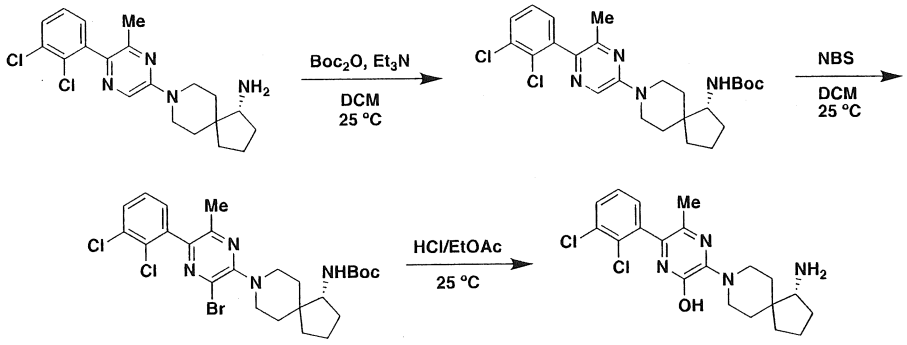
(*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril được phân tách là muối format của nó. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{21}Cl_2N_5$: 402,12; phát hiện 402,2.

Ví dụ 28 – Tổng hợp (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)metanamin



(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl) metanamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl((4-metylpiperidin-4-yl)metyl)carbamat. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,82 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 2,78 - 2,56 (m, 4H), 2,35 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,97 (dddd, J = 21,8, 10,9, 7,7, 5,0 Hz, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,63 (dt, J = 10,7, 8,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4$: 365,12; phát hiện 365,2.

Ví dụ 29 – Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-ol



Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho Boc_2O (3,4 g, 15 mmol, 1,5 đương lượng) và Et_3N (3,1 g, 30 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-amin (4,0 g, 10 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) ở 25 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ trước khi cô

đặc dưới áp suất thấp. Sau đó tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (2,3 g, 4,6 mmol, hiệu suất 46%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,99 (s, 1H), 7,49 (dd, *J*=7,72, 1,98 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 4,30 - 4,07 (m, 2H), 3,20 - 3,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,56 (m, 10H), 1,43 (s, 9H).

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

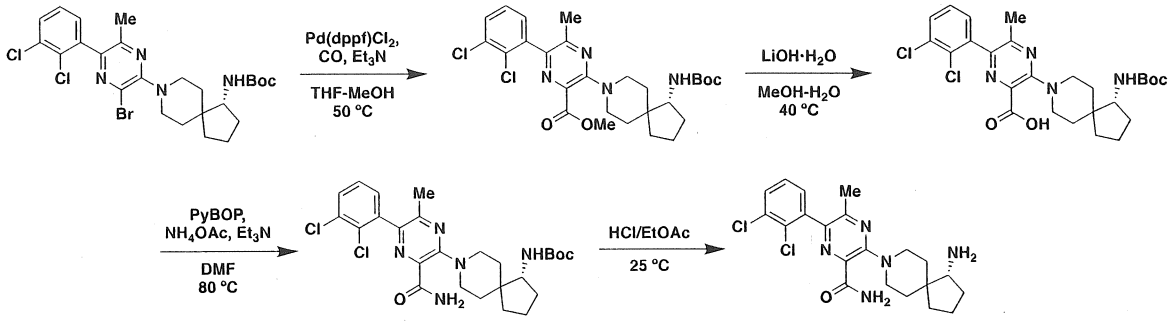
Cho NBS (1,2 g, 7,0 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)carbamat (2,3 g, 4,7 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến 25°C và khuấy trong 2 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Sau đó tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (1,3 g, 2,3 mmol, hiệu suất 48,7%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,52 (dd, *J* = 7,39, 2,32 Hz, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 5H), 1,55 (s, 9H).

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-ol

Khuấy dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (50.0 mg, 87,7 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/EtOAc (4 M, 3 mL) ở 25 °C trong 0,5 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-ol (20.00 mg, 39,37 µmol, hiệu suất

39,80%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 4,55 - 4,51 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,65 - 1,35 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O$: 407,13; phát hiện 407,9.

Ví dụ 30 – Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro [4.5] decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit



Bước 1. Tổng hợp (*R*)-metyl 3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho Et_3N (729 µL, 5,3 mmol, 3,1 đương lượng) và $Pd(dppf)Cl_2$ (128 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)carbamat (1,0 g, 1,7 mmol, 1 đương lượng) trong THF (2,0 mL) và MeOH (2,0 mL) ở 25°C. Huyền phù này được khử khí và làm sạch bằng khí CO ba lần, và sau đó bịt kín hỗn hợp này dưới khí CO (áp suất 50psi), được gia nhiệt đến 50°C, và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được hợp chất (*R*)-metyl 3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (900.0 mg, 1,6 mmol, hiệu suất 93,6%) là chất rắn màu xanh. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,49 (dd, *J* = 6,84, 2,87 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,87 - 1,58 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Bước 2. Tổng hợp axit (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)-8-azaspiro [4.5] decan-8-yl)-6-(2, 3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylic

Cho $LiOH•H_2O$ (229 mg, 5,4 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl(*R*)-metyl-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1.0 g, 1,8 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp gồm THF (1 mL), MeOH (3 mL), và H_2O (1 mL) ở 25°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 40°C và khuấy trong 3 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Pha loãng phần dư còn lại là hợp chất thô bằng H_2O (10 mL) và chiết bằng MTBE (20 mL). Sau đó điều chỉnh pha nước đến pH = 4 bằng dung dịch axit HCl (1 M) và chiết bằng etyl axetat (3 lần x 20 mL). Rửa các phần chiết etyl axetat gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được axit (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (900 mg, 1,6 mmol, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 9H), 1,44 (s, 11H).

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-carbamoyl-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

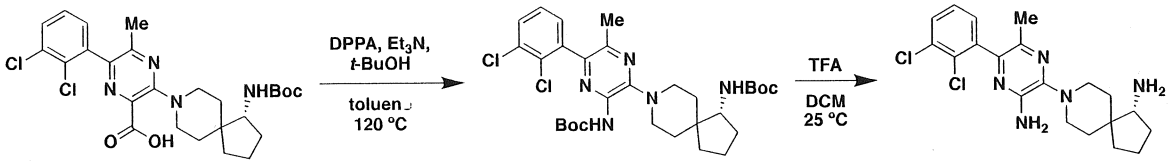
Cho PyBOP (97 mg, 186 µmol, 2 đương lượng), NH_4OAc (18 mg, 233 µmol, 2,5 đương lượng) và Et_3N (26 µL, 187 µmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (50 mg, 93 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (1.0 mL) ở 25 °C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến đến 80°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 lần x 10 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (20 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-carbamoyl-5-(2,3-

dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (40 mg, crude) là dầu màu đỏ.

Bước 4. Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit

Khuấy hỗn hợp chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-carbamoyl-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (40.00 mg, 74,84 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/etyl axetat (4M, 5 mL) ở 25°C trong 0,5 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Điều chỉnh phần dư còn lại là hợp chất thô đến pH = 7 bằng dung dịch Na_2HCO_3 bão hòa (10 mL), và chiết dung dịch chứa nước thu được bằng etyl axetat (3 lần x 10 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (20 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metyl
pyrazin-2-carboxamit (3.00 mg, 6,91 µmol, hiệu suất 9,23%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,55 - 7,53 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,74 - 1,43 (s, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O$: 434,14; phát hiện 433,9.

Ví dụ 31 – Tổng hợp (*R*)-8-(3-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước *1.* Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

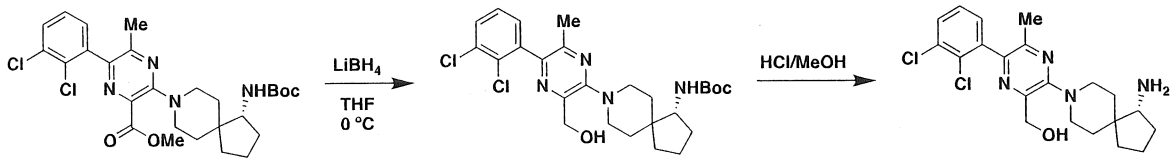
Cho lần lượt DPPA (35 µL, 164 µmol, 1,1 đương lượng), Et_3N (41 µL, 299 µmol, 2 đương lượng) và *t*-BuOH (142 µL, 1,5 mmol, 10 đương lượng) vào

dung dịch chứa axit (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (80 mg, 149 µmol, 1 đương lượng) trong toluen ở 25°C (3.0 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl(*R*)-(8-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (60 mg, 98 µmol, hiệu suất 66%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) 7,49-7,47 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 3,77 - 3,75 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,84 - 1,61 (m, 9H), 1,46 - 1,40 (s, 18H).

Bước *2.* Tổng hợp (*R*)-8-(3-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

(*R*)-8-(3-amino-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như tổng hợp hợp chất 5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-N-(2,3-dichlorophenyl)-3-metylpyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 - 1,45 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{25}Cl_2N_5$: 406,15; phát hiện 406.0.

Ví dụ 32 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



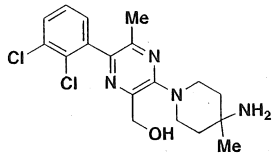
Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-(2, 3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho $LiBH_4$ (2 M, 91 µL, 180 µmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (50 mg, 90 µmol, 1 đương lượng) trong THF (3 mL) ở 0°C dưới bầu khí trơ. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1 giờ trước khi dừng phản ứng này bằng cách bổ sung H_2O (3 mL). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng etyl axetat (3 x 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (50 mg, chất thô) là dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

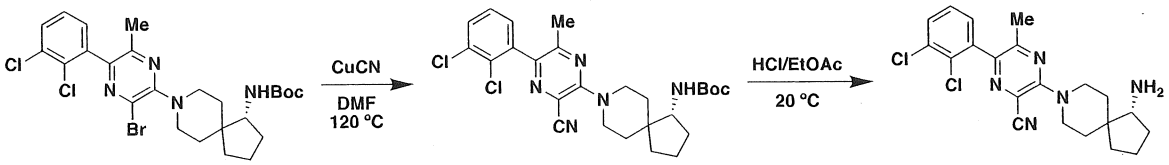
Khuấy dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (50.0 mg, 95,9 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/EtOAc (4 M, 3.0 mL) ở 25 °C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl) metanol (18.0 mg, 42,7 µmol, hiệu suất 44.6%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,61 (dd, J = 7,94, 1,32 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,93 - 1,49 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O$: 421,15; phát hiện 421,2.

Ví dụ 33 – Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 29, Ví dụ 30, và Ví dụ 32, ngoại trừ *tert*-butyl(*R*)-(8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat được thay thế bằng *tert*-butyl(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,66 (dd, J = 8,01, 1,65 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,76 (dt, J = 13,94, 4,10 Hz, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,08 - 1,90 (m, 4H), 1,50 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O$: 381,12; phát hiện 381,1.

Ví dụ 34 – Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carbonitril



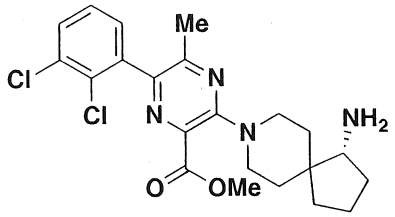
Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl) carbamat

Cho CuCN (9,4 mg, 105 µmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (30 mg, 52 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (1.0 mL) ở 25°C. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C và khuấy trong 2 giờ, sau đó làm mát phản ứng này đến 25 °C và pha loãng bằng H_2O (3 mL). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng etyl axetat (3 lần x 3 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (5 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng TLC điều chế thu được (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl) carbamat (20 mg, 39 µmol, hiệu suất 73%) là dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carbonitril

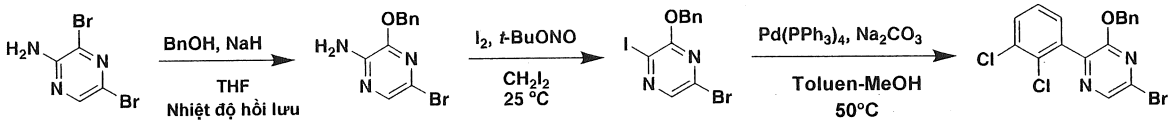
Khuấy dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(3-xyano-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl) carbamat (30.0 mg, 58,1µmol, 1 đương lượng) trong HCl/EtOAc (4 M, 3 mL) ở 25°C trong 0,5 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carbonitril (12.0 mg, 28.8 µmol, hiệu suất 49,6%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,85 - 1,51 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{23}Cl_2N_5$: 416,13; phát hiện 416,2.

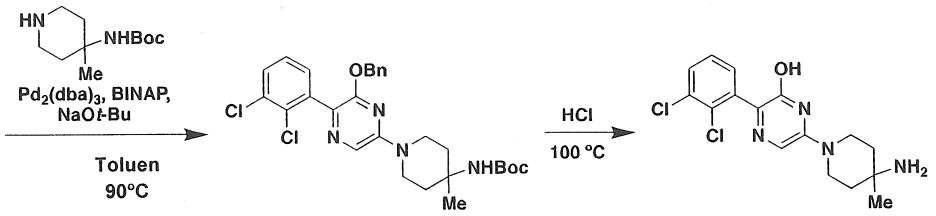
Ví dụ 35 – Tổng hợp metyl(*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat



(*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 30. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,56-7,59 (m, 1H), 7,29 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 3,83 - 3,90 (m, 5H), 3,11 - 3,17 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 1H), 1,46 - 1,84 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_2$: 449,14; phát hiện 449,2.

Ví dụ 36 – Tổng hợp metyl-6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-ol





Bước 1. Tổng hợp 3-(benzyloxy)-5-bromopyrazin-2-amin

Khuấy huyền phù chứa NaH (427,1 mg, 17,79 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khô (30 mL) ở 0°C trong 10 phút trước khi bổ sung rượu benzyl (1,85 mL, 17,79 mmol, 1,5 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Sau thời gian này, bổ sung 3,5-dibromopyrazin-2-amin (3.00 g, 11,86 mmol, 1 đương lượng), và gia nhiệt phản ứng này đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 10 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp này đến 25°C, và rót phần dư còn lại này vào trong nước đá (50 mL). Sau đó, chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 20 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (2 lần x 30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 3-(benzyloxy)-5-bromopyrazin-2-amin (3,30 g, 11,78 mmol, hiệu suất 99,33%) là dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-iodopyrazin

Cho *tert*-butyl nitrit (5,59 mL, 47,12 mmol, 4 đương lượng) và I_2 (3,59 g, 14,14 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-5-bromopyrazin-2-amin (3,30 g, 11,78 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2I_2 (30 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 16 giờ, sau đó dừng hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ (150 mL) và sau đó chiết bằng DCM (2 lần x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (100 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-iodopyrazin (1,90 g, 4,86 mmol, hiệu suất 41,25%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,08 (s, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 6H), 5,45 (s, 2H).

Bước 3. Tổng hợp 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin

Cho axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (1,39 g, 7,29 mmol, 1,5 đương lượng), dung dịch Na_2CO_3 trong metanol (2 M, 7,29 mL, 3 đương lượng), và $Pd(PPh_3)_4$ (786,1 mg, 680,4 µmol, 0,14 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin (1,90 g, 4,86 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (40 mL) ở 25°C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 60°C và khuấy trong 16 giờ. Lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký silicagel thu được 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin (600 mg, 1,46 mmol, hiệu suất 15%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,35 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 6,17, 3,53 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 7H), 5,43 (s, 2H).

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl(1-(6-(benzyloxy)-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

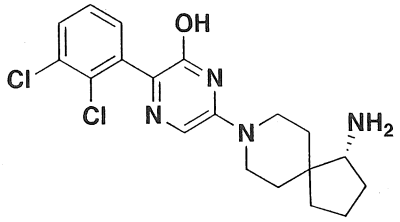
Cho *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (70,5 mg, 329 µmol, 1,5 đương lượng), NaO*t*-Bu (42,2 mg, 439 µmol, 2 đương lượng), [1-(2-diphenylphosphanyl-1-naphtyl)-2-naphtyl]-diphenyl-phosphan (137 mg, 219 µmol, 1 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (10,0 mg, 11,0 µmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(benzyloxy)-5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin (90,0 mg, 220 µmol, 1 đương lượng) trong toluen (1 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 90°C và khuấy trong 1 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl(1-(6-(benzyloxy)-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (100 mg, 184 µmol, hiệu suất 83,8%) là chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-ol

Gia nhiệt hỗn hợp chứa *tert*-butyl(1-(6-(benzyloxy)-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (100 mg, 184 µmol, 1 đương lượng) trong HCl (2 mL) đến 100°C và khuấy trong 2 giờ. Sau

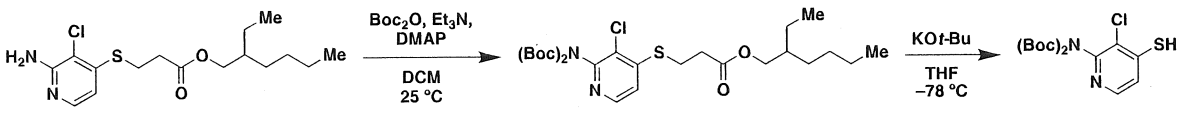
thời gian này, làm mát hỗn hợp phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-ol (23,00 mg, 65,11 µmol, hiệu suất 35,39%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,45, 1,75 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 3,83 (br d, J=14,47 Hz, 2H), 3,41 (br d, J=8,77 Hz, 2H), 1,62 (br s, 4H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O$: 353,09; phát hiện 353,1.

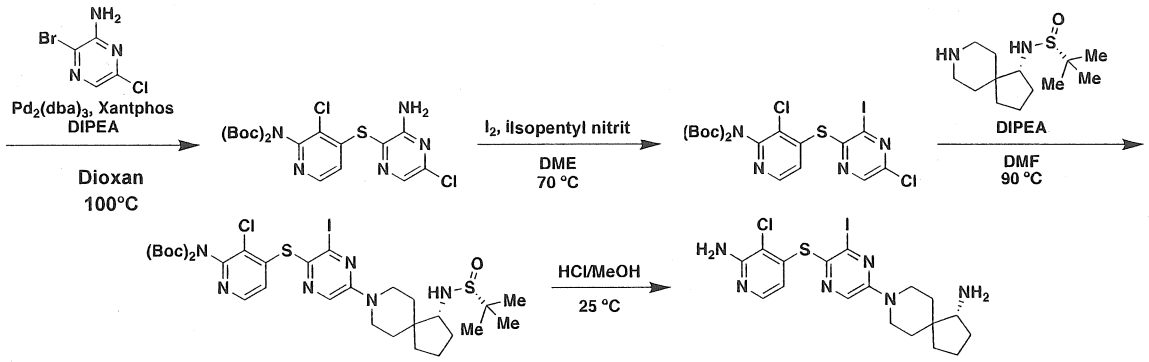
Ví dụ 37 – Tổng hợp (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-ol



(*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-ol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 36, ngoại trừ *tert*-butyl(4-metylpiperidin-4-yl)carbamat được thay thế bằng (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (br dd, J = 7,61, 1,87 Hz, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 2H), 4,24 - 4,04 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,93 (br s, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,39 (m, 8H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{22}Cl_2N_4O$: 393,12; phát hiện 392,9.

Ví dụ 38 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin





Bước 1. Tổng hợp 2-etylhexyl-3-[[2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-chloro-4-pyridyl]sulfanyl]propanoat

Cho lần lượt DMAP (4 lần x 201 mg, 1,6 mmol, 0,2 đương lượng) và Et_3N (4 lần x 3,4 mL, 25 mmol, 3 đương lượng) song song vào bốn mẻ dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (4 lần x 2,8 g, 4 lần x 8,2 mmol, 1 đương lượng) và Boc_2O (4 lần x 9,4 mL, 4 lần x 41 mmol, 5 đương lượng) trong DCM (4 lần x 150 mL) ở 25°C dưới khí trơ. Khuấy hỗn hợp thu được này trong 12 giờ, sau đó gom bốn mẻ này lại. Rót hỗn hợp gom lại này vào trong nước (500 mL) và chiết bằng DCM (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (500 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký silicagel thu được 2-etylhexyl-3-[[2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-chloro-4-pyridyl]sulfanyl] propanoat (11 g, 25 mmol, hiệu suất 74,7%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-d_6) δ 8,27 - 8,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,07 - 4,05 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,77 - 2,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,40 - 1,29 (m, 6H), 0,91 - 0,87 (m, 6H).

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl(3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)carbamat

Cho KO*t*-Bu (1 M trong THF, 2 lần x 2,0 mL, 2 lần x 19,6 mmol, 1,5 đương lượng) song song vào hai dung dịch chứa 2-etylhexyl3-[[2-[bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-chloro-4-pyridyl]sulfanyl]propanoat (2 x 5,9 g, 2 x 13,1 mmol, 1 đương lượng) trong THF (2 x 100 mL) ở –78 °C dưới bầu khí trơ. Khuấy hỗn hợp này ở –78 °C trong 10 phút trước khi gom hai mẻ này lại. Cô

đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl (3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)carbamat (4.0 g, 15 mmol, hiệu suất 58,3%) là chất rắn màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp bis *tert*-butyl(4-((3-amino-5-chloropyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat

Cho DIPEA (5,36 mL, 30,6 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa bis *tert*-butyl(3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)carbamat (4,00 g, 15 mmol, 1 đương lượng) và 3-bromo-6-chloropyrazin-2-amin (3,20 g, 15,3 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (100 mL) ở 20°C dưới bầu khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp này đến 20°C và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel thu được bis *tert*-butyl (4-((3-amino-5-chloropyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat (2,50 g, 6,44 mmol, hiệu suất 41%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,16 - 8,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,43 - 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,55 (s, 9 H).

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl(3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)carbamat

Cho I_2 (4 lần x 653 mg, 4 lần x 2,6 mmol, 2 đương lượng) trong một phần song song vào bốn mẻ dung dịch chứa bis *tert*-butyl(4-((3-amino-5-chloropyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat (4 mẻ x 500 mg, 4 mẻ x 1,3 mmol, 1 đương lượng) và isopentyl nitrit (4 mẻ x 867 µL, 4 mẻ x 6,4 mmol, 5 đương lượng) trong DME (4 lần x 5 mL) ở 25°C. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, gom bốn mẻ này lại và rót vào trong nước (100 mL). Sau đó, chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel thu được bis *tert*-butyl (3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)carbamat (1,2 g, 2,4 mmol, hiệu suất 46,5%) là chất rắn màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp bis *tert*-butyl(4-((5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-iodopyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat

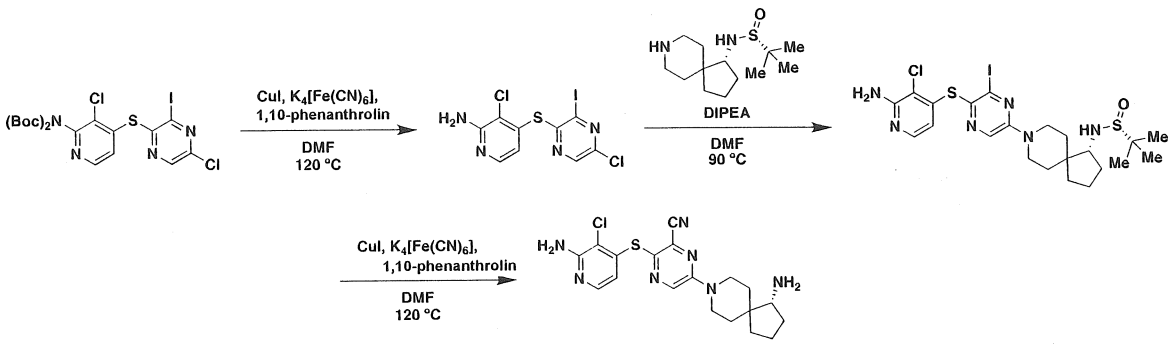
Cho DIPEA (2 lần x 109 µL, 2 lần x 626 µmol, 10 đương lượng) song song vào hai mẻ dung dịch chứa bis *tert*-butyl(3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)carbamat (2 mẻ x 25.0 mg, 2 mẻ x 62,6 µmol, 1 đương lượng) và (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (2 mẻ x 16,1 mg, 2 mẻ x 62,6 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (2 x 2.00 mL) ở 25°C dưới bầu khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, gom hai mẻ này với và rót vào trong nước (5 mL). Sau đó, chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 20 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được bis *tert*-butyl (4-((5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-iodopyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat (100 mg, hợp chất thô) là dầu màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 6. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

Cho HCl/MeOH (4 M, 520 µL, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa bis *tert*-butyl (4-((5-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-iodopyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)carbamat (150 mg, 208 µmol, 1 đương lượng) trong MeOH (2 mL) ở 20°C dưới bầu khí trơ. Rồi sau đó khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (14.0 mg, 27.0 µmol, hiệu suất 13.0%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,29 (s, 1H), 7,67 - 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 3,29 - 3,26 (m,

4H), 2,24 - 2,23 (m, 1H), 1,90 - 1,59 (m, 8H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}ClIN_6S$: 517,04; phát hiện 517,1.

Ví dụ 39 – Tổng hợp (*R*)-3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2-carbonitril



Bước 1. Tổng hợp 3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin

Cho lần lượt CuI (83,8 mg, 440 µmol, 0,2 đương lượng), 1,10-phenanthrolin (79,2 mg, 440 µmol, 0,2 đương lượng), và $K_4[Fe(CN)_6]$ (1,62 g, 4,40 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl(3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)carbamat (1,10 g, 2,20 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10 mL) dưới bầu khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, rót phần dư còn lại này vào trong nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 lần x 20 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký silicagel thu được 3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin (230 mg, 576 µmol, hiệu suất 26%).

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

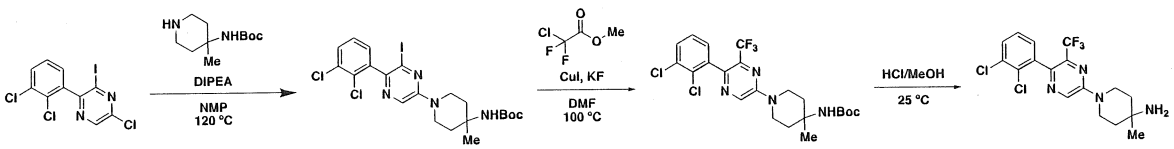
Cho DIPEA (2 x 109 µL, 2 x 626 µmol, 10 đương lượng) song song vào hai mẻ dung dịch chứa bis *tert*-butyl(3-chloro-4-((5-chloro-3-iodopyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-yl)carbamat (2 x 25,0 mg, 2 x 62,6 µmol, 1 đương lượng) và (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (2 x 16,1 mg, 2 x 62,6 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (2 x 2,00 mL) ở 25 °C dưới bầu khí

trơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, gom hai mẻ này với và rót vào trong nước (5 mL). Sau đó, chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 20 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (100 mg, hợp chất thô) là dầu màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2-carbonitril

Cho lần lượt CuI (6,13 mg, 32,2 µmol, 0,2 đương lượng), 1,10-phenanthrolin (5,80 mg, 32,2 µmol, 0,2 đương lượng), và $K_4[Fe(CN)_6]$ (118 mg, 322 µmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (100 mg, 161 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (1 mL) dưới khí trơ. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 120°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, rót phần dư còn lại này vào trong nước (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 2 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl) pyrazin-2-carbonitril (4.00 mg, 9.62 µmol, hiệu suất 5.97%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,52 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 6,00 - 6,01 (m, 1H), 4,30 - 4,41 (m, 3H), 3,19 - 3,23 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,58 - 1,90 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{22}ClN_7S$: 416,13; phát hiện 416,1.

Ví dụ 40 – Tổng hợp 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Cho lần lượt *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (418 mg, 2 mmol, 1,5 đương lượng) và DIEA (5 mL, 29 mmol, 22 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-iodopyrazin (500 mg, 1,3 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (3 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, cô đặc phản ứng này dưới áp suất thấp, và phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (500 mg, 888 µmol, hiệu suất 68%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 3,92 - 3,89 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 3H).

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

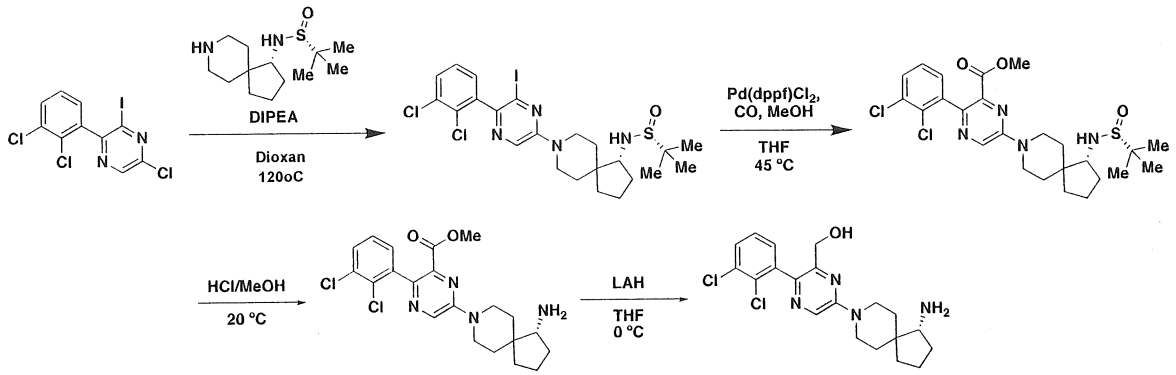
Cho metyl 2-chloro-2,2-diflo-axetat (898 mg, 6,2 mmol, 10 đương lượng), CuI (118 mg, 621 µmol, 1 đương lượng) và KF (36 mg, 621 µmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (350 mg, 621 µmol, 1 đương lượng) trong DMF (4 mL) ở 20°C. Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 100°C và khuấy trong 10 giờ. Sau đó tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế thu được *tert*-butyl (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (10 mg, 18 µmol, hiệu suất 2,%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl(1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (10 mg, 20 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (4 M, 2 mL) ở 20°C trong 1 giờ, sau đó cô đặc

hỗn hợp này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại bằng HPLC điều chế thu được 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin (7,8 mg, 17,3 µmol, hiệu suất 87%) là chất rắn màu vàng. 1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{17}Cl_2F_3N_4$: 405,08; phát hiện 405.0.

Ví dụ 41 – Tổng hợp (*R*)-(6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-chloro-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-iodopyrazin (1,5 g, 3,8 mmol, 1 đương lượng), (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (1,3 g, 5 mmol, 1,3 đương lượng) trong DIPEA (3 mL) và dioxan (3 mL) đến 110°C và khuấy trong 4 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1.8 g, chất thô) là dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp metyl 6-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carboxylat

Cho lần lượt $Pd(dppf)Cl_2$ (102,4 mg, 139,9 µmol, 0,1 đương lượng) và Et_3N (582 µL, 4,2 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (850 mg, 1,4 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10 mL) và THF (15 mL) ở 20°C. Đặt hỗn hợp thu được này dưới bầu khi carbon monôxit (35 psi), làm ấm đến 45°C, và khuấy trong 4 giờ. Sau thời gian này, cô đặc phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng cách này bằng sắc ký silicagel thu được metyl 3-(2,3-dichlorophenyl)-6-((*R*)-1-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2-carboxylat (600 mg, hợp chất thô) là chất rắn màu nâu.

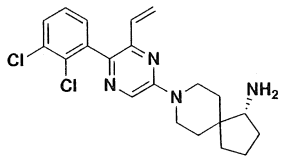
Bước 3. Tổng hợp metyl (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carboxylat.

Khuấy hỗn hợpc chứa metyl 3-(2,3-dichlorophenyl)-6-((*R*)-1-((*R*)-1,1-dimetyletylsulfinamido)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrazin-2-carboxylat (40 mg, 74 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (4 M, 2 mL) ở 20°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng HPLC điều chế thu được metyl (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl) pyrazin-2-carboxylat (5,8 mg, 12 µmol, hiệu suất 16%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,41 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,24 - 3,21 (m, 2H), 2,26 - 2,21 (m, 1H), 1,93 - 1,57 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O_2$: 435,13; phát hiện: 435.

Bước 4. Tổng hợp (*R*)-(6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)metanol.

Cho LAH (20,9 mg, 551,2 µmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl (*R*)-6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carboxylat (80 mg, 184 µmol, 1 đương lượng) trong THF (2 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 2 giờ trước khi dừng phản ứng này bằng nước (2 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (5 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-(6-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)metanol (10 mg, 22 µmol, hiệu suất 12%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,38 (d, *J* = 7,94 Hz, 1 H), 7,31 (m, *J* = 7,94 Hz, 1 H), 4,63 - 4,54 (m, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,27 - 3,18 (m, 2 H), 2,23 (m, *J* = 5,51 Hz, 1 H), 1,92 - 1,53 (m, 10 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_2$: 407,13; phát hiện: 407,2.

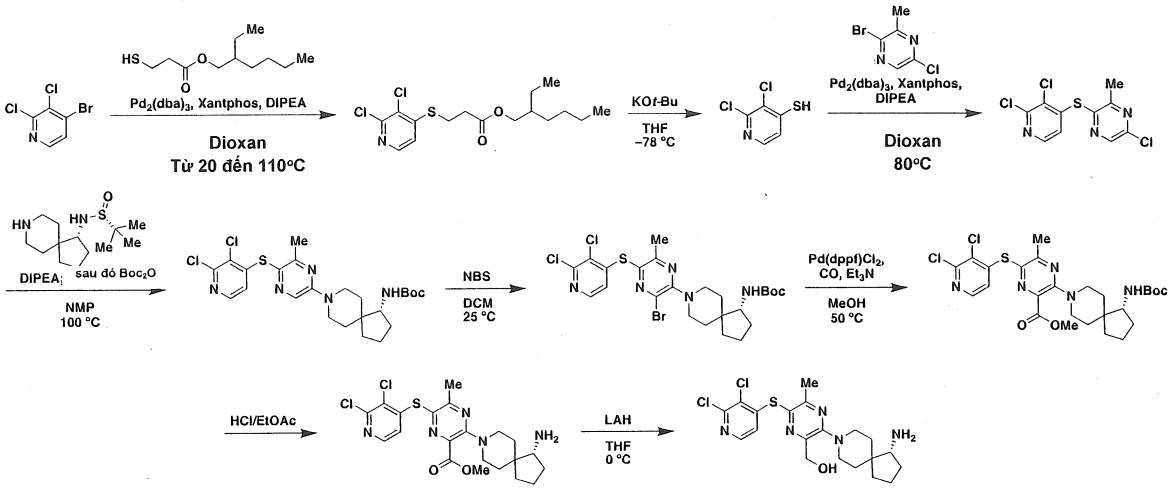
Ví dụ 42 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-vinylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-vinylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-iodopyrazin được thay thế bằng metyl 6-((*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carboxylat. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 6,41 - 6,28 (m, 2H), 5,42 - 5,39 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 2H), 3,25 - 3,20 (m,

2H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 1,92 - 1,44 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{24}Cl_2N_4$: 403,14; phát hiện: 403,1.

Ví dụ 43 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho 2-etylhexyl 3-sulfanylpropanoat (52 g, 237 mmol, 1,3 đương lượng), Xantphos (11 g, 18 mmol, 0,1 đương lượng), DIPEA (71 g, 547 mmol, 96 mL, 3 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (8,4 g, 9,1 mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,3-dichloro-4-iodopyridin (50 g, 183 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (500 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 110°C và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng cách này bằng sắc ký silicagel thu được 2-etylhexyl 3-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)propanoat (42 g, 11 mmol, hiệu suất 63%) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,15 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 5,70 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,45 Hz, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 8H), 0,88 (t, *J* = 7,45 Hz, 6H).

Bước 2. Tổng hợp 2,3-dichloropyridin-4-thiol

Cho KOt-Bu (1M trong THF, 32 mL, 32 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)propanoat (6.0 g, 16

mmol, 1.0 đương lượng) trong THF (60 mL) ở –78°C dưới bầu khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở –78 °C trong 1 giờ. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến 25 °C, và bổ sung thêm etyl axetat (20 mL) và 5% K_2CO_3 (40 mL). Sau đó, chiết lớp nước thu được bằng etyl axetat (10 mL). Sau đó điều chỉnh pha nước đến pH = 3 bằng dung dịch HCl (2M), chiết bằng etyl axetat (2 lần x 40 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (40 mL), làm khô qua Na_2SO_4, và lọc. Cho vào dịch lọc này dioxan (100 mL), và cô đặc dung dịch thu được này dưới áp suất thấp để lại dung dịch chứa 2,3-dichloropyridin-4-thiol (1,3 g, chất thô) trong dioxan (40 mL) mà được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 3. Tổng hợp 5-chloro-2-((2, 3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metylpyrazin

Cho DIPEA (1,7 mL, 9,6 mmol, 2 đương lượng), 2,3-dichloropyridin-4-thiol (1,3 g, 7,2 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (279 mg, 482 µmol, 0,1 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (353 mg, 385 µmol, 0,08 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-bromo-5-chloro-3-metylpyrazin (1,0 g, 4,8 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 90°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được 5-chloro-2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metylpyrazin (730 mg, 2,5 mmol, hiệu suất 53%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit (738 mg, 2,8 mmol, 1,2 đương lượng) và NMP (3 mL) vào dung dịch chứa 5-chloro-2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metylpyrazin (730 mg, 2,4 mmol, 1 đương lượng) trong DIPEA (6 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 130°C dưới bức xạ vi sóng và khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, làm mát hỗn hợp phản ứng này đến 25°C, và bổ sung Boc_2O (1,3 mL, 5,6 mmol, 2 đương lượng) vào phản ứng này. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 16 giờ. Sau

thời gian này, lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng cách này bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (535 mg, 1.0 mmol, 36% yield) là chất rắn màu trắng.

Bước 5. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6- metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho NBS (363 mg, 2.0 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (535 mg, 1.0 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 5 phút trước khi cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được bằng cách này bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (360 mg, 596 µmol, hiệu suất 58%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6. Tổng hợp (*R*)-metyl 3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho Et_3N (165 µL, 1,2 mmol, 2 đương lượng) và $Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg, 60 µmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (360 mg, 596 µmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 50°C và khuấy trong 16 giờ dưới bầu khi CO (áp suất 50psi). Sau thời gian này, lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Sau đó tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-metyl 3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (200 mg, 343 µmol, hiệu suất 58%) là chất rắn màu trắng.

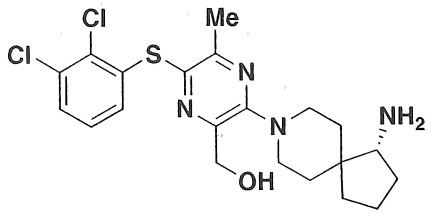
Bước 7. Tổng hợp (*R*)-metyl 3-(1-amino-8-azaspiro [4.5] decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Khuấy hỗn hợp chứa (*R*)-metyl 3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (100 mg, 171 µmol, 1 đương lượng) trong HCl/EtOAc (4 M, 1 mL) ở 25°C trong 1 giờ. Sau thời gian này, lọc phản ứng và cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng MeOH (3 mL) và điều chỉnh đến pH = 7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó chiết dung dịch này bằng etyl axetat (3 lần x 3 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc thu được (*R*)-metyl 3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (120 mg, 249 µmol, hiệu suất 72%) là chất rắn màu vàng mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_2S$: 482,11; phát hiện 482,1.

Bước 8. Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6- ((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

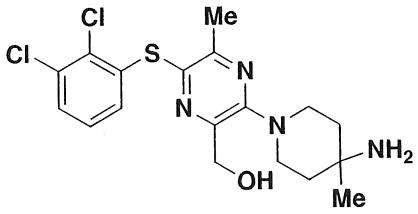
Cho LAH (14 mg, 373 µmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa (*R*)-metyl 3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (60 mg, 124 µmol, 1 đương lượng) trong THF (1.0 mL) ở 0°C dưới khí trơ. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến 25°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung MeOH (5 mL), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (13 mg, 28 µmol, hiệu suất 11%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,67 - 8,42 (m, 1H), 7,99 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,97 - 1,51 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{25}Cl_2N_5OS$: 454,12; phát hiện 454,1.

Ví dụ 44 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 43, ngoại trừ 2,3-dichloropyridin-4-thiol được thay thế bằng 2,3-dichlorobenzenthiol. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,00, 1,40 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*=7,94, 1,46 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,25 (t, *J* = 6,84 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 1,96 - 1,68 (m, 8H), 1,56 (br t, *J* = 11,79 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{26}Cl_2N_4OS$: 453,12; phát hiện: 453,1.

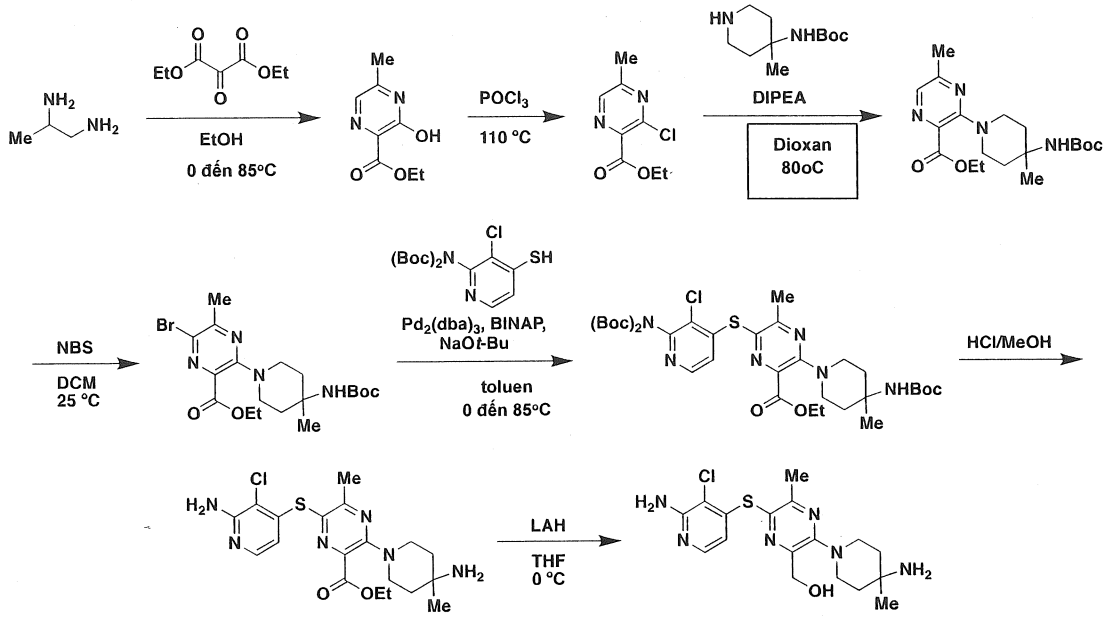
Ví dụ 45 – Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 43, ngoại trừ 2,3-dichloropyridin-4-thiol and (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng 2,3-dichlorobenzenthiol và *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat, respectively. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,44 (dd, *J*=8,06, 1,34 Hz, 1H), 7,19 (t, *J*=8,00 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=7,94, 1,34 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (dt, *J*=13,93, 4,15 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H),

1,49 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4OS$: 413,09; phát hiện: 413,1.

Ví dụ 46 – Tổng hợp (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat.

Cho dietyl 2-oxopropandioat (221,2 mL, 1,4 mol, 1 đương lượng) vào huyền phù chứa propan-1,2-diamin (122,6 mL, 1,4 mol, 1 đương lượng) trong EtOH (1 L) ở 0°C theo phương thức nhỏ giọt, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Gia nhiệt huyền phù màu trắng sữa thu được đến 85°C và khuấy trong 20 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng này và tinh chế bằng sắc ký silicagel thu được etyl 3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat (47 g, 257,9 mmol, hiệu suất 17,9%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Gia nhiệt hỗn hợp chứa etyl 3-hydroxy-5-metyl-pyrazin-2-carboxylat (5.00 g, 27,45 mmol, 1 đương lượng) trong $POCl_3$ (50 mL) đến 110°C và khuấy trong 3 giờ. Sau thời gian này, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL). Chiết hỗn hợp nước này bằng etyl axetat (3 lần x 80 mL), và cô đặc các phần

chiết hữu cơ gom được dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,10 g, 5,48 mmol, hiệu suất 19,96%) là dầu màu vàng xám. ^{1}H NMR (400 MHz, cholorform-d) δ 8,33 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (4,81 g, 22,4 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (13 mL, 74,7 mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (3.00 g, 14 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (30 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Sau thời gian này, rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước (150 mL), và chiết hỗn hợp nước thu được bằng etyl axetat (3 lần x 50mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký silicagel thu được etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (4,50 g, 11,8 mmol, hiệu suất 79%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho NBS (4 mẻ x 739 mg, 4 mẻ x 4,16 mmol, 1,5 đương lượng) song song vào bốn mẻ chứa etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (4 mẻ x 1,05 g, 4 mẻ x 2,77 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (4 mẻ x 10 mL), và khuấy các hỗn hợp phản ứng thu được ở 25°C trong 1 giờ. Gom bốn mẻ này lại, và dừng hỗn hợp thu được này bằng cách bổ sung dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (50 mL) ở 25°C. Sau đó, chiết pha nước bằng DCM (3 lần x 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được 6-bromo-3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-

metylpyrazin-2-carboxylat (3,80 g, 8,31 mmol, hiệu suất 75%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 5. Tổng hợp etyl 6-((2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Etyl 6-((2-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat được tổng hợp theo phương pháp tương tự như 3-chloro-4-((5-chloro-3-metylpyrazin-2-yl)thio)pyridin-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04-8,02 (m, 1 H) 6,51-6,50 (m, 1 H) 4,38-4,34 (m, 2 H) 3,70-3,65 (m, 2 H) 3,38-3,32 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,10-2,04 (m, 2 H) 1,65-1,59(m, 2 H) 1,37-1,33 (m, 34 H)

Bước 6. Tổng hợp etyl 6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat.

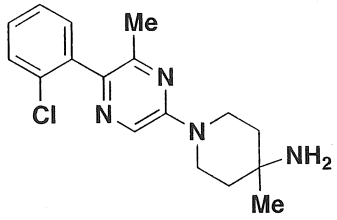
6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat được tổng hợp theo phương pháp tương tự như (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] cho $C_{19}H_{26}ClN_6O_2S$:437,14; phát hiện 437,1.

Bước 7. Tổng hợp (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol.

Cho LAH (369 mg, 9,73 mmol, 2,5 đương lượng) theo phương thức từng phần vào hỗn hợp chứa etyl 6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,70 g, 3,89 mmol, 1 đương lượng) trong THF (20 mL) ở 0°C dưới bầu khí trơ. Sau đó làm ấm hỗn hợp này đến 35°C và khuấy trong 12 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung nước (1 mL) và khuấy trong 10 phút. Sau đó, chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 50 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (50 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp.

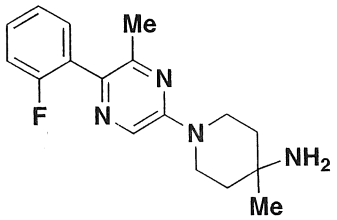
Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (200 mg, 506 µmol, hiệu suất 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,58 - 7,57 (m, 1H), 5,89 - 5,87 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,86 - 3,83 (m, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 4H), 1,48 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{23}ClN_6OS$: 395,13; phát hiện 395,3.

Ví dụ 47 – Tổng hợp 1-(5-(2-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



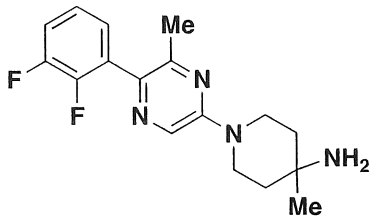
1-(5-(2-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2-chlorophenyl)boronic. 1-(5-(2-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H, HCOOH), 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 3,99 (dt, J = 13,8, 5,2 Hz, 2H), 3,44 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,72 (dt, J = 11,0, 5,1 Hz, 4H), 1,34 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}ClN_4$: 317,15; phát hiện 317,53.

Ví dụ 48 – Tổng hợp 1-(5-(2-flophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(2-flophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 24, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2-flophenyl)boronic. 1-(5-(2-flophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H, HCOOH), 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 3,99 (dt, J = 13,8, 5,2 Hz, 2H), 3,44 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,72 (dt, J = 11,0, 5,1 Hz, 4H), 1,34 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}FN_4$: 301,18; phát hiện 301,47.

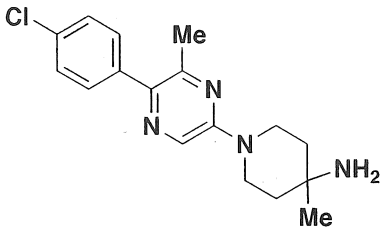
Ví dụ 49 – Tổng hợp 1-(5-(2,3-diflophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(2,3-diflophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

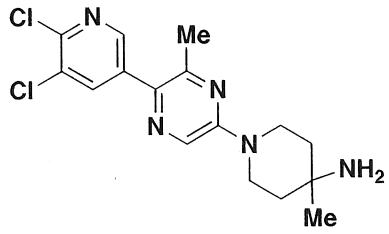
1-(5-(2,3-diflophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2,3-diflophenyl)boronic. 1-(5-(2,3-diflophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (dtd, J = 10,0, 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,2 (m, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,48 (dt, J = 13,2, 6,3 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,68 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 1,32 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}F_2N_4$: 319,17; phát hiện 319,46.

Ví dụ 50 – Tổng hợp 1-(5-(4-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(4-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 24, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (4-chlorophenyl)boronic. 1-(5-(4-chlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,24 (s, 1H, HCOOH), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,25 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}ClN_4$: 317,15; phát hiện 317,46.

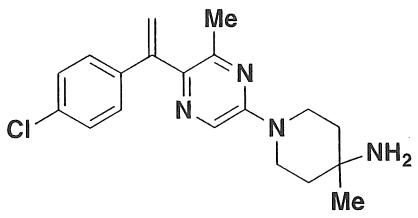
Ví dụ 51 – Tổng hợp 1-(5-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 24, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (5,6-dichloropyridin-3-yl)boronic. 1-(5-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 – 8,28 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, H), 3,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 0,5 Hz,

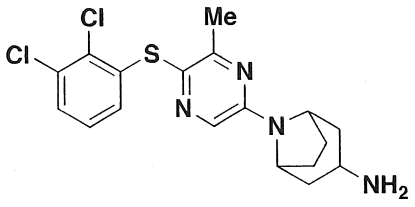
3H), 1,62 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 1,26 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{19}Cl_2N_5$: 352,10; phát hiện 352,39.

Ví dụ 52 – Tổng hợp 1-(5-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 24, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (1-(4-chlorophenyl)vinyl)boronic. 1-(5-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 5,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,69 (dt, J = 12,3, 5,9 Hz, 2H), 3,60 (dt, J = 12,7, 5,5 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,54 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 1,18 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{23}ClN_4$: 343,16; phát hiện 343,51.

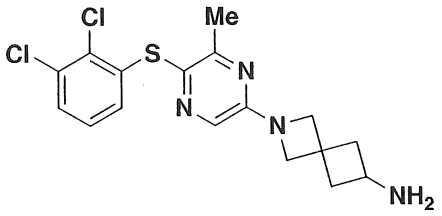
Ví dụ 53 – Tổng hợp 8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl(8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat. 8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-

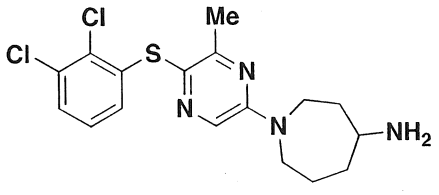
azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,41 (tt, *J* = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,98 (dd, *J* = 8,2, 4,2 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,58 – 1,50 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{20}Cl_2N_4S$: 395,08; phát hiện 395,4.

Ví dụ 54 – Tổng hợp 2-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amin



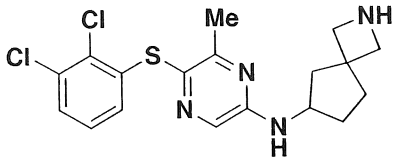
2-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)carbamat. 2-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H, HCOOH), 7,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{18}Cl_2N_4S$: 381,06; phát hiện 381,41.

Ví dụ 55 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)azepan-4-amin



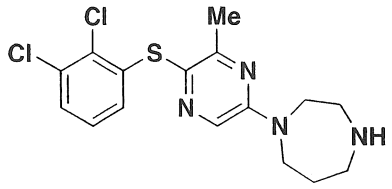
1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)azepan-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl azepan-4-ylcarbamat. 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)azepan-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,66 (q, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,52 (ddd, *J* = 14,6, 9,7, 3,3 Hz, 1H), 3,07 (td, *J* = 9,8, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 1,77 – 1,58 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H) LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}Cl_2N_4S$: 383,08; phát hiện 383,33.

Ví dụ 56 – Tổng hợp *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.4]octan-6-amin



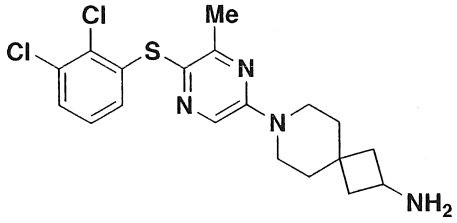
N-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.4]octan-6-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 6-amino-2-azaspiro[3.4]octan-2-carboxylat. *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-azaspiro[3.4]octan-6-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,64 (m, 4H), 2,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,30 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 2,06 –1,97 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{20}Cl_2N_4S$: 395,08; phát hiện 395,4.

Ví dụ 57 – Tổng hợp 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-1,4-diazepan



1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-1,4-diazepan được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 1,4-diazepan-1-carboxylat. 1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-1,4-diazepan được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,2 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 12,2, 5,5 Hz, 4H), 2,99 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 7,9 Hz, 2H), LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4S$: 369,06; phát hiện 369,34.

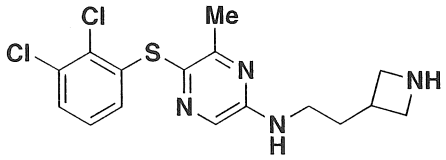
Ví dụ 58 – Tổng hợp 7-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-amin



7-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)carbamat. 7-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H),

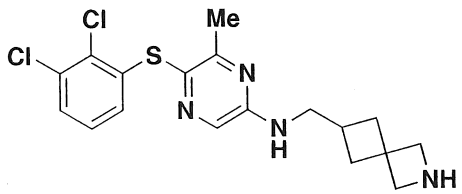
7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,75 (dd, J = 11,5, 8,7 Hz, 2H), 1,59 (dt, J = 14,2, 5,6 Hz, 4H) LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{22}Cl_2N_4S$: 409,09; phát hiện 409,46.

Ví dụ 59 – Tổng hợp *N*-(2-(azetidin-3-yl)etyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin



N-(2-(azetidin-3-yl)etyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 3-(2-aminoetyl)azetidin-1-carboxylat. *N*-(2-(azetidin-3-yl)etyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,80 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4S$: 369,06; phát hiện 369,34.

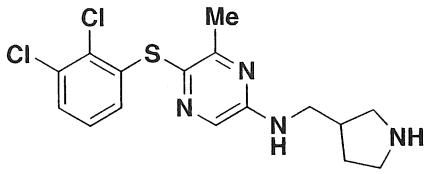
Ví dụ 60 – Tổng hợp *N*-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin



N-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được

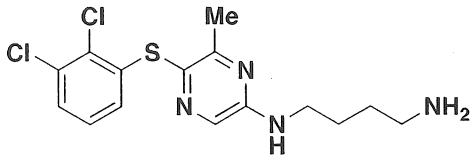
thay thế bằng *tert*-butyl 6-(aminometyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat. *N*-((2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metyl)-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,71 (s, 1H), 10,13 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 9,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,72 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 9,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,93 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 29,9 Hz, 4H), 5,59 – 5,54 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 4,58 – 4,52 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 12,3, 7,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{20}Cl_2N_4S$: 395,08; phát hiện 395,4.

Ví dụ 61 – Tổng hợp 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-ylmetyl)pyrazin-2-amin



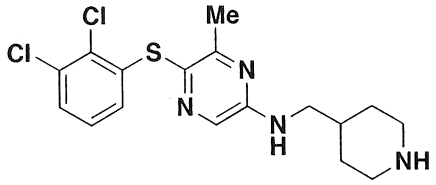
5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-N-(pyrolidin-3-ylmetyl)pyrazin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 3-(aminometyl)pyrolidine-1-carboxylat. 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-ylmetyl)pyrazin-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,27 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 2H), 3,02 (q, *J* = 9,3, 8,7 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 11,3, 7,0 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,99 (td, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4S$: 369,06; phát hiện 369,34.

Ví dụ 62 – Tổng hợp N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)butane-1,4-diamin



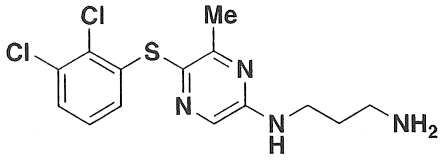
N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)butane-1,4-diamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (4-aminobutyl)carbamat. N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)butane-1,4-diamin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,35 – 3,26 (m, 2H), 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,58 (p, J = 4,1, 3,4 Hz, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{15}H_{18}Cl_2N_4S$: 357,06; phát hiện 357,43.

Ví dụ 63 – Tổng hợp 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-ylmetyl)pyrazin-2-amin



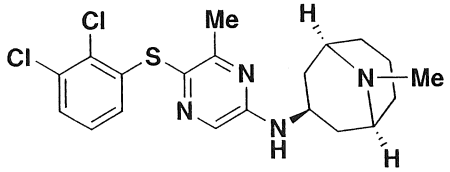
5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-N-(piperidin-4-ylmetyl)pyrazin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 4-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat. 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-ylmetyl)pyrazin-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,35 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,75 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,22 (q, J = 12,7 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}Cl_2N_4S$: 383,08; phát hiện 383,41.

Ví dụ 64 – Tổng hợp N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)propan-1,3-diamin



N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)propan-1,3-diamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (3-aminopropyl)carbamat. N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)propan-1,3-diamin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (s, 1H), 7,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 8,2, 6,4 Hz, 2H), 2,37 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,80 (p, J = 7,0 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{14}H_{16}Cl_2N_4S$: 343,05; phát hiện 343,37.

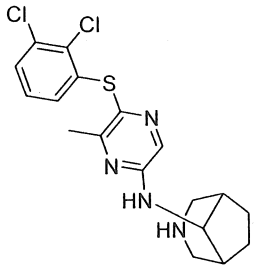
Ví dụ 65 – Tổng hợp (1*R*,3*R*,5*S*)-*N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-9-metyl-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin



Tổng hợp (1*R*,3*R*,5*S*)-*N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-9-metyl-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng (1*R*,3*R*,5*S*)-9-metyl-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin. Tổng hợp (1*R*,3*R*,5*S*)-*N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-9-metyl-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,42 (dd,

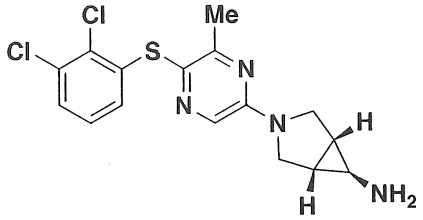
J = 8,0, 1,4Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,35 – 1,26 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4S$: 423,11; phát hiện 423,45.

Ví dụ 66 – Tổng hợp *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin



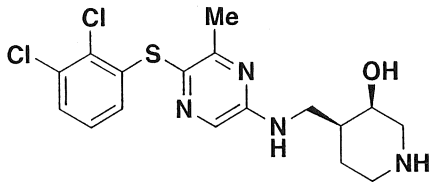
N-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl 8-amino-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat. *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,13 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{20}Cl_2N_4S$: 395,08; phát hiện 395,4.

Ví dụ 67 – Tổng hợp (1*R*,5*S*,6*S*)-3-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin



(1*R*,5*S*,6*S*)-3-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng Exo-6-(boc-amino)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan. (1*R*,5*S*,6*S*)-3-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl pyrazin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (s, 1H, HCOOH), 7,85 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,52 –3,46 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,06 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 1,73 – 1,66 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$: 367,05; phát hiện 367,35.

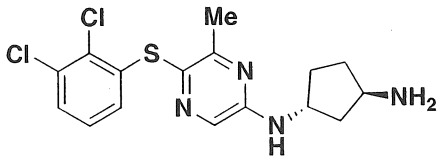
Ví dụ 68 – Tổng hợp (3*R*,4*S*)-4-(((5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)metyl)piperidin-3-ol



(3*R*,4*S*)-4-(((5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)metyl) piperidin-3-ol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(aminometyl)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat. (3*R*,4*S*)-4-(((5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)metyl) piperidin-3-ol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H),

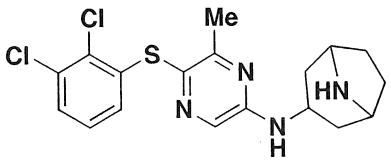
3,34 – 3,19 (m, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,84 (dd, *J* = 12,9, 1,7 Hz, 1H), 2,71 (td, *J* = 12,6, 3,5 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,84 (dt, *J* = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 1,58 (dtd, *J* = 37,2, 13,3, 3,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}Cl_2N_4OS$: 399.07; phát hiện 399.39.

Ví dụ 69 – Tổng hợp (1*R*,3*R*)-*N*^{1}-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)xyclopentan-1,3-diamin



(1*R*,3*R*)-*N*^{1}-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)xyclopentane-1,3-diamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl ((1*S*,3*S*)-3-aminoxyclopentyl)carbamat. (1*R*,3*R*)-*N*^{1}-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)xyclopentane-1,3-diamin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,35 (h, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,59 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,85 (ddd, *J* = 13,6, 7,7, 5,8 Hz, 1H), 1,53 (td, *J* = 13,7, 7,0 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{18}Cl_2N_4S$: 369,06; phát hiện 369,34.

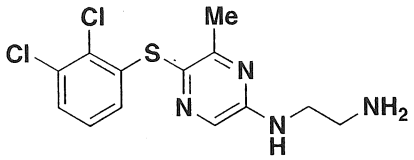
Ví dụ 70 – Tổng hợp *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



N-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-

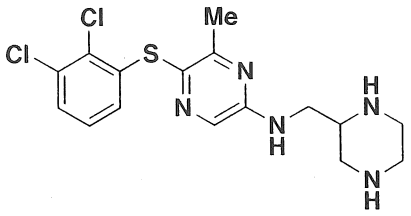
sulfinamit được thay thế bằng *tert*-Butyl 3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat. *N*-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,0, 3,2, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 6,66 (ddd, *J* = 15,0, 8,1, 1,4 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 2,18 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,01 – 1,76 (m, 6H), 1,60 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{20}Cl_2N_4S$: 395,08; phát hiện 395,4.

Ví dụ 71 – Tổng hợp *N*^{1}-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diamin



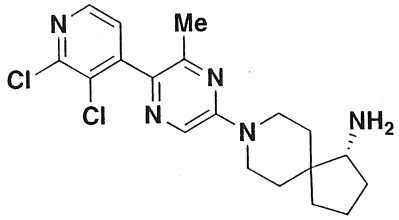
N^1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diamin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat. *N*^{1}-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diamin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,46 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{13}H_{14}Cl_2N_4S$: 329,03; phát hiện 329,3.

Ví dụ 72 – Tổng hợp 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(piperazin-2-ylmetyl)pyrazin-2-amin



5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(piperazin-2-ylmetyl)pyrazin-2-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 1, ngoại trừ 2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit được thay thế bằng di-*tert*-butyl 2-(aminometyl)piperazine-1,4-dicarboxylat. 5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-*N*-(piperazin-2-ylmetyl)pyrazin-2-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 3,32 (td, *J* = 6,1, 2,0 Hz, 2H), 3,11 – 2,90 (m, 4H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{19}Cl_2N_5S$: 384,07; phát hiện 384,37.

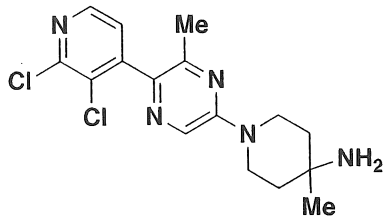
Ví dụ 73 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



(*R*)-8-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 23, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic. (*R*)-8-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,93 (dt, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,73 – 1,41

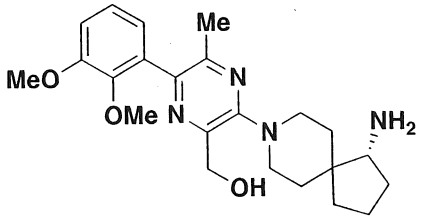
(m, 5H), 1,40 – 1,25 (m, 2H), 1,10 (s, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{23}Cl_2N_5$: 392,13; phát hiện 392,44.

Ví dụ 74 – Tổng hợp 1-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



1-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 24, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng (2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic acid. 1-(5-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J = 13,7, 6,2, 4,3 Hz, 2H), 3,52 (ddd, J = 13,0, 8,2, 4,2 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,69 (qt, J = 12,9, 6,4 Hz, 4H), 1,31 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{19}Cl_2N_5$: 352,10; phát hiện 352,39.

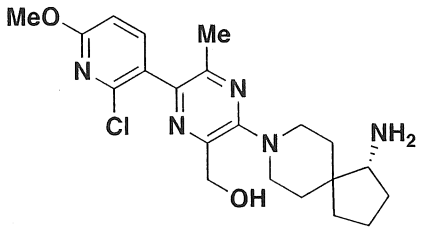
Ví dụ 75 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dimetoxyphenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dimetoxyphenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 29, Ví dụ 30, và Ví dụ 32, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2,3-dimetoxyphenyl)boronic. (*R*)-(3-(1-amino-8-

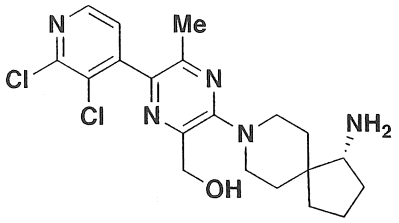
azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dimetoxy phenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,13 (tdd, J = 12,0, 2,9, 1,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 5H), 1,72 (dt, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{32}N_4O_3$: 413,25; phát hiện 413,60.

Ví dụ 76 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2-chloro-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



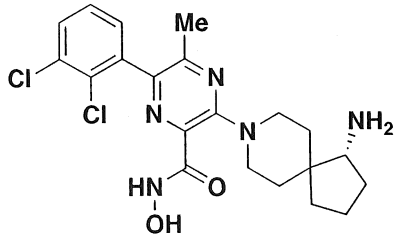
(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2-chloro-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 29, Ví dụ 30, và Ví dụ 32, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2-chloro-6-metoxypyridin-3-yl)boronic. (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2-chloro-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 26,0, 13,2 Hz, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,89 (ddq, J = 17,3, 9,0, 4,5 Hz, 3H), 1,84 – 1,72 (m, 3H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,54 (dd, J = 24,8, 13,0 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$: 418,19; phát hiện 418,56.

Ví dụ 77 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichloropyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 29, Ví dụ 30, và Ví dụ 32, ngoại trừ axit (2,3-dichlorophenyl)boronic được thay thế bằng axit (2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic. (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichloro pyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 1,96 – 1,68 (m, 7H), 1,65 – 1,51 (m, 2H), 1,20 (s, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O$: 422,14; phát hiện 422,41.

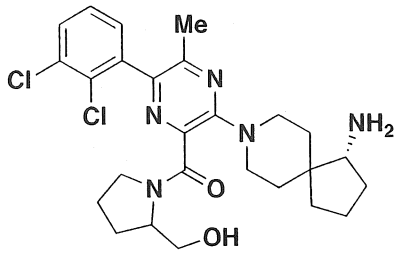
Ví dụ 78 – Tổng hợp (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-*N*-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxamit



(*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-*N*-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxamit được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ amoni axetat được thay thế bằng hydroxylamin. (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-*N*-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxamit được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 –

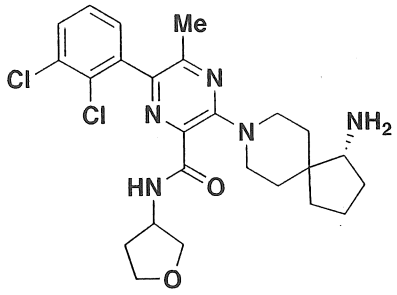
1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,41 (m, 5H), 1,31 (dd, *J* = 36,2, 13,3 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_2$: 450,14; phát hiện 450,53.

Ví dụ 79 – Tổng hợp (3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon



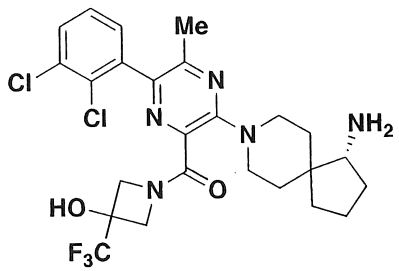
(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ amoni axetat được thay thế bằng pyrolidin-2-ylmetanol. (3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(2-(hydroxyl metyl)pyrolidin-1-yl)metanon được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 1H), 7,72 (dt, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 26,8, 13,4 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 3H), 3,17 – 3,03 (m, 2H), 2,87 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,92 (dq, *J* = 13,5, 5,5, 4,7 Hz, 5H), 1,77 (dt, *J* = 12,7, 8,6 Hz, 2H), 1,71 – 1,52 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 1H), 1,30 (dd, *J* = 32,6, 13,2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{26}H_{33}Cl_2N_5O_2$: 518,20; phát hiện 518,55.

Ví dụ 80 – Tổng hợp 3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metyl-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metyl-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ amoni axetat được thay thế bằng tetrahydrofuran-3-ol. 3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metyl-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrazin-2-carboxamit được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H), 10,01 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 9,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 9,72 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,70 – 6,59 (m, 1H), 6,21 – 6,03 (m, 5H), 5,97 (td, *J* = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 5,84 (ddd, *J* = 8,9, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 5,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,41 (dq, *J* = 12,6, 7,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,66 (m, 4H), 3,59 (dd, *J* = 32,2, 13,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{31}Cl_2N_5O_2$: 504,19; phát hiện 504,56.

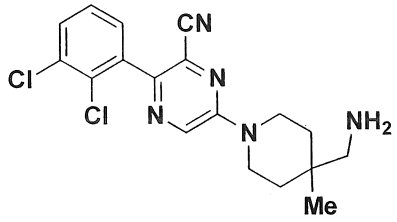
Ví dụ 81 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl)metanon



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl)metanon được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ amoni axetat được thay

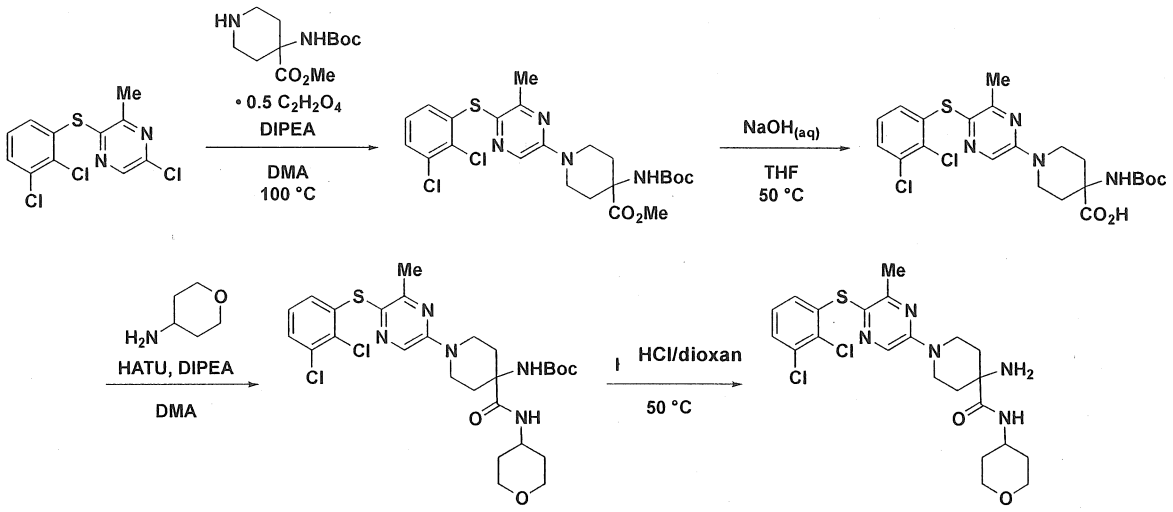
thế bằng 3-(triflometyl)azetidin-3-ol. (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichloro phenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)(3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl)metanon được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 10,6, 6,0 Hz, 1H), 4,27 (dt, *J* = 11,2, 1,3 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,82 (dt, *J* = 47,5, 15,2 Hz, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (dt, *J* = 16,6, 6,7 Hz, 1H), 1,83 – 1,40 (m, 5H), 1,40 – 1,25 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{28}Cl_2F_3N_5O_2$: 558,16; phát hiện 558,51.

Ví dụ 82 – Tổng hợp 6-(4-(aminometyl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril



6-(4-(aminometyl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-carbonitril được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 26, ngoại trừ *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat được thay thế bằng *tert*-butyl ((4-metylpiperidin-4-yl)metyl)carbamat hydroclorua. ^{1}H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,27 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{19}Cl_2N_5$: 376,10; phát hiện 376,38.

Ví dụ 83 – Tổng hợp 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit



Bước 1. Tổng hợp metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat

Cho vào lọ 5-chloro-2-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-metylpyrazin (450 mg, 1,47 mmol, 1 đương lượng), metyl ester của axit 4-N-Boc-aminopiperidin-4-carboxylic hemioxalat (667 mg, 2,20 mmol, 1,5 đương lượng), diisopropyletylamin (894 µL, 5,14 mmol, 3,5 đương lượng), DMA (7,35 mL), và thanh khuấy để thu được hỗn hợp đồng nhất. Đặt lọ này trong khối gia nhiệt ở 100°C và khuấy trong 16 giờ, sau đó rót hỗn hợp phản ứng đã làm mát này vào trong etyl axetat (15 mL) và nước (15 mL). Rửa pha hữu cơ đã phân tách này bằng nước (1 lần x 15 mL), và chiết lại các pha nước gom được bằng etyl axetat (1 x 10 mL). Rửa các phần hữu cơ gom được lần lượt bằng axit xitric (0,2 N, 3 lần x 20 mL), nước (1 lần x 20 mL), và nước muối (1 lần x 20 mL). Dung dịch hữu cơ được rửa sạch này được làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (739 mg, 95%) là bọt màu vàng mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế nữa. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_4S$: 527,12; phát hiện 527,35.

Bước 2. Tổng hợp axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic

Cho natri hydroxit (2N, 2,08 mL, 4,17 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (737 mg, 1,39 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (7,2 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ trước khi được làm nóng đến 50°C và khuấy trong 3,5 giờ. Sau thời gian này, điều chỉnh cẩn thận pH của hỗn hợp phản ứng này đến pH = 4 bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl 1N, và sau đó bổ sung đến nước (25 mL) và etyl axetat (25 mL). Tách các lớp này, và chiết pha nước lần lượt bằng etyl axetat (2 lần x 15 mL) và dichlorometan (2 lần x 15 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ gom được qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl pyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (600 mg, 84%) là chất rắn màu nâu vàng nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4S$: 513,11; phát hiện 513,44.

Bước 3. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)carbamat

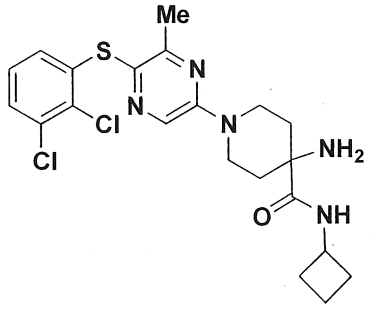
Cho vào lọ tetrahydro-2H-pyran-4-amin (14,4 mg, 0,1427 mmol, 1,2 đương lượng), axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl) piperidin-4-carboxylic (61,1 mg, 0,1190 mmol, 1,0 đương lượng), diisopropyletylamin (45,5 µL, 0,2618 mmol, 2,2 đương lượng), DMA (1,19 mL), và thanh khuấy. Cho vào dung dịch này HATU (54,2 mg, 0,1427 mmol, 1,2 đương lượng), và khuấy hỗn hợp thu được này trong 6 giờ. Sau thời gian này, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (15 mL) và etyl axetat (15 mL). Tách các lớp này, và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng HCl 0,2 N (3 lần x 10 mL), nước (1 lần x 10 mL), và nước muối (3 x 10 mL). Sau đó làm khô dung dịch được rửa này qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc thu được *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)carbamat (63 mg, 88%) là

màng mỏng trong mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế nữa. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{27}H_{35}Cl_2N_5O_4S$: 596,18; phát hiện 596,55.

Bước 4. Tổng hợp 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-*N*-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit

Cho HCl trong dioxan (4N, 2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)carbamat (63 mg, 0,1056 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Gia nhiệt dung dịch thu được đến 50°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-*N*-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-carboxamit (20 mg, 38%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,15 (dt, J = 13,4, 4,0 Hz, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,53 – 1,33 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_2S$: 496,13; phát hiện 496,56.

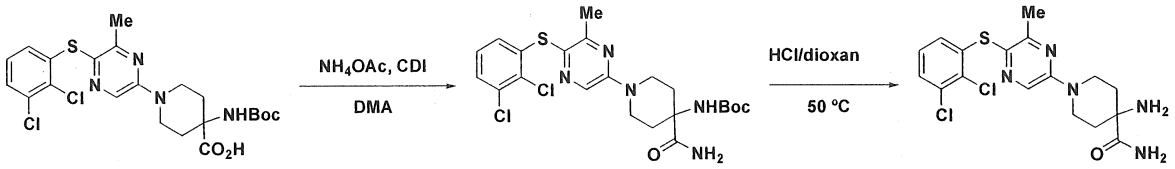
Ví dụ 84 – Tổng hợp 4-amino-*N*-xyclobutyl-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxamit



4-amino-*N*-xyclobutyl-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxamit được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 83, ngoại trừ tetrahydro-2H-pyran-4-amin được thay thế bằng xyclobutanamin

hydroclorua. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,37 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,79 (m, 4H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,39 (d, J = 13,4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{25}Cl_2N_5OS$: 466,12; phát hiện 466,52.

Ví dụ 85 – Tổng hợp 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxamit



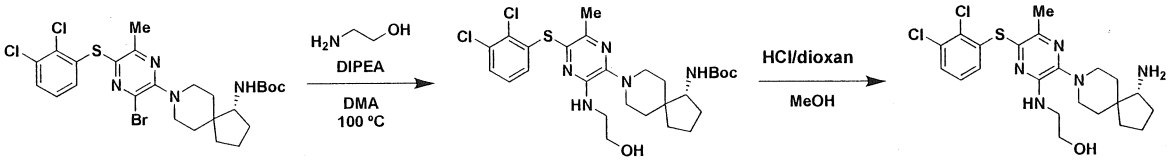
Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (4-carbamoyl-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat

Cho vào lọ axit 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxylic (100 mg, 0,1947 mmol, 1 đương lượng), DMA (1,94 mL), và thanh khuấy. Làm mát dung dịch thu được trong bể đá và bổ sung 1,1′-carbonyldiimidazol (47,3 mg, 0,2920 mmol, 1,5 đương lượng). Sau 30 phút, bổ sung amoni axetat (75.0 mg, 0,9735 mmol, 5 đương lượng) và làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm CDI (31 mg, 0,194 mmol, 1 đương lượng) và amoni axetat (38 mg, 0,4930 mmol, 2,5 đương lượng) sau 3,5 giờ. Sau 72 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (15 mL) và etyl axetat (15 mL). Tách các lớp này, và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng HCl 0,2 N (3 lần x 10 mL), nước (1 lần x 10 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (1 lần x 10 mL), và nước muối (1 lần x 10mL). Sau đó, dung dịch hữu cơ đã rửa này được làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó, tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng sắc ký silicagel thu được *tert*-butyl (4-carbamoyl-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (51 mg, 51%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{27}Cl_2N_5O_3S$: 512,12; phát hiện 512,40.

Bước 2. Tổng hợp 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxamit

Cho HCl trong dioxan (4 N, 2 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-carbamoyl-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (51 mg, 0,09952 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Gia nhiệt dung dịch thu được này đến 50°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó, làm mát hỗn hợp này và cô đặc dưới áp suất thấp. Sau đó, tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được 4-amino-1-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)piperidin-4-carboxamit (26 mg, 64%) là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,92 (ddd, J = 13,4, 11,6, 4,4 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 13,5 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{19}Cl_2N_5OS$: 412,07; phát hiện 412,42.

Ví dụ 86 – Tổng hợp (*R*)-2-((3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)amino)ethan-1-ol



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((2-hydroxyetyl)amino)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

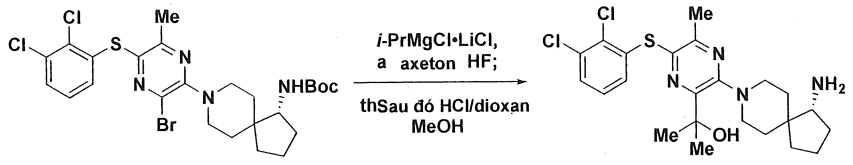
Cho DIPEA (13,7 µL, 0,08299 mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-bromo-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)carbamat (50 mg, 0,08299 mmol, 1 đương lượng) trong N,N-dimetylaxetamit (2 mL) ở 20°C dưới khí trơ. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 120°C và khuấy trong 12 giờ. Sau thời gian này, làm mát phản ứng này và cô đặc dưới áp suất thấp thu được *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((2-hydroxyetyl)amino)-6-metyl pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (40 mg, 0,0687 mmol) là chất rắn màu vàng

nhạt mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{27}H_{37}Cl_2N_5O_3S$: 582,20; phát hiện 582,63.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-2-((3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)amino)ethan-1-ol

Cho HCl (4.0 M trong dioxan, 1mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-((2-hydroxy etyl)amino)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (40 mg, 0,0687 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất thấp, và phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-2-((3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)amino)ethan-1-ol (3.0 mg hiệu suất 7,5%) là chất rắn. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,45 (tdd, *J* = 12,0, 2,9, 1,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 5H), 1,72 (dt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{29}Cl_2N_5OS$: .

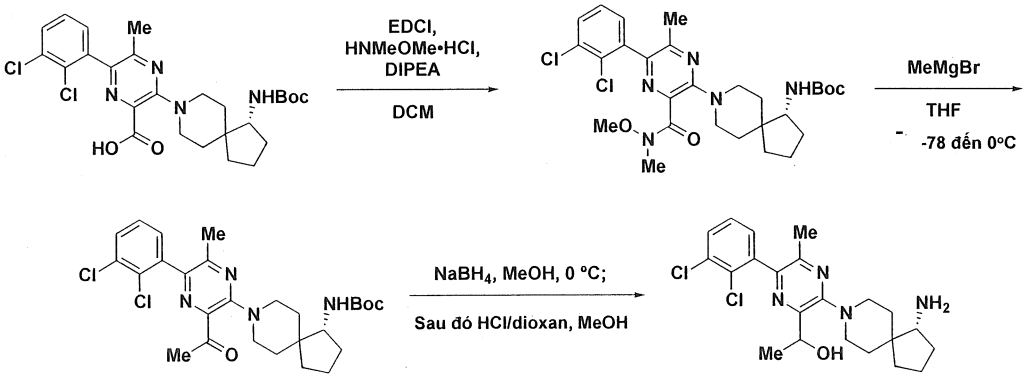
Ví dụ 87 – Tổng hợp (*R*)-2-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-ol



Hòa tan dung dịch chứa *tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (22 mg, 36.5 µmol, 1 đương lượng) trong THF (0,3 ml) và làm lạnh đến –25 °C, bổ sung nhỏ giọt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M trong THF, 56,1 µL, 73.0 µmol, 2 đương lượng). Sau khi bổ sung hoàn thành, gia nhiệt phản ứng này đến 0°C trong 2,5 giờ. Sau thời gian này, làm lạnh dung dịch này đến –

25°C, và bổ sung phần phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua khác (1,3 M trong THF, 56,1 µL, 73,0 µmol, 2 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến –15 °C trong 1 giờ, sau đó bổ sung axeton (26.7 µL, 365 µmol, 10 đương lượng), và gia nhiệt phản ứng này đến 0°C. Sau 1 giờ, rót hỗn hợp này vào trong dung dịch $NaHCO_3$ (5 mL) và chiết bằng EtOAc (5 lần x 2 mL). Chuyển các phần chiết hữu cơ gom được này qua chốt silicagel (được rửa giải bằng EtOAc), và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Hòa tan phần dư còn lại là hợp chất thô thu được trong MeOH (2 mL), và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau thời gian này, loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-2-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-ol (3,9 mg, hiệu suất 22%) là chất rắn vô định hình màu trắng. (*R*)-2-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-ol được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,93 – 1,52 (m, 8H), 1,26 (d, J = 1,2 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{30}Cl_2N_4OS$: 481,15; phát hiện 481,47.

Ví dụ 88 – Tổng hợp 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)ethan-1-ol



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(metoxy(metyl)carbamoyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho lần lượt N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (13,9 mg, 143 µmol, 1,2 đương lượng), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-ôxit hexaflophosphat (54,3 mg, 143 µmol, 1,2 đương lượng), và diisopropyletylamin (64,3 µL, 369 µmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa axit (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (66 mg, 123 µmol, 1 đương lượng) trong DCM (0,5 mL) ở 23°C. Khuấy hỗn hợp thu được này trong 40 phút trước khi bổ sung nước (3 mL) và nước muối (3 mL), và chiết pha nước bằng EtOAc (5 lần x 2 mL). Chuyển các phần chiết hữu cơ gom được này qua chốt silicagel, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Sử dụng nguyên liệu thô thu được này (75 mg) trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{28}H_{37}Cl_2N_5O_4$: 578,22; phát hiện 578,56.

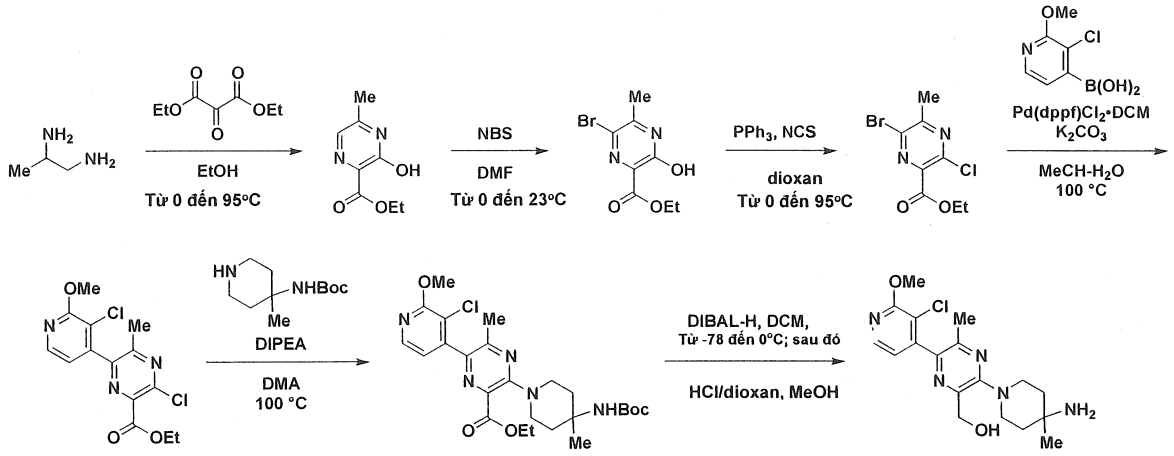
Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-axetyl-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Làm lạnh dung dịch chứa chất thô *tert*-butyl (8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(metoxy(metyl)carbamoyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (75 mg, 129 µmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) đến –78°C. Ngay khi lạnh, bổ sung nhỏ giọt metylmagie bromua (3M trong dietyl ete, 215 µL, 645 µmol, 5 đương lượng), và gia nhiệt phản ứng này đến 0°C. Sau khi khuấy trong 45 phút, bổ sung dung dịch amoni clorua (10 mL), và chiết hỗn hợp hai pha thu được này bằng EtOAc (5 lần x 3mL). Chuyển các phân đoạn hữu cơ gom được này qua chốt silicagel và cô đặc dưới áp suất thấp. Nguyên liệu thô thu được theo cách này (13 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3$: 533,20; phát hiện 533,57.

Bước 3. Tổng hợp 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)ethan-1-ol

Làm lạnh dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-axetyl-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (13 mg, 22,9 µmol, 1 đương lượng) trong MeOH (0,45 mL) đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung natri borohyđrua (2,59 mg, 68,6 µmol, 3 đương lượng) trong một phần, và khuấy hỗn hợp thu được này trong 15 phút. Sau thời gian này, bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL), và chiết hỗn hợp hai pha thu được này bằng EtOAc (5 lần x 2 mL). Chuyển các phần chiết hữu cơ gom được này qua chốt silicagel (được rửa giải bằng EtOAc), và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Hòa tan phần dư còn lại thu được này trong MeOH (2 mL), và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)ethan-1-ol (2.0 mg, hiệu suất 4% qua ba bước) là chất rắn vô định hình màu trắng. 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)ethan-1-ol được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,16 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 24,3, 10,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,29 – 3,25 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,01 – 1,71 (m, 6H), 1,61 (q, J = 14,8, 13,7 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O$: 435,16; phát hiện 435,51.

Ví dụ 89 – Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL etanol (216 mL) và propan-1,2-diamin (11.1 mL, 131 mmol, 1.01 đương lượng), và làm lạnh dung dịch không màu trong thu được đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung dietyl 2-oxomalonat (20 mL, 130 mmol, 1.0 đương lượng) vào dung dịch này theo phương thức nhỏ giọt, loại bỏ bể mát, và làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch không màu, trong đã trở thành hỗn hợp màu trắng sữa, đặc. Lúc này, bình này được lắp với bình ngưng hồi lưu, và gia nhiệt phản ứng này đến 95°C. Sau đó, để khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 24 giờ, sau đó làm mát dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất thấp thu được dầu màu cam tối. Sau đó, pha loãng dầu này bằng lượng tối thiểu DCM và chuyển qua chốt silicagel, và dịch lọc chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc dưới áp suất thấp thu được chất rắn màu cam sáng. Nghiền chất rắn này với MTBE thu được etyl 5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat (4,27 g, 23,4 mmol, 18%) là chất rắn màu hồng đỏ. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (br s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2. Tổng hợp etyl 6-bromo-5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL etyl 5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat (3 g, 16,4 mmol, 1 đương lượng) và DMF (65,6 mL) dưới khí trơ, và làm lạnh dung dịch thu được này đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung NBS (3,06 g, 17,2 mmol, 1,05 đương lượng) trong một phần, và loại bỏ bể mát. Sau khi khuấy

trong 1 giờ, pha loãng phản ứng này bằng nước (150 mL) và etyl axetat (200 mL). Tách các lớp này, và sau đó rửa dung dịch hữu cơ thu được này lần lượt bằng nước (150 mL), nước muối bán bão hòa (2 lần x 150 mL), và nước muối (2 x 150 mL). Sau đó làm khô dung dịch hữu cơ này qua magie sulfat, lọc và cô đặc thu được etyl 6-bromo-5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat (3,77 g, 14,4 mmol, 88.0%) là chất rắn màu vàng xám. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,41 (br s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 3. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL triphenylphosphin (18.0 g, 68,7 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (228 mL), thu được dung dịch trong không màu. Sau đó bổ sung *N*-chlorosucxinimit (9,32 g, 69,8 mmol, 3,05 đương lượng) vào dung dịch này, và để khuấy hỗn hợp thu được này trong 30 phút. Sau thời gian này, dung dịch trở thành hồ nhão trắng, đặc. Sau đó bổ sung etyl 6-bromo-5-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carboxylat (6 g, 22,9 mmol, 1 đương lượng) vào hồ nhão này trong một phần, và gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 100°C và để khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp chuyển thành màu nâu/đen. Sau đó làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung trietylamin (57 mL), và cô đặc hỗn hợp thu được thành dầu màu đen, đặc. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM và chuyển qua chốt silicagel, tạo ra chất rắn dầu màu nâu. Chất rắn này được tinh chế tiếp bằng sắc ký silicagel thu được etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (5,20 g, 18,6 mmol, 81,2%) là dầu màu cam mà được kết tinh chậm để tạo thành chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 4,50 – 4,45 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 4. Tổng hợp etyl 3-chloro-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Axit (3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)boronic (209 mg, 1.12 mmol, 1.5 đương lượng), kali cacbonat (415 mg, 3.01 mmol, 4 đương lượng), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với dichlorometan

(122 mg, 150 µmol, 0.2 đương lượng) và metyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (200 mg, 753 µmol, 1 đương lượng) được cân trọng lượng vào trong lọ 40 mL được trang bị thanh khuấy và vách ngăn có nắp vặn. Sau đó đặt bình phản ứng này dưới bầu khí trơ, và bổ sung MeCN (7,52 mL) đã được khử khí và nước (50 µL) vào lọ này. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt đã được gia nhiệt trước đó ở 100 °C và khuấy mạnh trong 1 giờ. Sau thời gian này, lọc hỗn hợp phản ứng thô qua chốt silicagel (rửa giải bằng EtOAc). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được hợp chất thô etyl 3-chloro-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (555 mg), mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế nữa. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_3$: 342,03; phát hiện 342,22.

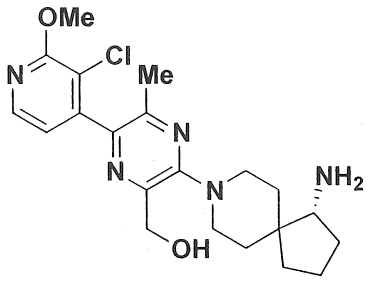
Bước 5. Tổng hợp etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho lần lượt etyl 3-chloro-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (170 mg, 518 µmol, 1 đương lượng) và diisopropyletylamin (45.1 µL, 259 µmol, 0.5 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (555 mg, 2.59 mmol, 5 đương lượng) trong DMA (4 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 100°C và khuấy trong 30 phút. Sau thời gian này, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (10 mL) và rửa lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa(15 mL), nước (10 mL), và nước muối (10 mL). Chiết các phần rửa chứa nước gom được bằng EtOAc (3 lần x 15 mL). Chuyển các phần chiết hữu cơ gom được qua chốt silica, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được hợp chất thô etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (411 mg), mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{34}ClN_5O_5$: 520,22; phát hiện 520,62.

Bước 6. Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

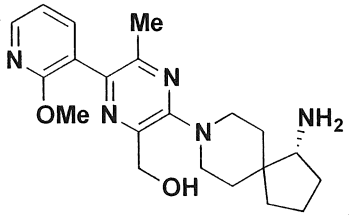
Làm lạnh dung dịch chứa etyl 3-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (411 mg, 790 μmol, 1 đương lượng) trong DCM (12 mL) đến –78°C. Cho vào dung dịch được làm lạnh này diisobutyl nhôm hyđrua (2,37 mL, 2,37 mmol, 3 đương lượng) theo phương thức nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp thu được ở –78 °C trong 10 phút trước khi được gia nhiệt đến 0°C và khuấy trong 20 phút. Sau thời gian này, làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến –78°C và rót vào trong dung dịch nước muối Rochelle bão hòa, lạnh (150 mL). Khuấy hỗn hợp này mạnh trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó chiết bằng EtOAc (5 lần x 15 mL). Lọc các phần chiết gom được qua chốt silicagel, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Hòa tan phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này trong MeOH (2 mL), và bổ sung HCl (4 M trong dioxan, 1 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Sau đó tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (30.0 mg, hiệu suất 7% qua ba bước) là chất rắn vô định hình màu trắng. (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,61 (dd, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 1,30 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{24}ClN_5O_2$: 378,16; phát hiện 378,30.

Ví dụ 90 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 89, ngoại trừ *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat được thay thế bằng (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit. (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 2H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,27 (m, 10H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$: 418,19; phát hiện 418,56.

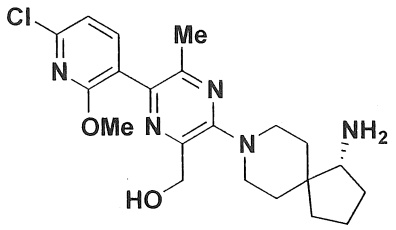
Ví dụ 91 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 89, ngoại trừ *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat và axit (3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)boronic và được thay thế bằng axit (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit(2-metoxypyridin-3-yl)boronic. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3,

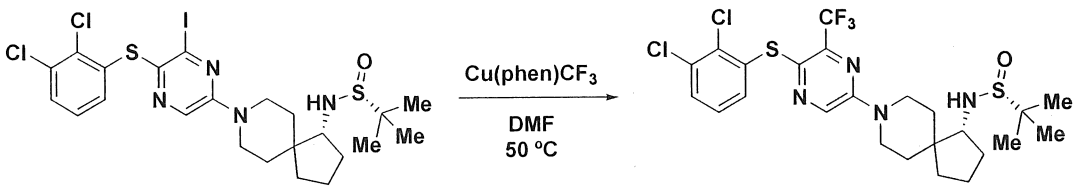
1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (dd, *J* = 21,2, 13,4 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,93 – 2,89 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,84 – 1,30 (m, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{29}N_5O_2$: 384,24; phát hiện 384,29.

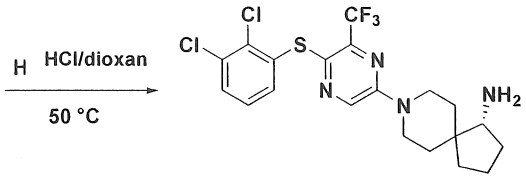
Ví dụ 92 – Tổng hợp (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(6-chloro-2-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



(*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(6-chloro-2-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 89, ngoại trừ *tert*-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat và axit (3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)boronic được thay thế tương ứng bằng (*R*)-2-metyl-*N*-((*R*)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)propan-2-sulfinamit và axit (6-chloro-2-metoxypyridin-3-yl)boronic. (*R*)-(3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(6-chloro-2-metoxypyridin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó sau khi tinh chế bằng HPLC. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (dd, *J* = 24,2, 13,1 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 12,5 Hz, 3H), 2,95 – 2,90 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 1,81 – 1,26 (m, 8H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$: 418,19; phát hiện 418,49.

Ví dụ 93 – Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin





Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

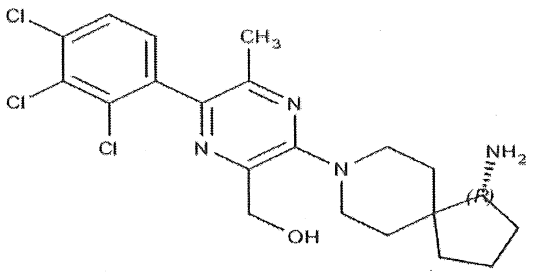
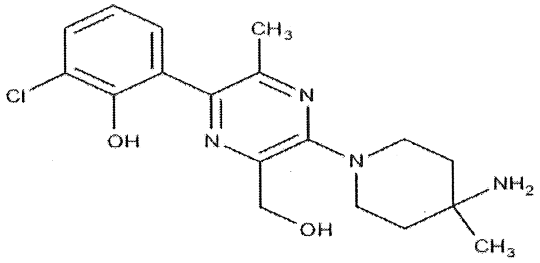
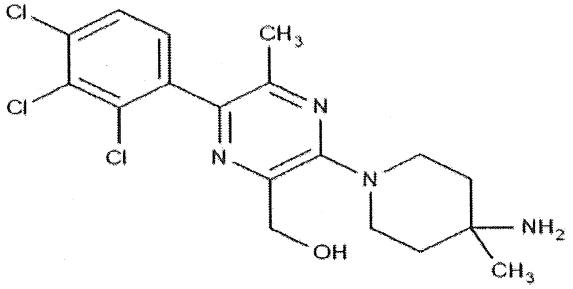
Cho vào lọ (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-iodopyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (69,5 mg, 0,1086 mmol, 1 đương lượng), (1,10-Phenanthrolin)(triflometyl)đồng(I) (67,9 mg, 0,2172 mmol, 2 đương lượng), và thanh khuấy. Bổ sung DMF (543 µL), và đặt lọ này vào trong bể dầu 50°C qua đêm Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl ete (10 mL) và lọc qua miếng thấm Celite. Cô đặc dịch lọc, và hòa tan lại phần dư còn lại thu được trong etyl axetat (15 mL) và rửa bằng nước (1 lần x 10 mL) và nước muối (1 x 10 mL), làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được 50mg (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metyl propan-2-sulfinamit, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{29}Cl_2F_3N_4OS$: 581,11; phát hiện 581,45.

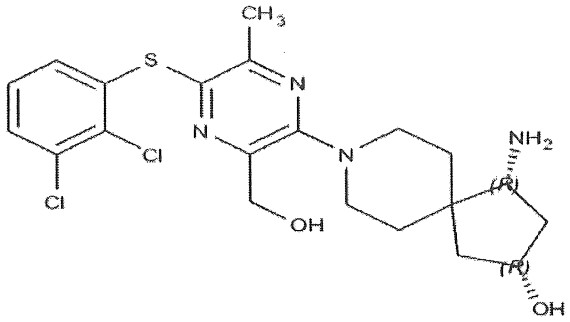
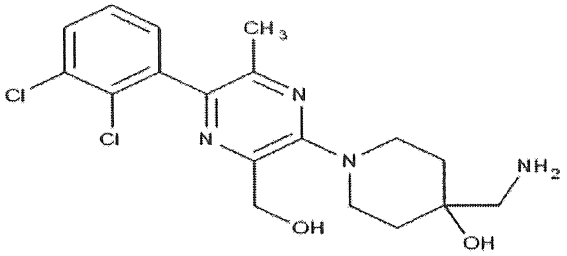
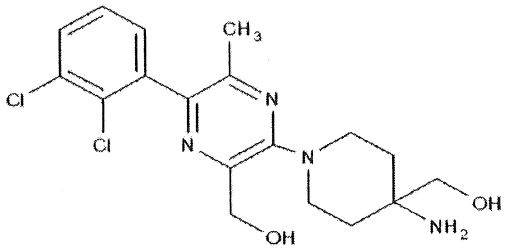
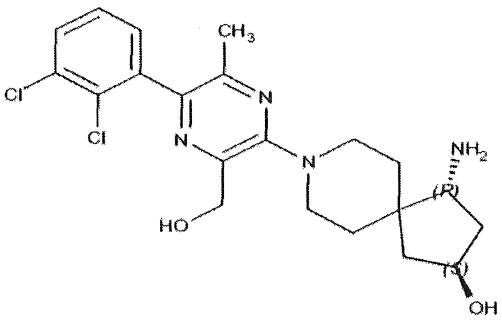
Bước 2. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin

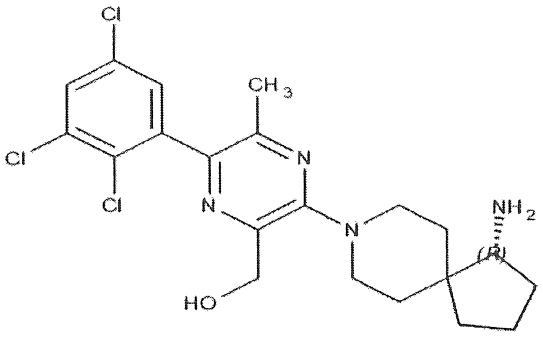
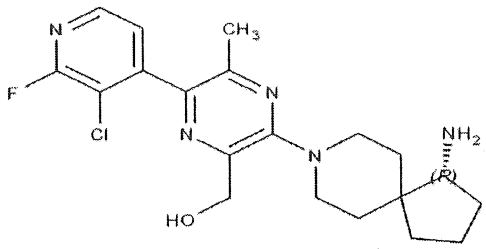
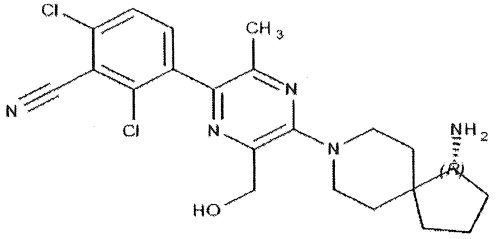
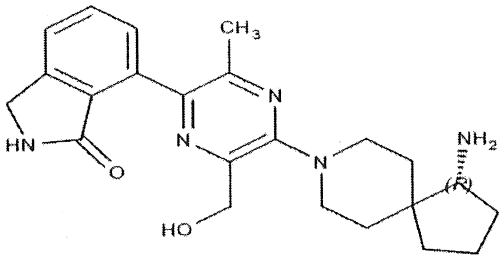
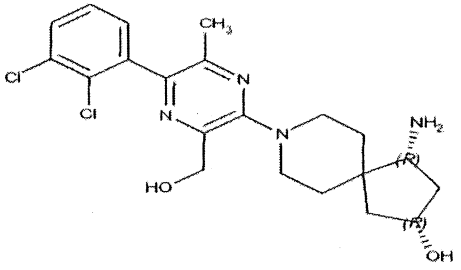
Cho HCl trong dioxan (4 M, 3 mL) vào dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit trong dioxan (1 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 45 phút ở 50°C. Sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (1.6 mg, 3% qua hai bước) là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 34,8, 13,6 Hz, 2H),

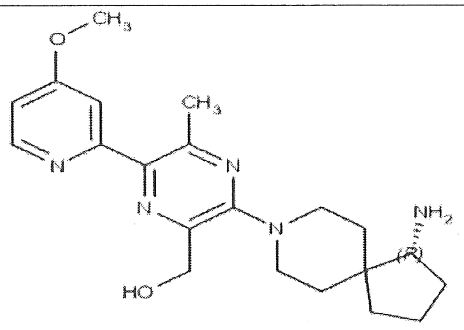
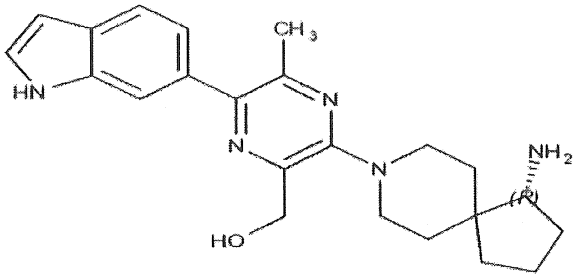
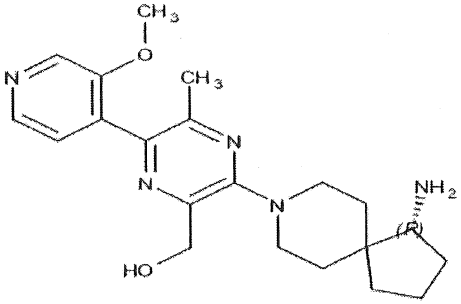
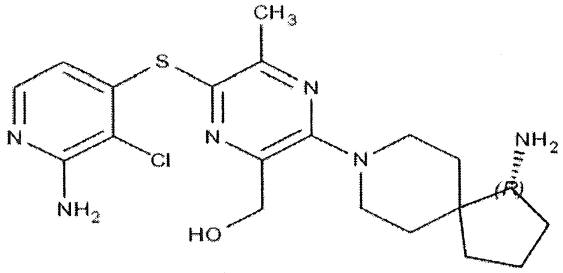
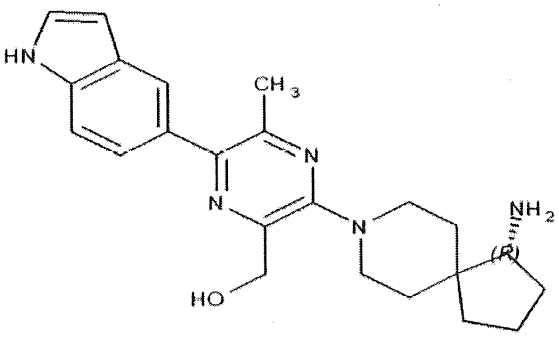
3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,01 – 1,71 (m, 5H), 1,71 – 1,41 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{21}Cl_2F_3N_4S$: 477,08; phát hiện 477,40.

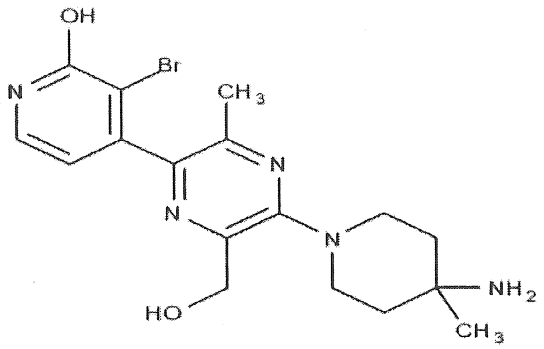
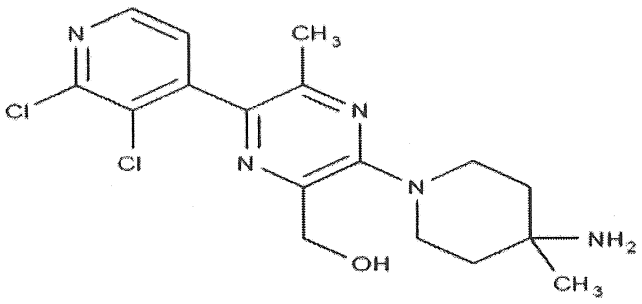
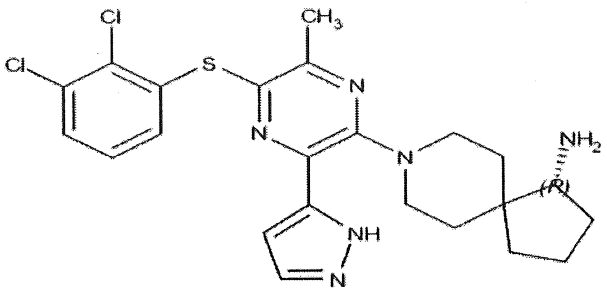
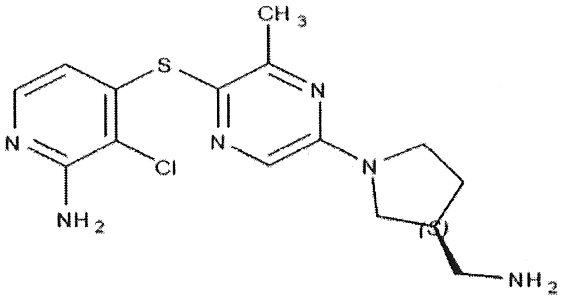
Bảng 1: Các Ví dụ từ 94-141

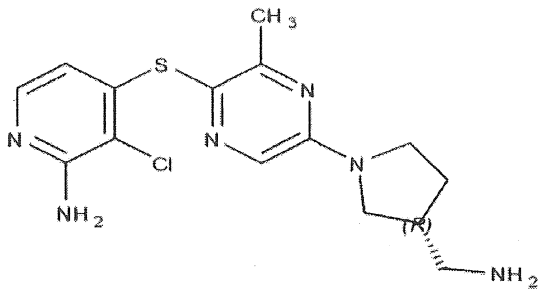
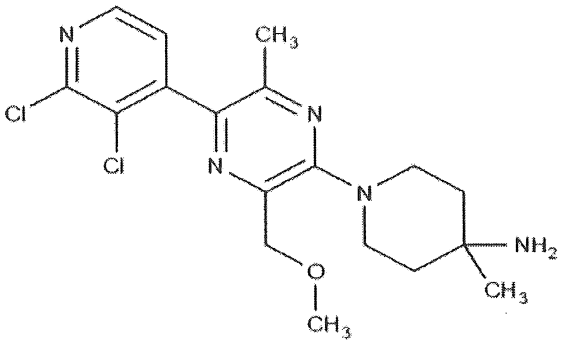
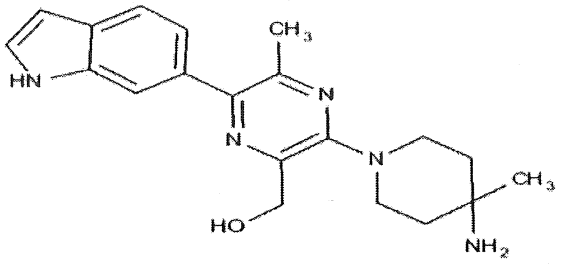
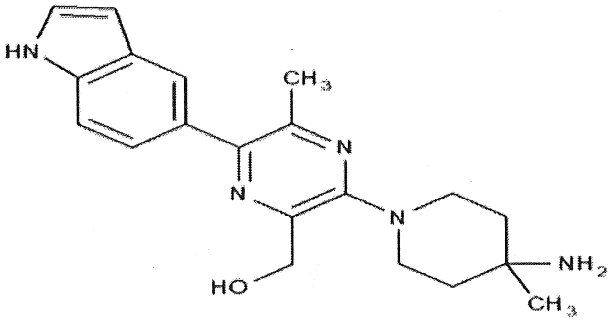
Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 94		457,1
VÍ DỤ 95		363,2
VÍ DỤ 96		417,04

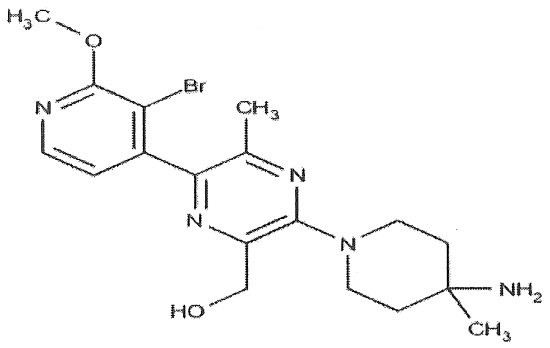
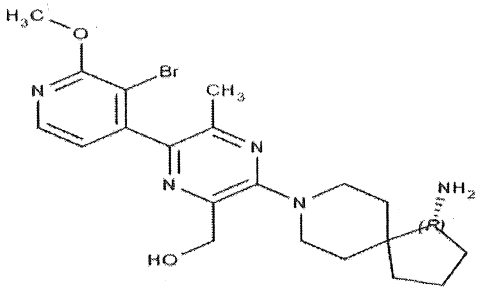
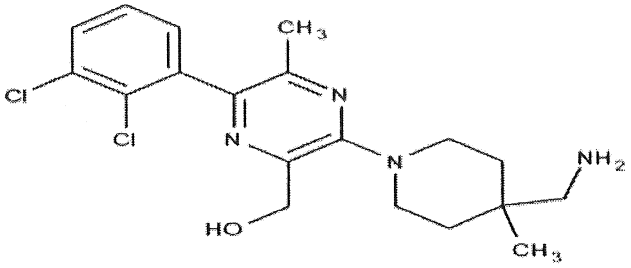
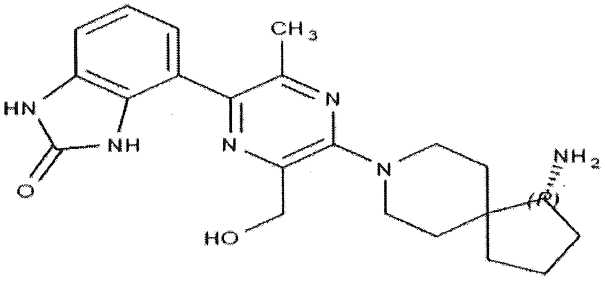
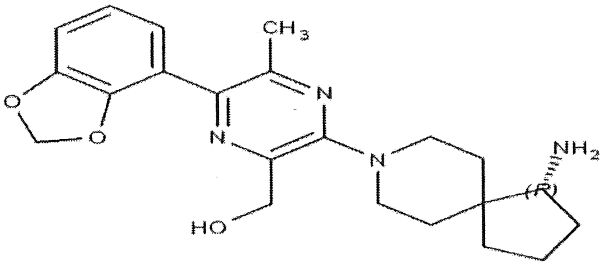
VÍ DỤ 97		469,1
VÍ DỤ 98		397,4
VÍ DỤ 99		397,3
VÍ DỤ 100		437,1

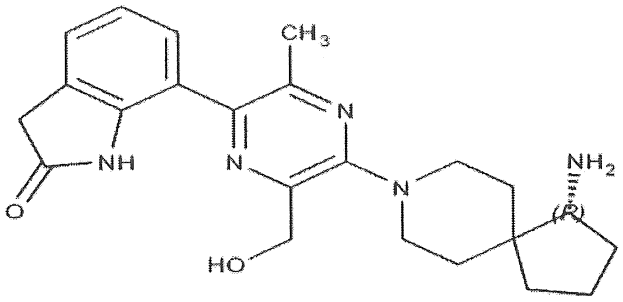
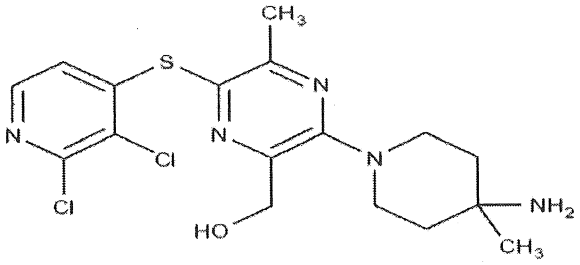
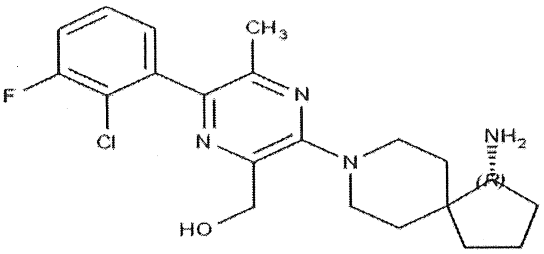
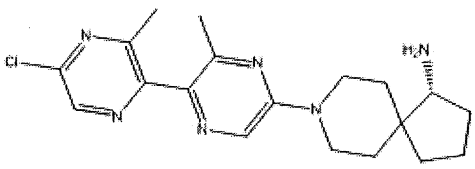
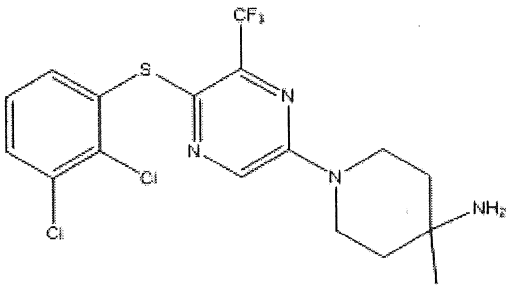
VÍ DỤ 101		455,4
VÍ DỤ 102		406,3
VÍ DỤ 103		446,4
VÍ DỤ 104		408,5
VÍ DỤ 105		437,1

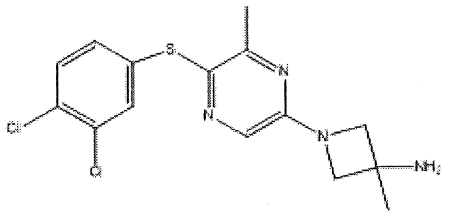
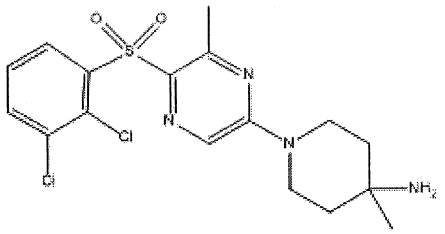
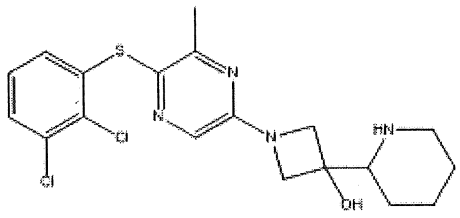
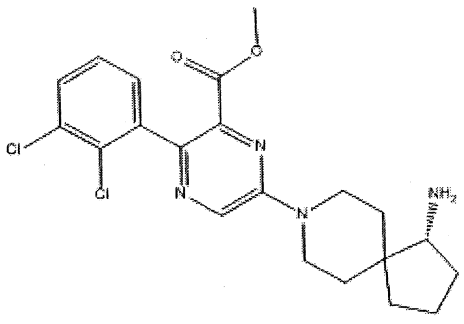
VÍ DỤ 106		384,2
VÍ DỤ 107		392,2
VÍ DỤ 108		384,2
VÍ DỤ 109		435,4
VÍ DỤ 110		392,3

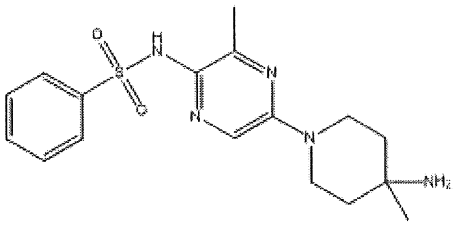
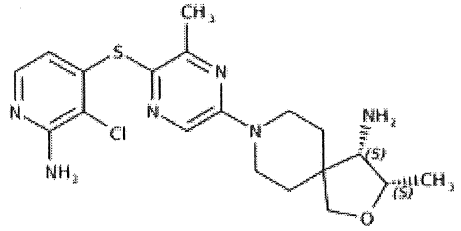
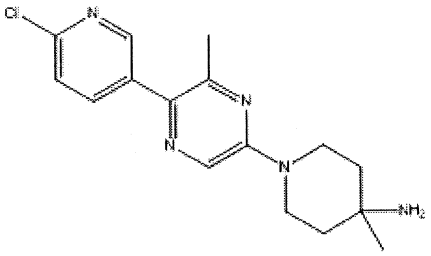
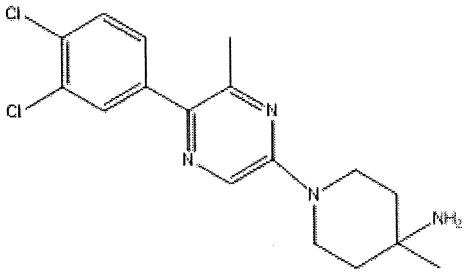
VÍ DỤ 111		408,4
VÍ DỤ 112		382,3
VÍ DỤ 113		489,4
VÍ DỤ 114		351,4

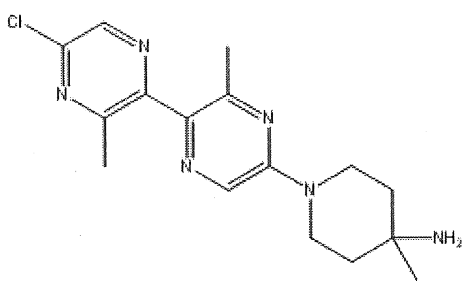
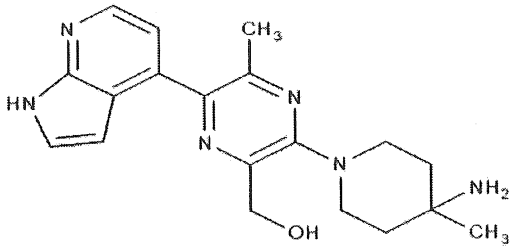
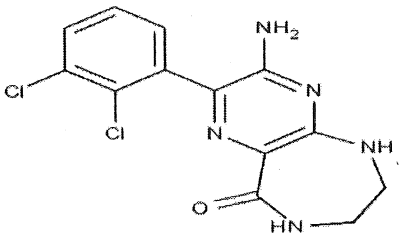
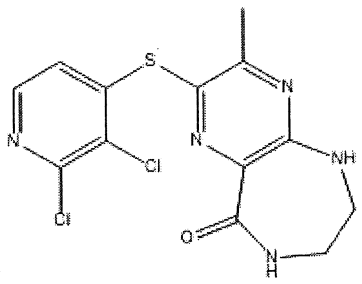
VÍ DỤ 115		351,2
VÍ DỤ 116		396,4
VÍ DỤ 117		352,1
VÍ DỤ 118		352,1

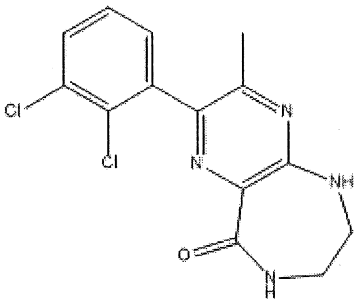
VÍ DỤ 119		422,1
VÍ DỤ 120		462,6
VÍ DỤ 121		397,2
VÍ DỤ 122		409,5
VÍ DỤ 123		397,5

VÍ DỤ 124		408,4
VÍ DỤ 125		414,2
VÍ DỤ 126		405,4
VÍ DỤ 127		333,1
VÍ DỤ 128		437,2

VÍ DỤ 129		355,6
VÍ DỤ 130		415,1
VÍ DỤ 131		425,4
VÍ DỤ 132		435,2

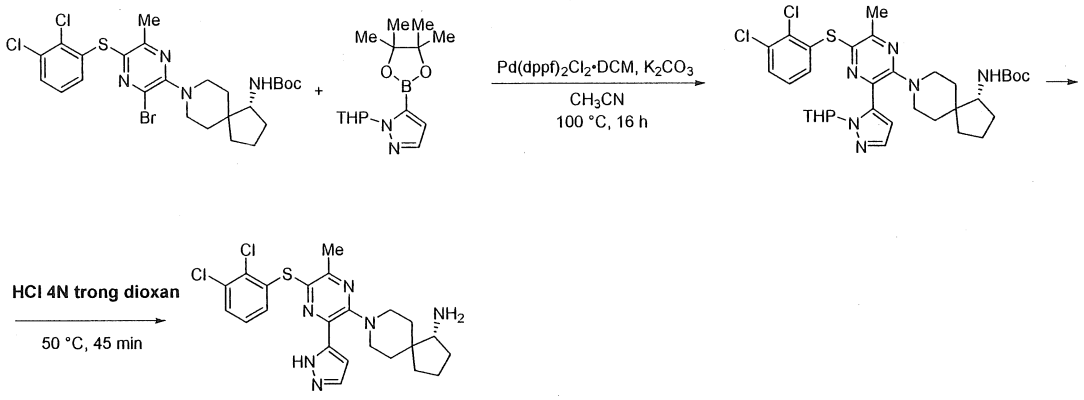
VÍ DỤ 133		362,1
VÍ DỤ 134		421,1
VÍ DỤ 135		318,5
VÍ DỤ 136		351,4

VÍ DỤ 137		333,5
VÍ DỤ 138		353,5
VÍ DỤ 139		324,1
VÍ DỤ 140		356,0

VÍ DỤ 141		322,9

Tổng hợp Ví dụ 113 và từ 139-141

Ví dụ 113 – Tổng hợp *(R)*-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat.

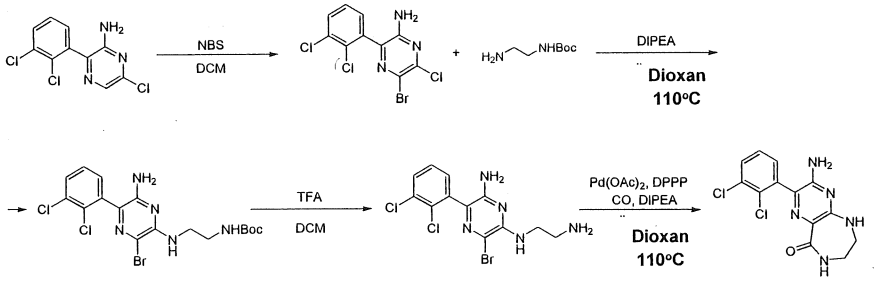
Cho vào lọ (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (55 mg, 0,0913 mmol) (được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 43), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (51 mg, 0,183 mmol), Pd(dppf)Cl_2•DCM (14,9 mg, 0,0183 mmol, 0,2 đương lượng), kali cacbonat (50,4 mg, 0,365 mmol) và CH_3CN (912 µL). Hỗ nhão thu được này được khử khí và gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Lọc và cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột thu được 18 mg (29%) *tert*-butyl((1*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1-(tetrahydro-

2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{33}H_{42}Cl_2N_6O_3S$: 673,2; phát hiện 673,7.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin.

Cho HCl trong dioxan (4N, 3 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((1*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (18 mg, 0,0267 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 1,5 giờ ở 50°C và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký HPLC điều chế thu được (*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-(1H-pyrazol-5-yl)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin, (7,3 mg, 56%) là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 3,00 – 2,78 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,78 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 2H), 1,28 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 13,0 Hz, 1H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{26}Cl_2N_6S$: 489,1; phát hiện 489,4.

Ví dụ 139 – Tổng hợp hợp chất 3-amino-2-(2,3-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on



Bước 1. Tổng hợp 5-bromo-6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin

Cho NBS (7,7 g, 43,7 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin (6 g, 21,8 mmol, 1 đương lượng)

trong DCM (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ ngay sau khi TLC (Ete dầu mỏ: Etyl axetat=1/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và chuyển phần dư còn lại này qua cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 5/1 đến 1/1) thu được hợp chất thô 5-bromo-6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin (9.00 g, hợp chất) là chất rắn màu nâu mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (m, 1 H) 7,40-7,33 (m, 2H) 4,83 (br, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl (2-((6-amino-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat

Cho hợp chất *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat (1,3 g, 8,4 mmol, 1,3 mL, 3 đương lượng) và DIPEA (1,4 g, 11,3 mmol, 1,9 mL, 4 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất thô 5-bromo-6-chloro-3-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-amin (1 g, 2,8 mmol) trong dioxan (5.00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 110°C trong 4 giờ, ngay sau khi LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat, 5: 1) thu được *tert*-butyl (2-((6-amino-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat (600 mg, 1,26 mmol, hiệu suất 44%) là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, J = 7,60 Hz, 1 H) 7,25-7,19 (m, 2H) 4,83 (br, 2 H) 3,46-3,57(m, 2H) 3,46-3,34(m, 2H) 1,39*(S*, 9H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{20}BrCl_2N_5O_2$: 476.0; phát hiện 476.0.

Bước 3. Tổng hợp N^2-(2-aminoetyl)-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2,6-diamin

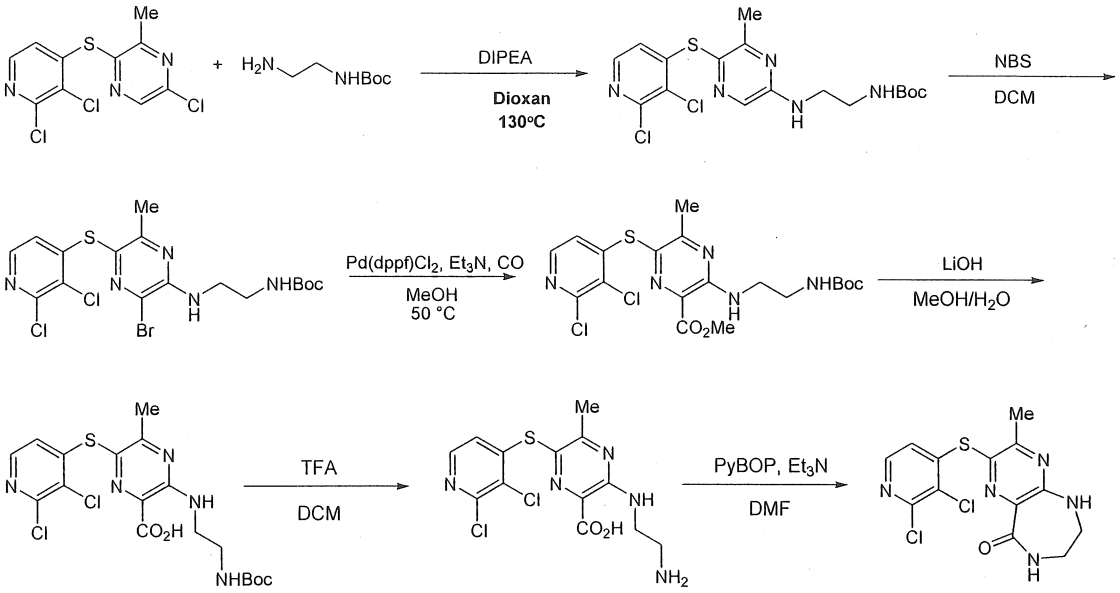
Cho TFA (3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl (2-((6-amino-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat (600 mg, 1,2 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 2 giờ, ngay sau khi TLC (Ete dầu mỏ: Etyl axetat=1/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này, bổ sung MeOH (5 mL) vào phần dư này, và điều chỉnh pH đến 7 bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa(20 mL).

Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x5 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (2 lần x 5 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc thu được N^2-(2-aminoetyl)-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2,6-diamin (200 mg, 0.530 mmol, hiệu suất 42%) là chất rắn màu nâu mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Bước 4. Tổng hợp 3-amino-2-(2,3-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on

Cho DIPEA (685 mg, 5,30 mmol, 926 µL, 10 đương lượng), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (218 mg, 0,530 mmol, 1 đương lượng), và $Pd(OAc)_2$ (59,5 mg, 0,265 mmol, 0,5 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất N^2-(2-aminoetyl)-3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)pyrazin-2,6-diamin (200 mg, 0,530 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C dưới môi trường khí CO ở 2MPa trong 5 giờ, ngay sau khi phân tích LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất 3-amino-2-(2,3-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on (2,3 mg, 0,007 mmol, hiệu suất 1,3%) là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 7,50 Hz, 1 H) 7,38 - 7,30 (m, 2 H) 4,78 (br s, 1 H) 4,34 (br s, 1 H) 4,12 (t, J = 7,94 Hz, 2 H) 3,62 (t, J = 8,05 Hz, 2 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{13}H_{12}Cl_2N_5O$: 324.0; phát hiện 324,1.

Ví dụ 140 – Tổng hợp 2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (2-((5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat

Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-chloro-2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metylpyrazin (1,5 g, 4,9 mmol, 1 đương lượng) và *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat (4,7 g, 29,3 mmol, 4,6 mL, 6 đương lượng) trong DIPEA (6,0 mL, 33,6 mmol, 7 đương lượng) và dioxan (6,0 mL) đến 130 °C trong 8 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc= 1/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được phần dư còn lại mà được tinh chế bằng cột silicagel (DCM/MeOH, 30:1) thu được *tert*-butyl (2-((5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl) carbamat (1,6g, hiệu suất 76%) là dầu màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl (2-((3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat

Cho NBS (1,3 g, 7,4 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl (2-((5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat (1,6 g, 3,7 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (20.0 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ ngay sau khi TLC (ete dầu mỏ/EtOAc= 2/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này thu được phần dư còn lại, phần dư này được tinh chế bằng cột

silicagel (Ete dầu mỏ/EtOAc= 8/1) thu được *tert*-butyl (2-((3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat (1,6 g, 3,1 mmol, hiệu suất 84%) là chất rắn màu vàng.

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

Bước 3. Tổng hợp metyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho $Pd(dppf)Cl_2$ (109 mg, 0,147 mmol, 0,05 đương lượng), trietylamin (894 mg, 8,8 mmol, 1,2 mL, 2,9 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl (2-((3-bromo-5-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)amino)etyl)carbamat (1,5 g, 3,0 mmol, 1 đương lượng) trong THF (5,0 mL) và MeOH (5,0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C dưới môi trường khí CO (áp suất 50 psi) trong 15 giờ, ngay sau khi TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc= 2/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được phần dư còn lại, phần dư này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Ete dầu mỏ: Etyl axetat=5:1) thu được metyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (700 mg, 1,4 mmol, hiệu suất 48%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp axit 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylic

Cho $LiOH•H_2O$ (180 mg, 4,3 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất metyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (700 mg, 1,4 mmol) trong MeOH (10.0 mL) và nước (2.0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, ngay sau khi phân tích LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Điều chỉnh pH của hỗn hợp này bằng HCl 1N đến khoảng 4 và chiết bằng EtOAc (3 lần x 10 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (1 lần x 10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc thu được axit 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-

5-metylpyrazin-2-carboxylic (500 mg, 1,1 mmol, hiệu suất 74%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M-56 + H] được tính toán cho $C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_4S$: 418.0; phát hiện 417,9 (M-56 + H).

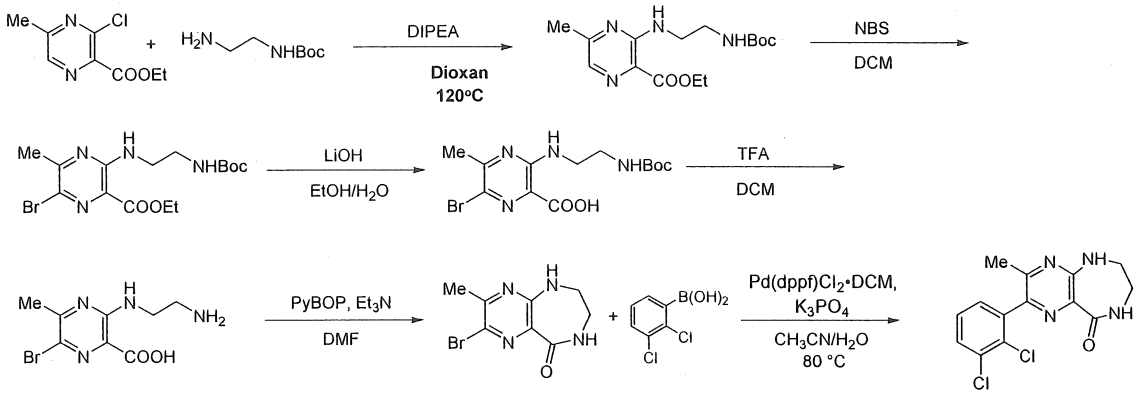
Bước 5. Tổng hợp 3-((2-aminoetyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylic acid

Khuấy hỗn hợp chứa hợp chất axit 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (500 mg, 1.1 mmol, 1 đương lượng) trong TFA (1.0 mL) và DCM (2.0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, ngay sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được axit 3-((2-aminoetyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (500 mg, 1.0 mmol, hiệu suất 98%, muối TFA) là chất rắn màu vàng.

Bước 6. Tổng hợp 2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on

Cho trimetylamin (62,2 mg, 0,614 mmol, 85 µL, 6 đương lượng) và PYBOP (107 mg, 0,205 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất axit 3-((2-aminoetyl)amino)-6-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (50 mg, 0,102 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (5.0 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, ngay khi phân tích LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Rót hỗn hợp này vào trong nước (5 mL), và chiết sản phẩm này bằng EtOAc (3 lần x 5 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước (1 lần x 5 mL), nước muối (1 lần x 5 mL), làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 2-((2,3-dichloropyridin-4-yl)thio)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on (1,7 mg, 0,0042 mmol, hiệu suất 4,1%, HCOOH) là muối format của nó. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 5,59-3,50 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{13}H_{12}Cl_2N_5OS$: 356,01; phát hiện 356.0.

Ví dụ 141 – Tổng hợp 2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on



Bước 1. Tổng hợp etyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho *tert*-butyl (2-aminoetyl)carbamat (5,99 g, 37,38 mmol, 5,87 mL, 2,50 đương lượng) and DIPEA (5,80 g, 44,85 mmol, 7,83 mL, 3,00 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (3,00 g, 14,95 mmol, 1.00 đương lượng) trong dioxan (30.00 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này ở 120 °C trong 1,5 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc= 3/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng cột silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc= 6/1) to give etyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (2,20 g, 45%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 5,14(s, 1 H), 4,40-4,45(m, 2 H), 3,63-3,67 (m, 2 H), 3,37-3,39 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,41 (s, 12 H). LC-CMS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{15}H_{25}N_4O_4$: 325,1; phát hiện 325,1.

Bước 2. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho NBS (822 mg, 4,62 mmol, 1,50 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,00 g, 3,08 mmol, 1,00 đương lượng) trong DCM (10,00 mL) ở

20°C, khuấy hỗn hợp này ở 35°C trong 1 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc= 3/1, R_f =0.7) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần dư còn lại này bằng cột silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc= 10/1) thu được etyl 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,10 g, hiệu suất 88%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,39-4,44 (m, 2 H), 3,62-3,63 (s, 1 H), 3,37-3,38 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,42 (s, 12 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{15}H_{24}BrN_4O_4$: 403,1; phát hiện 403,1.

Bước 3. Tổng hợp axit 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylic

Cho $LiOH·H_2O$ (187 mg, 4,47 mmol, 3,00 đương lượng) và H_2O (1,50 mL) vào dung dịch chứa etyl 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (600 mg, 1,49 mmol, 1.00 đương lượng) trong etanol (5.00 mL) ở 10°C. Khuấy hỗn hợp này ở 35°C trong 1 giờ. TLC (Ete dầu mỏ/EtOAc= 3/1) thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Điều chỉnh pH của hỗn hợp này bằng HCl 2M đến khoảng 4 và chiết bằng EtOAc (3 lần x 15 mL). Rửa phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (15 mL), làm khô qua Na_2SO_4, và cô đặc thu được axit 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (400 mg, 71%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4. Tổng hợp axit 3-((2-aminoetyl)amino)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylic

Khuấy dung dịch chứa axit 6-bromo-3-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-5-metylpyrazin-2-carboxylic (300 mg, 0,799 mmol, 1.00 đương lượng) trong TFA (3.00 mL) và DCM (3.00 mL) ở 20°C trong 2 giờ. HPLC thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này thu được axit 3-((2-aminoetyl)amino)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylic (300 mg, 0.770 mmol, 96%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3,80-3,82 (m, 2 H), 3,18-3,21 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 2-bromo-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on

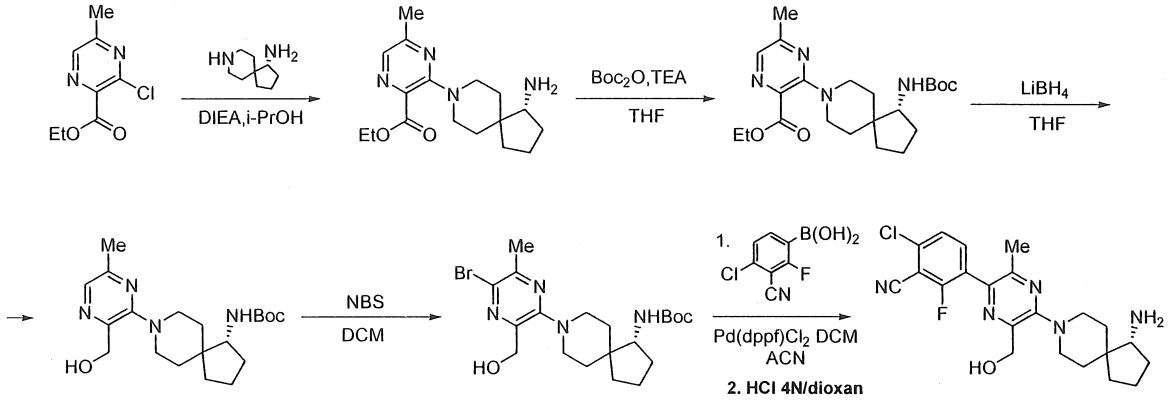
Cho trietylamin (3,68 g, 36,35 mmol, 5,04 mL, 5,00 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 3-((2-aminoetyl)amino)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylic (2,00 g, 7,27 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (200 mL) sau đó bổ sung PYBOP (7,57 g, 14,54 mmol, 2,00 đương lượng) tiếp vào hỗn hợp này ở 15°C, khuấy hỗn hợp này ở 35°C trong 6 giờ. LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế phần dư còn lại này bằng cột silicagel (DCM:MeOH=40:1) thu được 2-bromo-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on (450 mg, 1,75 mmol, 24%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_8H_{10}BrN_4O$: 257.0; phát hiện 257.0.

Bước 6. Tổng hợp 2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on

Cho 2,3-dichloroaxit phenylboronic (167 mg, 0,875 mmol, 1,50 đương lượng), Pd(dppf)Cl_2,DCM (47,65 mg, 0,058 mmol, 0,10 đương lượng) và K_3PO_4 (371 mg, 1,75 mmol, 3,00 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-bromo-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on (150 mg, 0,583 mmol, 1.00 đương lượng) trong axetonitril (4.00 mL) và nước (1.00 mL) dưới khí N_2. Gia nhiệt hỗn hợp này bằng vi sóng đến 80°C trong 1,5 giờ, ngay sau khi phân tích LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 lần x 10 mL), rửa phần hữu cơ bằng nước muối (1 lần x 10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, và cô đặc thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được 2-(2,3-dichlorophenyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrazino[2,3-e][1,4]diazepin-9-on(63 mg, 0.195 mmol, hiệu suất 33%) là dịch mẹ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,59 (m, 1 H), 7,39-7,38 (m, 1 H), 3,60-3,55 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{14}H_{13}Cl_2N_4O$: 323,04; phát hiện 323.0.

Ví dụ từ 142-309

Ví dụ 142 – Tổng hợp 3-{5-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}-6-chloro-2-flobenzonitril



Bước 1. Etyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho hợp chất etyl 3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (40,3 g, 200,9 mmol), và DIPEA (181,8 g, 1,4 mol, 245,0 mL) vào dung dịch chứa hợp chất muối (*R*)-8-azaspiro[4,5]decan-1-amin mono HCl (31 g, 200,9 mmol) trong i-PrOH (300 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 85°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, cô đặc hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất etyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (64 g, hợp chất thô) là dầu màu vàng. Sản phẩm thu được này được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 2. Etyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho Boc_2O (87,74 g, 401,99 mmol, 92,35 mL) và TEA (20,3 g, 201,0 mmol, 27,9 mL) vào dung dịch chứa hợp chất etyl (*R*)-3-(1-amino-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (64 g, 201,0 mmol) trong THF (300 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được etyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-

carboxylat (66 g, chất thô) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 - 7,69 (m, 1 H) 4,40 (q, *J* =7,20 Hz, 3 H) 3,87 - 3,66 (m, 4 H) 3,18 - 3,04 (m, 2 H) 2,67 - 2,58 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 2,12 – 1,98 (m, 2 H) 1,81 - 1,58 (m, 6 H) 1,51 (s, 9 H) 1,40 - 1,36 (m, 3 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{35}N_4O_4$: 419,26; phát hiện 419,4.

Bước 3. *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho $LiBH_4$ (2M, 114,6 mL) vào dung dịch chứa etyl (*R*)-3-(1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (48 g, 114,6 mmol) trong THF (500 mL) ở 0°C, khuấy hỗn hợp thu được ở 40°C trong 2 giờ, và bổ sung 30 mL nước và 100 mL MeOH vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (25,8 g, 68,5 mmol, hiệu suất 59,7%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 – 7,79 (m, 1 H) 4,65 - 4,60 (m, 2 H) 4,46 - 4,39 (m, 1 H) 4,10 (q, *J* =7,06 Hz, 1 H) 3,80 - 3,69 (m, 1 H) 3,46 (s, 1 H) 3,40 - 3,30 (m, 2 H) 3,01 – 2,87 (m, 2 H) 2,66 - 2,52 (m, 1 H) 2,46 - 2,29 (m, 3 H) 2,10 – 1,99 (m, 2 H) 1,86 - 1,61 (m, 7 H) 1,44 - 1,42 (m, 9 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{33}N_4O_3$: 377,25; phát hiện 377,1.

Bước 4. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho NBS (5,11 g, 28,69 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*R*)-(8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)carbamat (9 g, 23,9 mmol) trong DCM (120 mL) ở 0°C trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi hoàn thành, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, dừng bằng Na_2SO_3 bão hòa (50 mL), chiết bằng EtOAc (100 mL x 2 lần), và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký silicagel thu được (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-

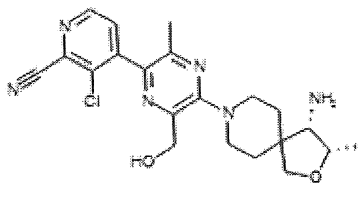
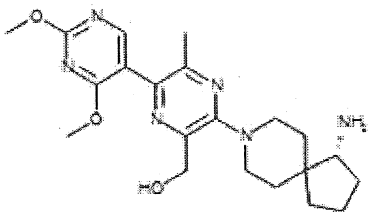
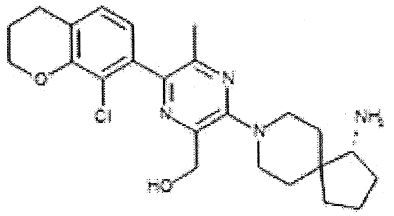
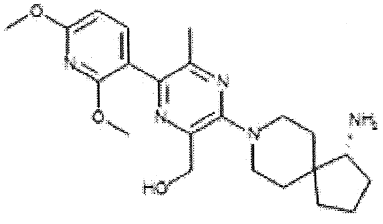
1-yl)carbamat (6,8 g, 62,9%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,62 (s, 2 H) 4,40 (br d, *J* =8,82 Hz, 1 H) 3,76 (br d, *J* =8,38 Hz, 1 H) 3,59 (br s, 1 H) 3,36 (br t, *J* =12,46 Hz, 2 H) 3,07 – 2,87 (m, 2 H) 2,59 - 2,44 (m, 3 H) 2,14 – 1,98 (m, 1 H) 1,82 (td, *J* =12,57, 3,97 Hz, 1 H) 1,77 - 1,56 (m, 5 H) 1,45 (s, 9 H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{32}BrN_4O_3$: 455,16; phát hiện 455,1.

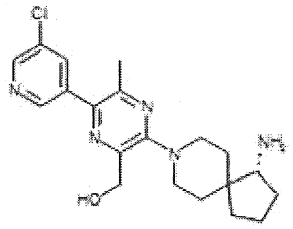
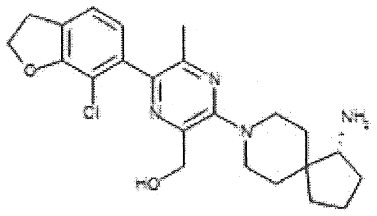
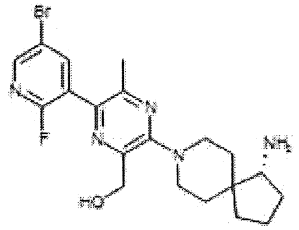
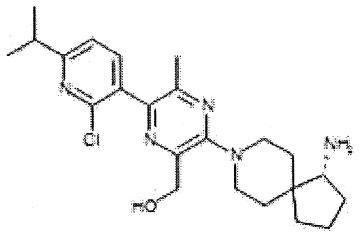
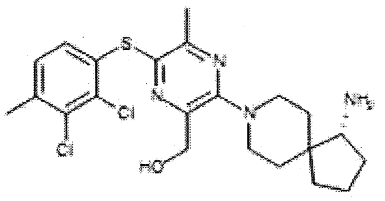
Bước 5. Tổng hợp (*R*)-3-(5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)-6-chloro-2-flobenzonitril

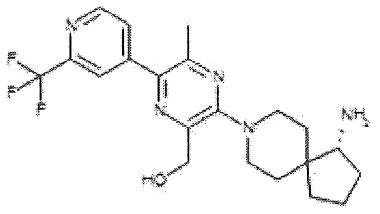
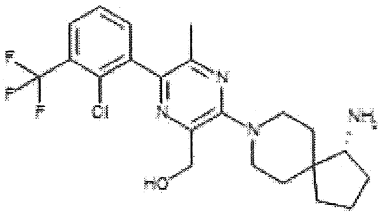
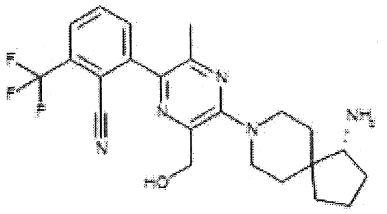
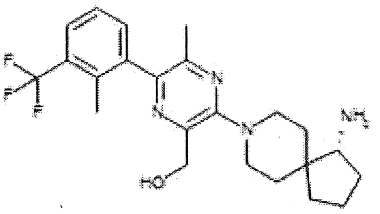
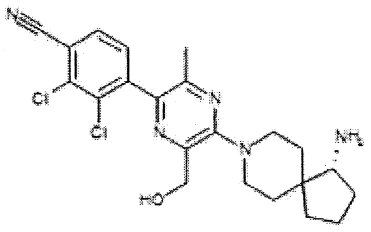
Khử khí hỗn hợp chứa axit (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (11 mg, 0,22 mmol), (4-chloro-3-xyano-2-flophenyl) boronic (53 mg, 0.26mmol), và kali cacbonat (121 mg, 0.88 mmol) trong axetonitril (5 mL) và bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (18 mg, 0,021 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ trong bình được hàn kín, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Hòa tan phần dư còn lại này trong 5mL HCl/Dioxan 4N, gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (*R*)-3-(5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)-6-chloro-2-flobenzo nitril (12 mg, hiệu suất 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,79 (dd, *J* = 29,1, 13,5 Hz, 2H), 3,16 (ddd, *J* = 14,2, 12,0, 3,7 Hz, 3H),2,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 1,97 – 1,74 (m, 6H), 1,68 (dt, *J* = 15,1, 7,9 Hz, 1H), 1,54 (dd, *J* = 24,1, 13,0 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{25}ClFN_5O$: 430,9; phát hiện 430,4.

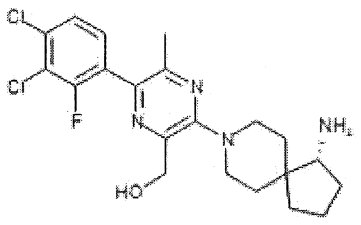
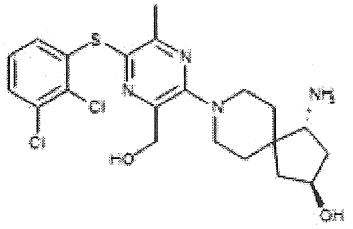
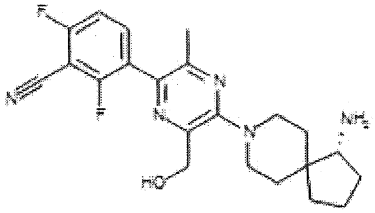
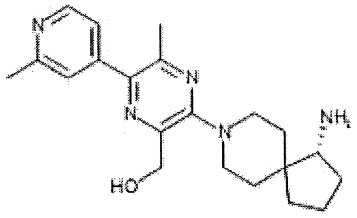
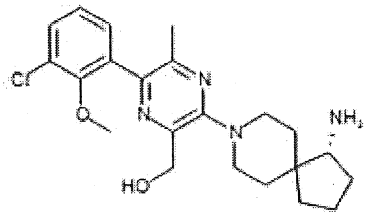
Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 43 và 142.

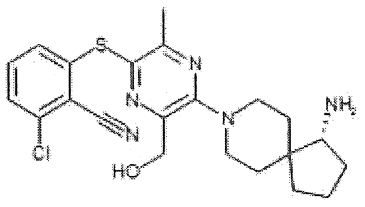
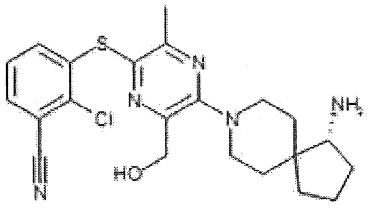
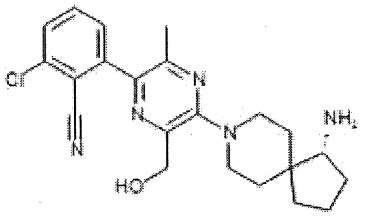
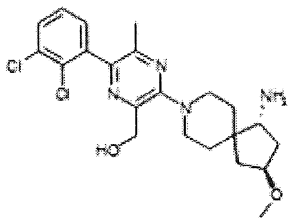
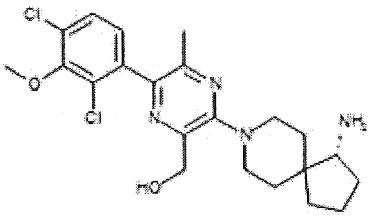
Bảng 2: Ví dụ từ 143-190

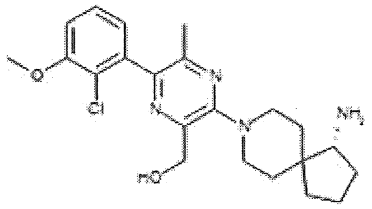
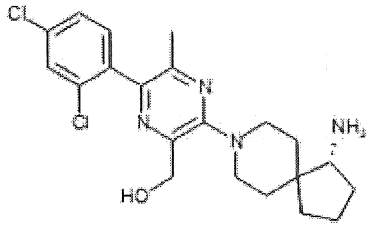
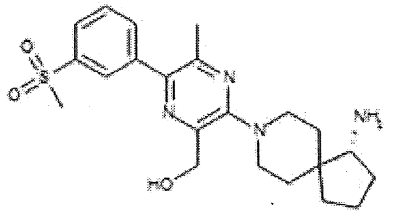
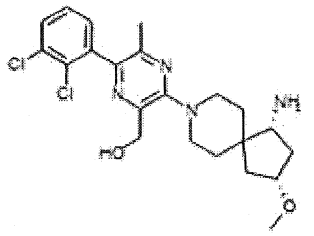
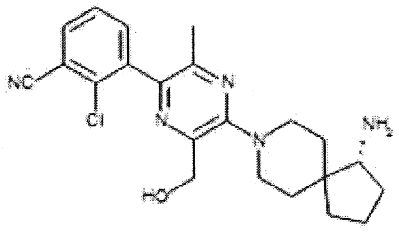
Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 143		429,17
VÍ DỤ 144		415,24
VÍ DỤ 145		484,1
VÍ DỤ 146		414,24

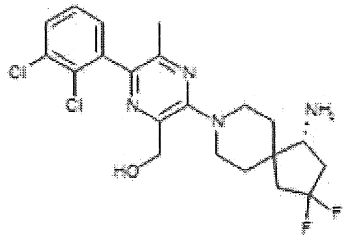
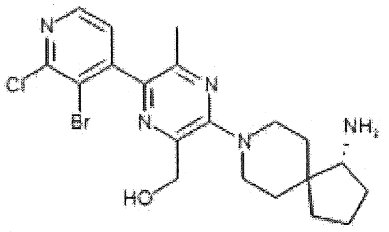
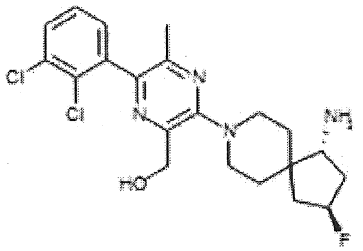
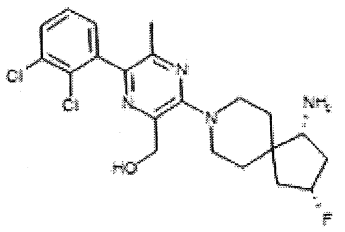
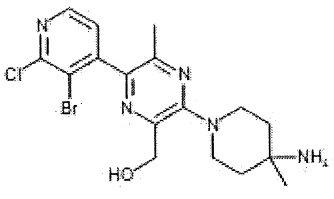
VÍ DỤ 147		388,18
VÍ DỤ 148		429,2
VÍ DỤ 149		450,12
VÍ DỤ 150		430,23
VÍ DỤ 151		467,14

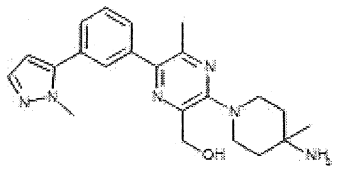
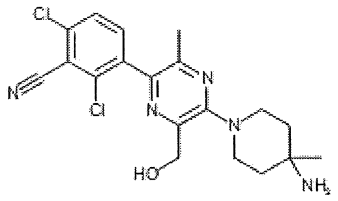
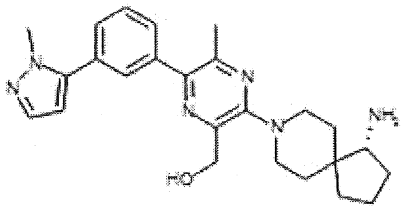
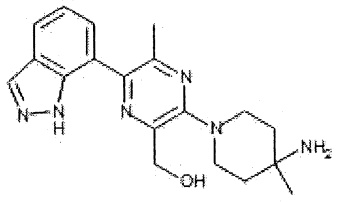
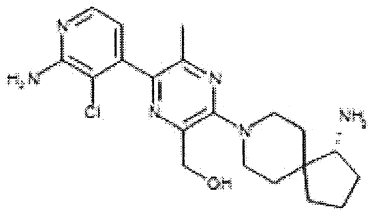
VÍ DỤ 152		422,21
VÍ DỤ 153		455,17
VÍ DỤ 154		446,21
VÍ DỤ 155		435,23
VÍ DỤ 156		446,15

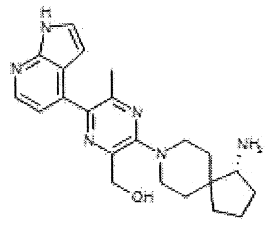
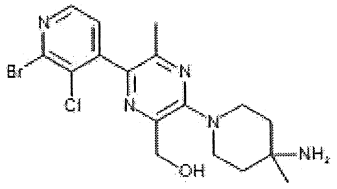
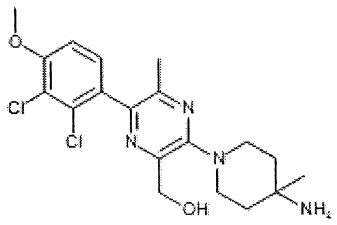
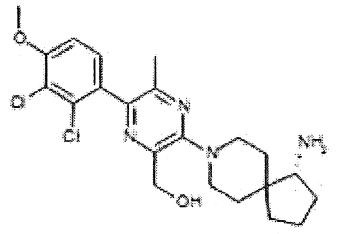
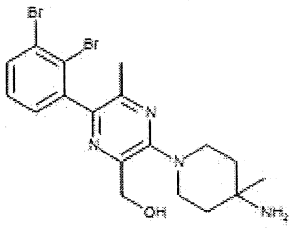
VÍ DỤ 157		439,28
VÍ DỤ 158		469,12
VÍ DỤ 159		414,2
VÍ DỤ 160		368,24
VÍ DỤ 161		417,2

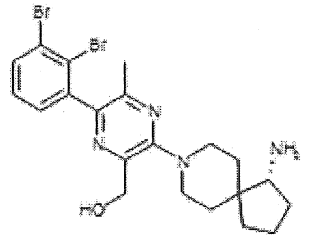
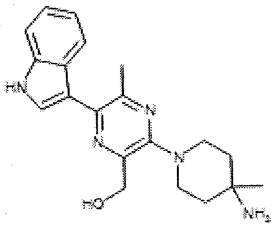
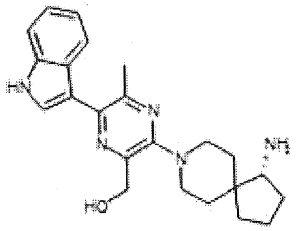
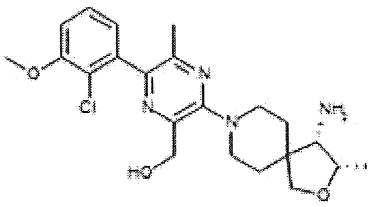
VÍ DỤ 162		444,15
VÍ DỤ 163		444,15
VÍ DỤ 164		412,18
VÍ DỤ 165		451,2
VÍ DỤ 166		451,16

VÍ DỤ 167		417,2
VÍ DỤ 168		421,15
VÍ DỤ 169		431,2
VÍ DỤ 170		451,16
VÍ DỤ 171		412,18

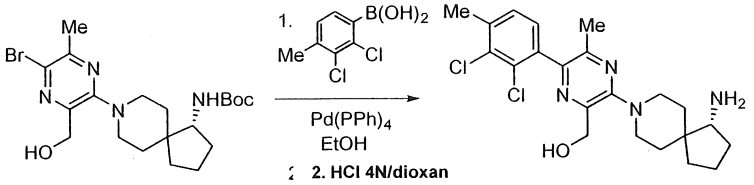
VÍ DỤ 172		457,13
VÍ DỤ 173		466,09
VÍ DỤ 174		439,14
VÍ DỤ 175		439,14
VÍ DỤ 176		426,06

VÍ DỤ 177		393,23
VÍ DỤ 178		406,11
VÍ DỤ 179		433,26
VÍ DỤ 180		353,1
VÍ DỤ 181		403,19

VÍ DỤ 182		394,23
VÍ DỤ 183		426,06
VÍ DỤ 184		411,13
VÍ DỤ 185		451,16
VÍ DỤ 186		469,02

VÍ DỤ 187		509,05
VÍ DỤ 188		351,454
VÍ DỤ 189		392,24
VÍ DỤ 190		433,3

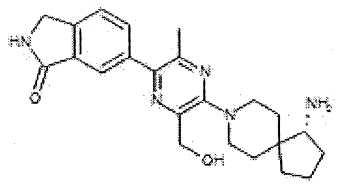
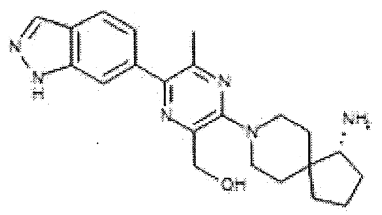
Ví dụ 191 – Tổng hợp {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichloro-4-metylphenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

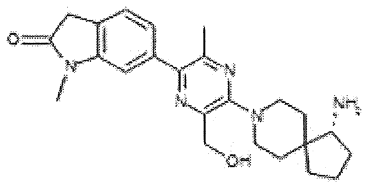
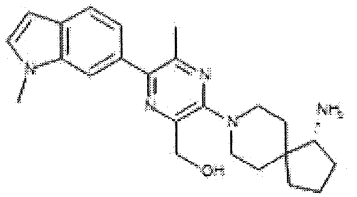
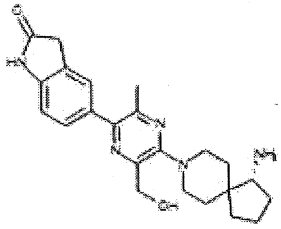
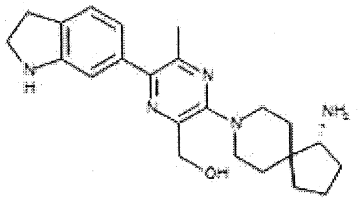
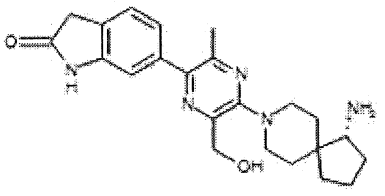
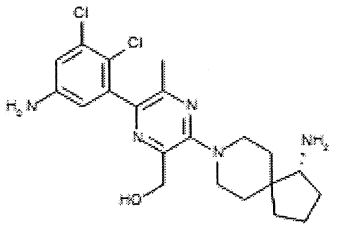


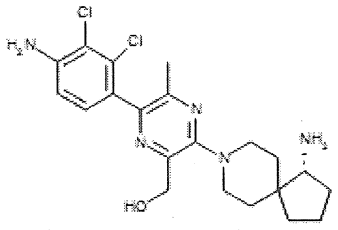
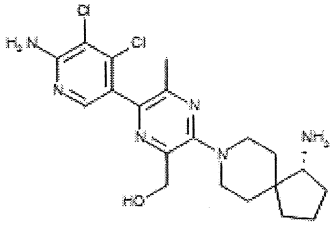
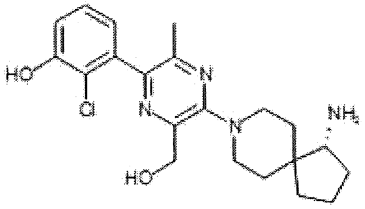
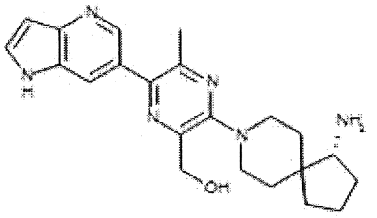
Khử khí hỗn hợp chứa (*R*)-*tert*-butyl(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (50 mg, 0,11 mmol), axit (2,3-dichloro-4-metylphenyl)boronic (34 mg, 0,16 mmol), và kali cacbonat (45 mg, 0,33 mmol) trong etanol (2 mL) và bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (6,3 mg, 0,005 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 4 giờ trong bình được hàn kín, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Hòa tan phần dư còn lại này trong 5 mL HCl 4N /dioxan, gia nhiệt đến 40°C trong 1 giờ, và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế bằng HPLC điều chế thu được {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichloro-4-metylphenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol (12 mg, hiệu suất 24,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,40 (dt, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 26,3, 13,3 Hz, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 3H), 2,52 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,89 (dt, J = 12,2, 3,9 Hz, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,68 (dt, J = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 1,54 (dd, J = 24,1, 13,0 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O$: 435,1; phát hiện 435,4.

Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 191.

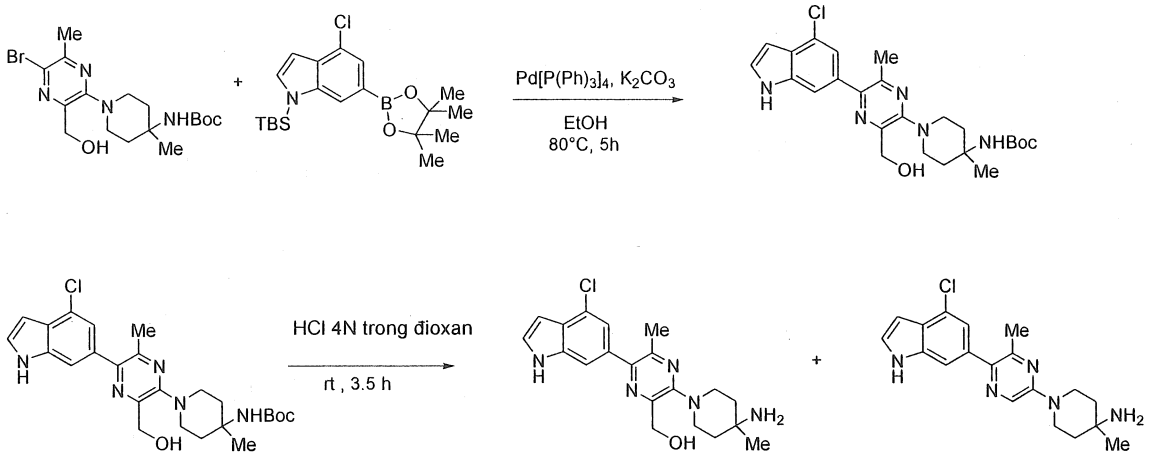
Bảng 3: Ví dụ từ 192-203

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 192		408,2
VÍ DỤ 193		393,3

VÍ DỤ 194		422,3
VÍ DỤ 195		406,2
VÍ DỤ 196		408,1
VÍ DỤ 197		394,4
VÍ DỤ 198		408,1
VÍ DỤ 199		436,1

VÍ DỤ 200		436,3
VÍ DỤ 201		437,1
VÍ DỤ 202		437,4
VÍ DỤ 203		393,1

Ví dụ 204 và 205 – Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol và 1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Cho vào lọ *tert*-butyl (1-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (50 mg, 0,120 mmol, 1 đương lượng), 1-(*tert*-butyldimetylsilyl)-4-chloro-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol (71 mg, 0,180 mmol, 1,5 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (7 mg, 0,00602 mmol, 0,05 đương lượng), kali cacbonat (50 mg, 0,361 mmol, 3 đương lượng), và thanh khuấy. Bổ sung etanol đã được khử khí (800 µL), đậy nắp lọ, và tạo chân không khoảng không gian trống trong lọ và điền đầy bằng nitơ ba lần. Đặt lọ này vào trong bể dầu 80°C trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua miếng thấm Celite và cô đặc dịch lọc này. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột thu được 50 mg (86%) *tert*-butyl(1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{32}ClN_5O_3$: 486,2; phát hiện 486,2.

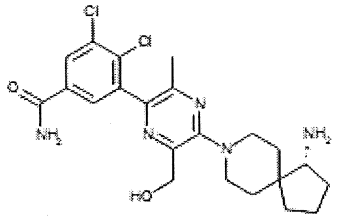
Bước 2. Tổng hợp (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol và 1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin.

Cho HCl trong dioxan (4 N, 3 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl(1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-

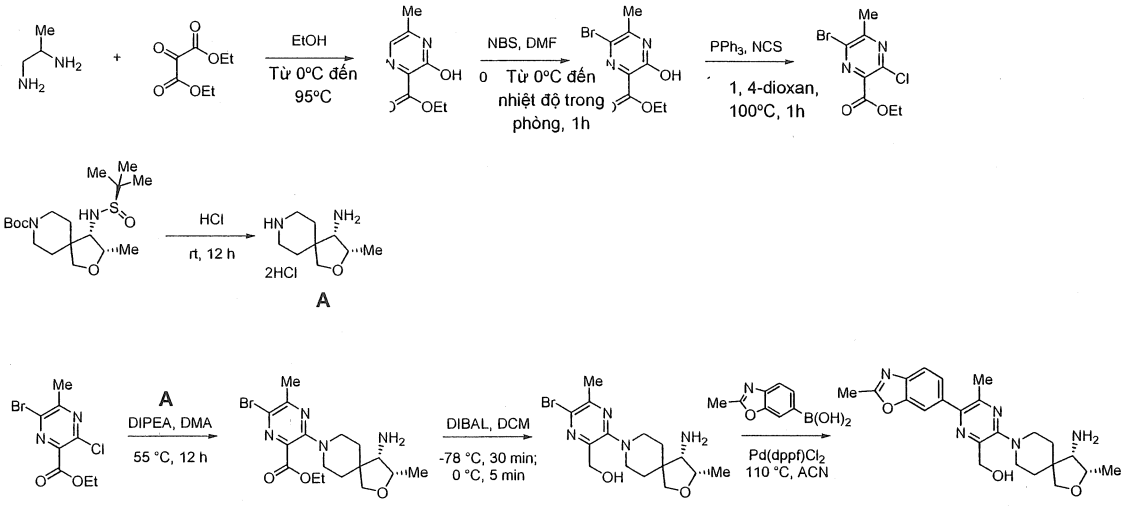
4-yl)carbamat (50 mg, 0,103 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (1 mL). Khuấy dung dịch thu được trong 3,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Tinh chế hỗn hợp thu được bằng HPLC điều chế thu được hai sản phẩm. Hợp chất 1: (3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,93 (m 4H), 1,45 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}ClN_5O$: 386,2; phát hiện 386,3. Hợp chất 2: 1-(5-(4-chloro-1H-indol-6-yl)-6-metylpyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,49 (3, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,41 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{22}ClN_5$: 356,2; phát hiện 356,3.

Ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 204 và 206.

Bảng 4: Ví dụ 206

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 206		464,4

Ví dụ 207 – Tổng hợp {3-[(*3S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL etanol (216 mL) và propan-1,2-diamin (11,1 mL, 131 mmol, 1,01 đương lượng), và làm lạnh dung dịch không màu trong thu được đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung dietyl 2-oxomalonat (20 mL, 130 mmol, 1.0 đương lượng) vào dung dịch này theo phương thức nhỏ giọt, loại bỏ bể mát, và làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, gia nhiệt phản ứng này đến 95 °C và để khuấy trong 24 giờ. Làm mát hỗn hợp thu được này đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất thấp thu được dầu màu cam tối. Tinh chế bằng sắc ký cột và nghiền với MTBE thu được etyl 3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat (4,27 g, 23,4 mmol, 18.0%) là chất rắn màu hồng đỏ.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (br s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 2. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL etyl 3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat (3 g, 16,4 mmol, 1 đương lượng) và DMF (65,6 mL) dưới bầu khí nitơ, và làm lạnh dung dịch thu được này đến 0°C, sau đó bổ sung NBS (3,06 g, 17,2 mmol, 1,05 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng nước (150 mL) và etyl axetat (200 mL). Tách các lớp này, và sau đó rửa dung dịch hữu cơ thu được này lần lượt bằng nước (150 mL), nước muối bán bão hòa (2 lần x 150 mL), và nước muối (2 lần x

150 mL). Sau đó làm khô dung dịch hữu cơ này qua magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được etyl 6-bromo-3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat (3,77 g, 14.4 mmol, 88.0%) là chất rắn màu vàng xám. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,41 (br s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 3. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình dung tích 500mL triphenylphosphin (18.0 g, 68,7 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (228 mL). Sau đó bổ sung N-chlorosucxinimit (9,32 g, 69,8 mmol, 3,05 đương lượng) vào dung dịch này, và để khuấy hỗn hợp thu được này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl 6-bromo-3-hydroxy-5-metylpyrazin-2-carboxylat (6 g, 22,9 mmol, 1 đương lượng) trong một phần, và gia nhiệt hỗn hợp thu được này đến 100°C và khuấy trong 1 giờ. Sau đó làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung trietylamin (57 mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM và chuyển qua chốt silicagel (rửa giải bằng EtOAc-Heptan từ 5 đến 10%). Tinh chế tiếp phần chất rắn này bằng bằng sắc ký cột thu được etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (5,20 g, 18,6 mmol, 81,2%) là chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ 4,48 (q, J = 5,0, 10,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): được tính toán cho $C_8H_9BrClN_2O_2$ [M + H] m/z 278,9, phát hiện 278,9.

Bước 4. Tổng hợp muối (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin bis HCl

Cho HCl (4M trong 1,4-dioxan, 10,1 mL, 40,4 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl *(3S,4S)*-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (1520 mg, 4,05 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH khan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc phản ứng này dưới áp suất thấp và làm khô nguyên liệu thu được dưới chân không cao (~1 Torr) trong 5 giờ thu được muối (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-

amin bis HCl (kết quả định lượng giả định) mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 4,29 (qd, J = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 3,56 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,08 (tt, J = 11,9, 3,8 Hz, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Bước 5. Tổng hợp etyl 3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho DIPEA (8,85 mL, 50,9 mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (2,82 g, 10,1 mmol, 1 đương lượng) và muối (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-amin bis HCl (2,7 g, 11,2 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMA (50,4 mL). Khuấy phản ứng này và gia nhiệt ở 55°C qua đêm. Sau đó làm mát phản ứng này và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa pha hữu cơ này bằng dung dịch amoni hydroxit 10% (2 lần x 100 mL) và sau đó bằng dung dịch natri clorua bão hòa (2 lần x 50 mL). Chiết lớp nước amoni hydroxit bằng etyl axetat (2 lần x 50 mL). Các pha hữu cơ gom được được làm khô qua magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được etyl 3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylat là nguyên liệu thô mà được sử dụng không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): được tính toán cho $C_{17}H_{26}BrN_4O_3$ [M + H] m/z: 413,1, phát hiện 412,8.

Bước 6. Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

Cho nhỏ giọt DIBAL-H (1 M trong DCM, 40.0 mL, 40.0 mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất thô etyl 3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-carboxylat (4,17 g, 10.0 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (100 mL) ở -78°C. Sau đó khuấy dung dịch này ở -78°C trong 30 phút. Đặt dung dịch này vào trong bể đá và làm ấm trong 20 phút để khử hoàn toàn aldehyt trung gian, trước khi được làm lạnh lại đến -78 °C. Rót hỗn hợp thu được này vào trong dung dịch nước muối Rochelle bão hòa

(250 mL), mà đã được làm lạnh trước đó đến 0°C. Sau đó làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng and khuấy qua đêm. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng DCM (3 lần x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua magie sulfat khan, lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký pha thông thường (MeOH 0% đến 20% (theo thể tích) trong DCM) thu được (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol là chất rắn màu vàng (1,515 g, 4,07 mmol, hiệu suất 41% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 4,59 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 4,22 (qd, J = 6,4, 4,9 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,10 (ddd, J = 13,3, 10,1, 3,1 Hz, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,88 (dddd, J = 29,7, 13,9, 10,2, 3,8 Hz, 2H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): được tính toán cho được tính toán cho $C_{15}H_{24}BrN_4O_2$ [M + H] m/z: 371,11, phát hiện 371,33.

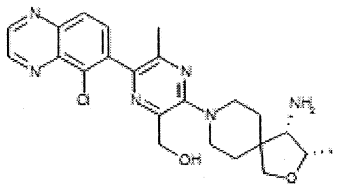
Bước 6. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrazin-2-yl}metanol

Cân trọng lượng axit (2-metylbenzo[d]oxazol-6-yl)boronic (30,7 mg, 174 μmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (21,8 mg, 26,8 μmol), kali cacbonat (73,9 mg, 536 μmol) và (3-((*3S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (50 mg, 134 μmol) vào trong 2 lọ nhỏ. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (1,34 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) trong môi trường khí N_2 và dội vào không gian trống của bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 100°C và khuấy mạnh trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite. Làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 15,8 mg (19%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7,84 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,70 (m, 2H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 3,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,70 (s, 4H),

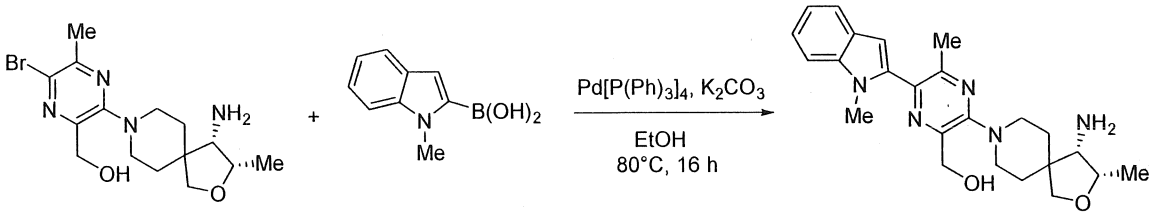
2,53 (s, 3H), 2,02 – 1,88 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{28}ClN_5O_3$: 424,24; phát hiện 424,1.

Ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 207.

Bảng 5: Ví dụ 208

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 208		455,4

Ví dụ 209 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-(1-metyl-1H-indol-2-yl)pyrazin-2-yl}metanol

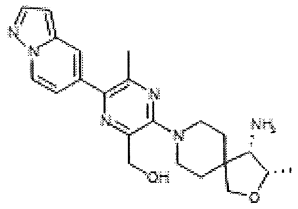
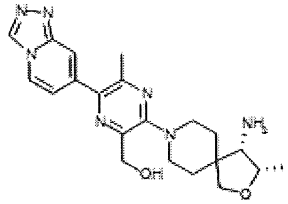
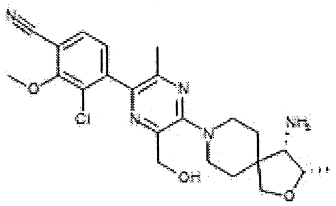
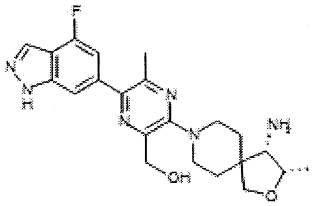


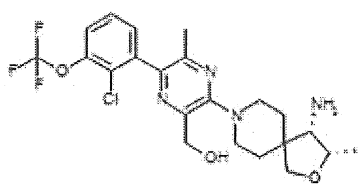
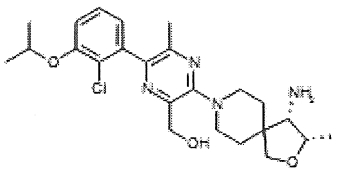
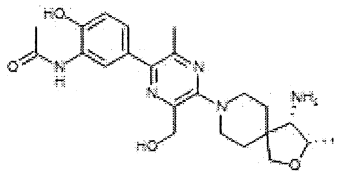
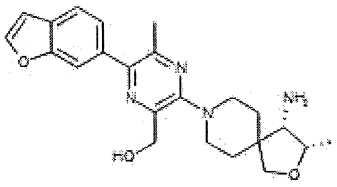
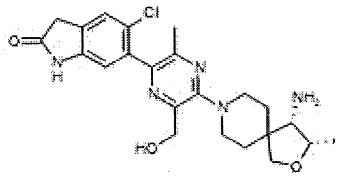
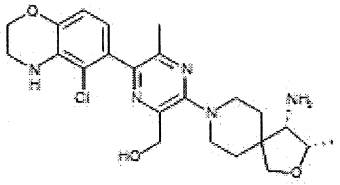
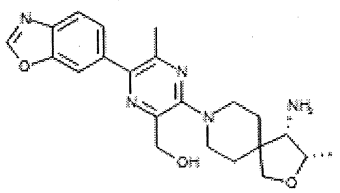
Cho vào lọ (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (96 mg, 0,259 mmol, 1 đương lượng), (1-metyl-1H-indol-2-yl)boronic acid (68 mg, 0,388 mmol, 1,5 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (60 mg, 0,0519 mmol, 0,2 đương lượng), kali cacbonat (107 mg, 0,776 mmol, 3 đương lượng), và thanh khuấy. Bổ sung etanol đã được khử khí (1,72 mL), đậy nắp lọ, và tạo chân không khoảng không gian trống trong lọ và điền đầy bằng nitơ ba lần. Đặt lọ này vào trong bể dầu 80°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này qua miếng thấm Celite và cô đặc dịch lọc này. Tinh chế sản phẩm thô này bằng HPLC điều chế thu được (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metyl-6-(1-metyl-1H-

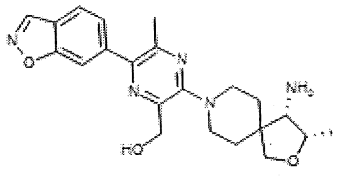
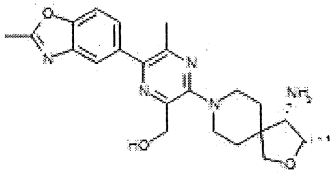
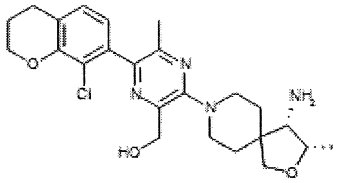
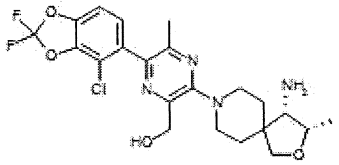
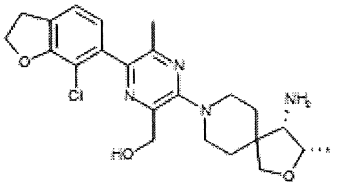
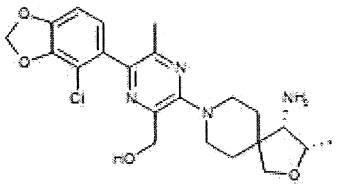
indol-2-yl)pyrazin-2-yl)metanol (26 mg, 24%) là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m 1H), 7,11 (m 1H), 6,62 (*S*,1H) 4,73 (s, 2H), 4,38 – 4,18 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 – 3,64 (m, 2H), 3,26 – 2,96 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{31}N_5O_2$: 422,3; phát hiện: 422,5.

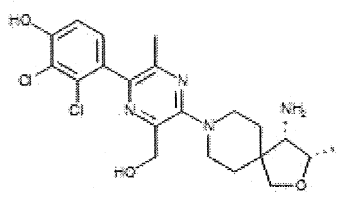
Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 209.

Bảng 6: Ví dụ từ 210-227

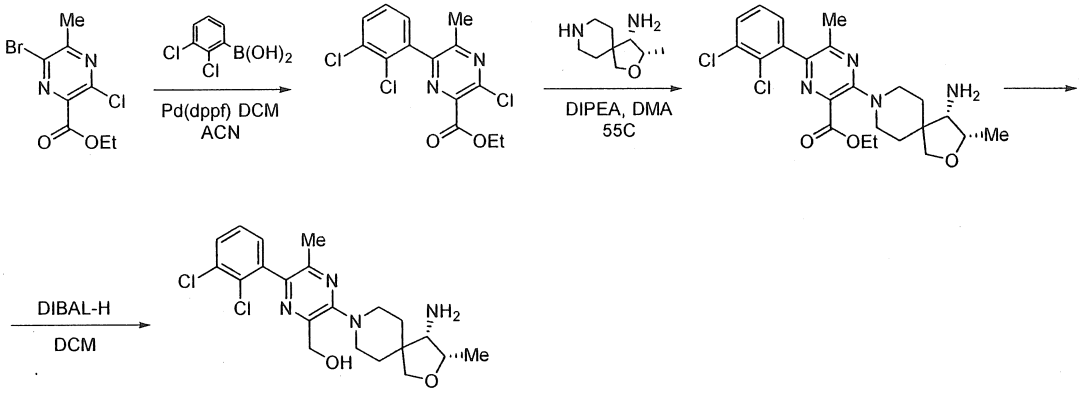
Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 210		409,5
VÍ DỤ 211		410,3
VÍ DỤ 212		458,5
VÍ DỤ 213		427,1

VÍ DỤ 214		487,4
VÍ DỤ 215		461,4
VÍ DỤ 216		442,01
VÍ DỤ 217		409,1
VÍ DỤ 218		458,7
VÍ DỤ 219		460,1
VÍ DỤ 220		410,27

VÍ DỤ 221		410,35
VÍ DỤ 222		424,2
VÍ DỤ 223		459,34
VÍ DỤ 224		483,1
VÍ DỤ 225		445,35
VÍ DỤ 226		447,4

VÍ DỤ 227		453,01

Ví dụ 228 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Khử khí hỗn hợp chứa 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (5,0 g, 17,8 mmol), axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (4,1 g, 21,3 mmol), và kali cacbonat (9,8 g, 71,2 mmol) trong axetonitril (178 mL) và bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (2,9 g, 3,56 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế bằng sắc ký cột thu được etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (4,2 g, 12,1 mmol, 68,2%). LC-MS (ESI): được tính toán cho $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$ [M + H] m/z: 344,9, phát hiện 345,1.

Bước 2. Tổng hợp etyl 3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho DIPEA (2,85 mL, 17,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,2 g, 3,47 mmol) và muối (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-amin bis HCl (0,92g, 3,81 mmol)

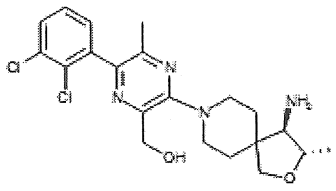
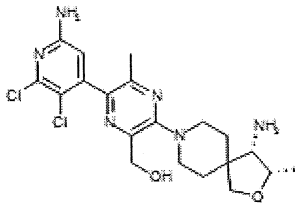
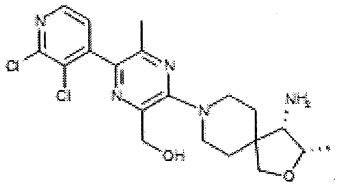
trong DMA (17 mL). Gia nhiệt phản ứng này đến 55°C qua đêm. Sau đó làm mát phản ứng này và pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa pha hữu cơ này bằng dung dịch amoni hydroxit 10% (50 mL), làm khô qua magie sulfat khan, lọc và cô đặc thu được hợp chất thô etyl-3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (2.0 g). Nguyên liệu thu được được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): được tính toán cho $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_3$ [M + H] m/z: 479,1, phát hiện 479,3.

Bước 3. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

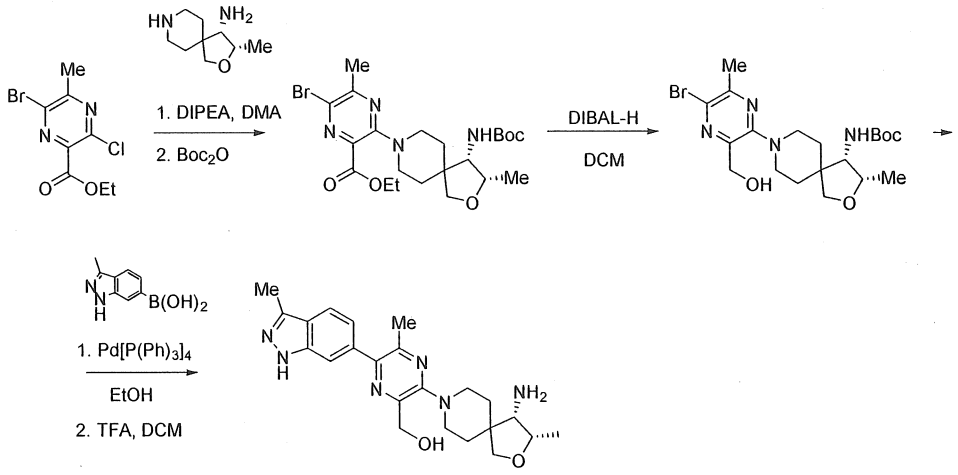
Cho nhỏ giọt DIBAL-H (1M trong DCM, 16,6 mmol) vào dung dịch chứa etyl-3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (2 g, 4,2 mmol) trong DCM (40 mL) ở -78°C. Sau đó khuấy dung dịch này ở -78 °C trong 30 phút. Đặt dung dịch này vào trong bể đá và làm ấm trong 20 phút để khử hoàn toàn aldehyt trung gian, trước khi được làm lạnh trở lại đến -78 °C. Rót dung dịch này vào trong dung dịch nước muối Rochelle lạnh, bão hòa (100 mL). Sau đó làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ nữa. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng DCM (2 lần x 40 mL). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua magie sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế bằng HPLC điều chế thu được {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol (0,83 g, 45,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,32 (qd, J = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,11 (dddd, J= 35,0, 13,7, 11,1, 2,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,76 (ddd, J = 10,5, 4,6, 2,3 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): được tính toán cho $C_{21}H_{27}Cl_2N_4O_2$ [M + H] m/z: 437,1, phát hiện 437,36.

Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 228.

Bảng 7: Ví dụ từ 229-231

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 229		437,4
VÍ DỤ 230		453,35
VÍ DỤ 231		438,32

Ví dụ 232 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-(3-metyl-2H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 6-bromo-3-((3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Nạp vào bình 200mL etyl 6-bromo-3-chloro-5-metylpyrazin-2-carboxylat (2,5 g, 8,94 mmol, 1 đương lượng) và (3*S*,4*S*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-amin dihydroclorua (2,60 g, 10,7 mmol, 1,2 đương lượng), và dội vào bình này bằng khí nitơ. Sau đó bổ sung vào bình này DMA (89,3 mL), sau đó đến DIPEA (9,32 mL, 53,6 mmol, 6 đương lượng). Sau đó làm nóng dung dịch màu cam thu được đến 85°C. Sau khi khuấy trong 23 giờ, làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung Boc_2O (7,76 g, 35,6 mmol, 4 đương lượng) vào dung dịch phản ứng này, và để khuấy dung dịch màu cam thu được này ở 23°C trong 1 giờ, pha loãng bằng EtOAc (200 mL) và nước (50 mL). Tách các lớp này, và rửa pha hữu cơ bằng nước (2 lần x 50 mL) và nước muối (50 mL). Sau đó làm khô pha hữu cơ được rửa sạch này qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại màu vàng. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này bằng sắc ký cột thu được etyl 6-bromo-3-((3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat là chất rắn màu vàng nhạt (2,67 g, hiệu suất

58%). LC-MS (ESI): m/z: [M + Na] được tính toán cho $C_{22}H_{33}BrN_4O_5$: 535,1; phát hiện 535,3.

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat

Nạp vào lọ khô 100mL etyl 6-bromo-3-((3*S*,4*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,15 g, 2,23 mmol, 1 đương lượng) và DCM (22,3 mL). Làm lạnh dung dịch màu vàng thu được đến –78°C trước khi bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (11,5 mL, 11,15 mmol, 5 đương lượng). Sau khi khuấy trong 1 giờ, gia nhiệt phản ứng này đến –40°C. Sau 1 giờ, làm lạnh phản ứng này đến –78 °C và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước muối Rochelle bão hòa (20 mL), và làm ấm hỗn hợp thu được này đến 23°C. Hỗn hợp hai pha này được lọc qua miếng thấm Celite và chuyển đến phễu tách. Tách các lớp này, và chiết pha nước bằng DCM (2 lần x 20 mL). Sau đó, làm khô các phần chiết hữu co gom được qua natri sulfat. Lọc dung dịch được làm khô này, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này được tinh chế bằng sắc ký cột thu được cả hai *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (466 mg, hiệu suất 44%) và *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-formyl-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (253 mg, hiệu suất 24%). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{31}BrN_4O_4$: 471,2; phát hiện 471,1.

Bước 3. Tổng hợp *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat

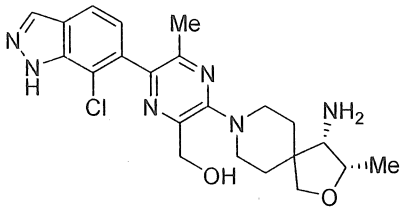
Cho vào lọ *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (88 mg, 0,187 mmol, 1 đương lượng), axit (3-metyl-1H-indazol-6-yl)boronic (49 mg, 0,280 mmol, 1,5 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (43,1 mg,

0,0373 mmol, 0,2 đương lượng), kali cacbonat (77 mg, 0,560 mmol, 3 đương lượng), và thanh khuấy. Bổ sung etanol đã được khử khí (1,24 mL), đậy nắp lọ, và tạo chân không khoảng không gian trống trong lọ và điền đầy bằng nitơ ba lần. Đặt lọ này vào trong bể dầu 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat, lọc qua miếng thấm Celite và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp. Tinh chế bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (65 mg, 66%). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{28}H_{38}N_6O_4$: 523,3; phát hiện 523,2.

Bước 4. Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metyl-6-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl)metanol

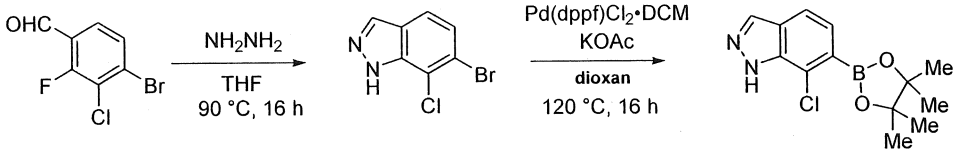
Cho TFA (500 □L) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (65 mg, 0,124 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL). Khuấy dung dịch thu được này trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô này bằng HPLC điều chế thu được (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metyl-6-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)pyrazin-2-yl)metanol (31,6 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7.82 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 2H), 3,46 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{30}N_6O_2$: 423,2; phát hiện 423,1.

Ví dụ 233 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(7-chloro-2H-indazol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(7-chloro-2H-indazol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 232, ngoại trừ axit (3-metyl-1H-indazol-6-yl)boronic được thay bằng 7-chloro-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,23 – 3,00 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$: 443,1; phát hiện 443,1.

Tổng hợp 7-chloro-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol



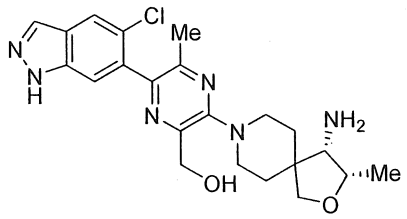
Bước 1. Tổng hợp 6-bromo-7-chloro-1H-indazol.

Cho hydrazin (4,8 mL) nguyên chất vào dung dịch chứa 4-bromo-3-chloro-2-flobenzaldehyt (1,15 g, 4,84 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4,8 mL). Khuấy mạnh hỗn hợp hai pha thu được này trong 16 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa nước được khuấy (25 mL) để kết tủa chất rắn. Thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô dưới chân không đến khối lượng không đổi thu được 6-bromo-7-chloro-1H-indazol (1.0 g, 89%) và được sử dụng không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_7H_4BrClN_2$: 230,9; phát hiện: 230,6 .

Bước 2. Tổng hợp 7-chloro-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol.

Cho dioxan đã được khử khí (14,9 mL) vào lọ chứa 6-bromo-7-chloro-1H-indazol (346 mg, 1,49 mmol, 1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (566 mg, 2,23, 1,5 đương lượng), Pd(dppf)Cl_2•DCM (60,8 mg, 0,0745 mmol, 0,05 đương lượng), kali axetat (438 mg, 4,47 mmol, 3 đương lượng), và thanh khuấy. Hàn kín lọ này và tạo chân không khoảng không gian trống trong lọ và điền đầy bằng nitơ ba lần. Gia nhiệt lọ này trong khối phản ứng ở 120°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã được làm mát bằng etyl axetat và lọc qua miếng thấm Celite. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được 7-chloro-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (186 mg, 45%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{13}H_{16}BClN_2O_2$: 279,1; phát hiện: 279,1.

Ví dụ 234 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(5-chloro-2H-indazol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

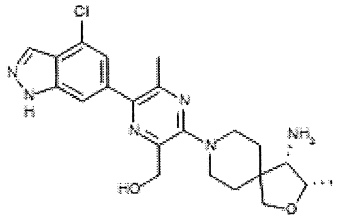
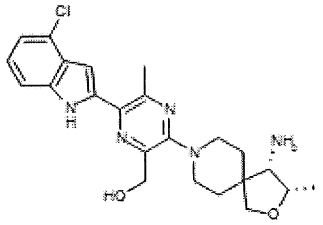
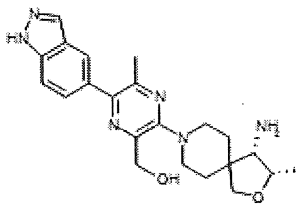
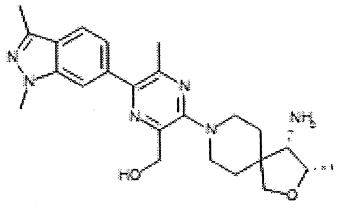


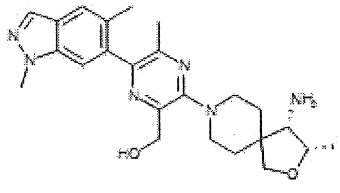
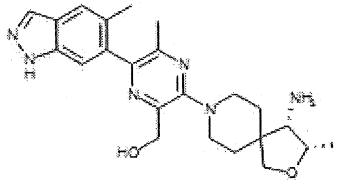
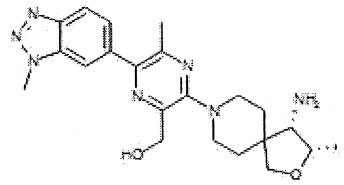
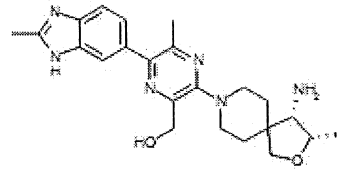
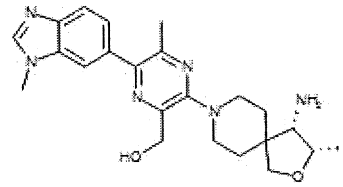
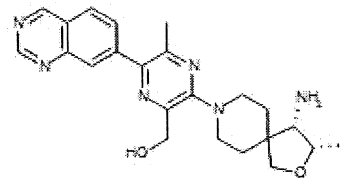
Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(5-chloro-2H-indazol-6-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 233, ngoại trừ 6-bromo-7-chloro-1H-indazol được thay thế bằng 6-bromo-5-chloro-1H-indazol là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,22 – 2,97 (m, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,93 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,34

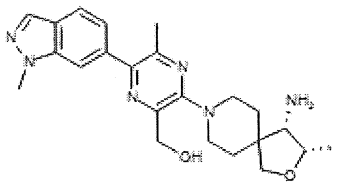
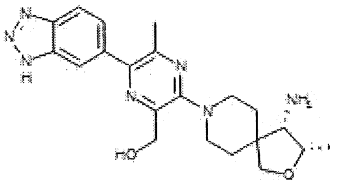
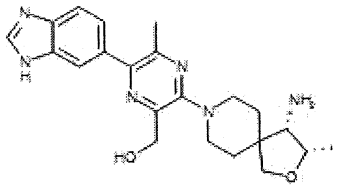
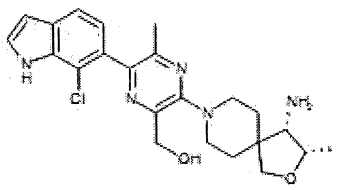
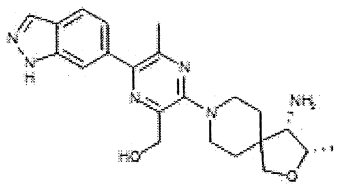
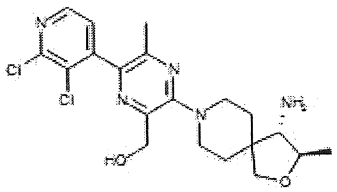
(d, J = 6,5 Hz, 3H).). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$: 443,1; phát hiện 443,4.

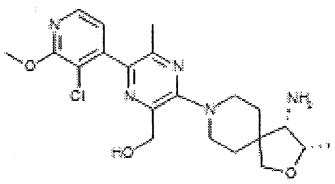
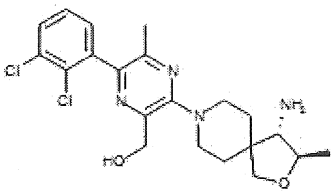
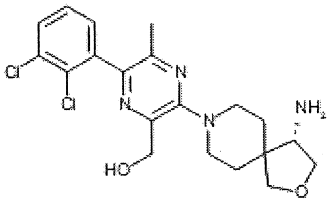
Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 232.

Bảng 8: Ví dụ từ 235-253

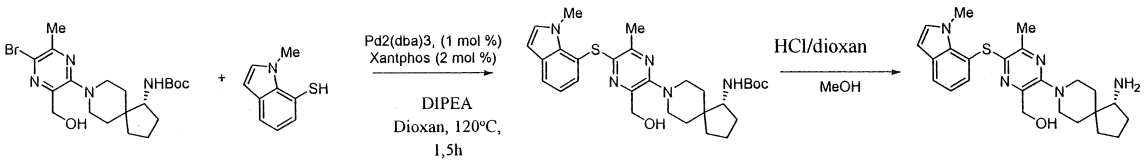
Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 235		443,1
VÍ DỤ 236		442,2
VÍ DỤ 237		409,3
VÍ DỤ 238		437,3

VÍ DỤ 239		437,1
VÍ DỤ 240		423,4
VÍ DỤ 241		424,5
VÍ DỤ 242		423,3
VÍ DỤ 243		423,3
VÍ DỤ 244		421,4

VÍ DỤ 245		423,3
VÍ DỤ 246		410,2
VÍ DỤ 247		409,3
VÍ DỤ 248		442,5
VÍ DỤ 249		409,2
VÍ DỤ 250		438,2

VÍ DỤ 251		434,4
VÍ DỤ 252		437,1
VÍ DỤ 253		423,13

Ví dụ 254 – Tổng hợp {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-[(1-metyl-1H-indol-7-yl)sulfanyl]pyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-((1-metyl-1H-indol-7-yl)thio)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

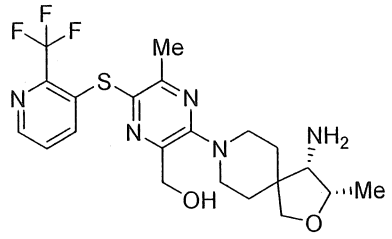
Cho vào lọ vi sóng *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-yl)carbamat (30 mg, 65,8 µmol), 1-metyl-1H-indol-7-thiol (22,4 mg, 131 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,02 mg, 6,58 µmol), Xantphos (7,57 mg, 13,1 µmol), và DIPEA (22,7 µL, 131 µmol). Hút chân không lọ này dưới chân không trong 10 phút. Sau đó bổ sung 1,4-dioxan (658 µL) đã được loại bỏ khí. Làm sạch hỗn hợp này bằng khí N_2 và hút chân không ba lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng này dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được và cô đặc dưới áp suất

thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-((1-metyl-1H-indol-7-yl)thio)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (30.0 mg, 55,7 µmol, 84,9%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{29}H_{39}N_5O_3S$: 538,28; phát hiện 538,5.

Bước 2. Tổng hợp {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-[(1-metyl-1H-indol-7-yl)sulfanyl]pyrazin-2-yl}metanol

Cho HCl 4M trong dioxan (1 mL, 4.00 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-(hydroxymetyl)-6-metyl-5-((1-metyl-1H-indol-7-yl)thio)pyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (30 mg, 55,7 µmol) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong lọ có nắp trong 3 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-[(1-metyl-1H-indol-7-yl)sulfanyl]pyrazin-2-yl}metanol (19.0 mg, 43,4 µmol, 78,1%) là muối axit formic. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 2H, axit formic), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,53 – 3,36 (m, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,93 – 1,64 (m, 6H), 1,51 (t, J = 14,3 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{31}N_5OS$: 438,22; phát hiện 438,47.

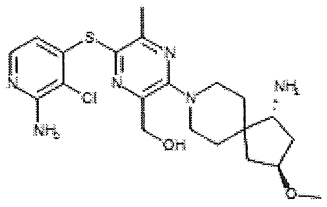
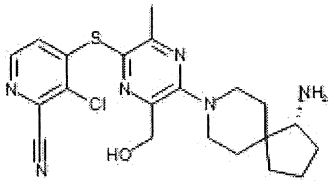
Ví dụ 255 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-{[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfanyl}pyrazin-2-yl}metanol

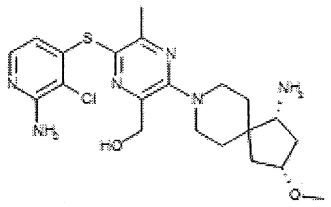
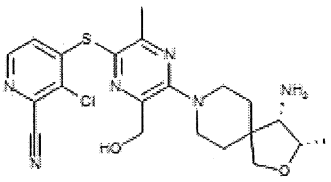
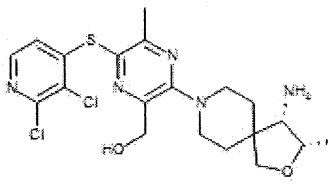
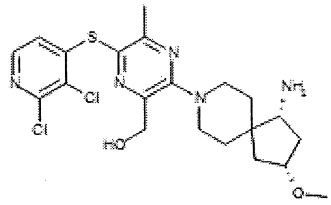
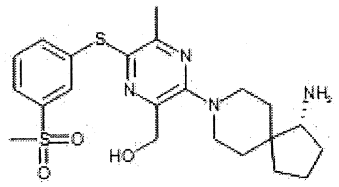
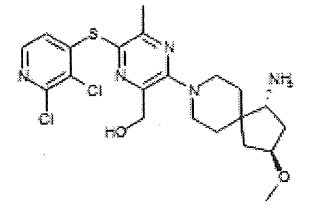


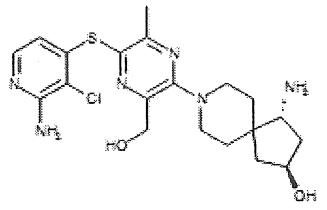
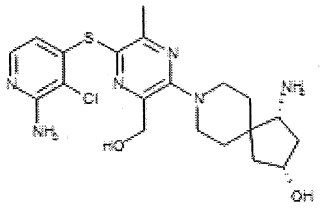
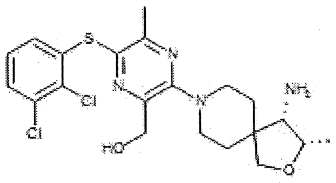
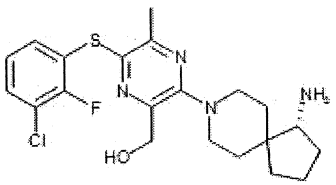
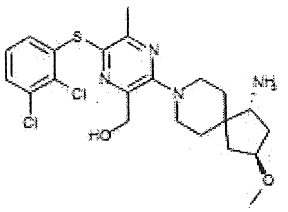
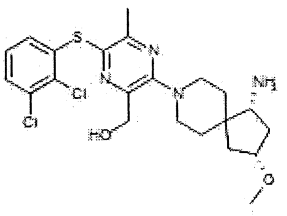
{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metyl-6-{[2-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfanyl}pyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 254, ngoại trừ *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat được thay bằng *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat và 1-metyl-1H-indol-7-thiol được thay bằng 2-(triflometyl)pyridin-3-thiol. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,60 – 8,48 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H, formic acid), 7,52 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,34 – 4,21 (m, 1H), 3,92-3,63 (m, 5H), 3,11 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,10 – 1,63 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{26}F_3N_5O_2S$: 470,18; phát hiện 470,4.

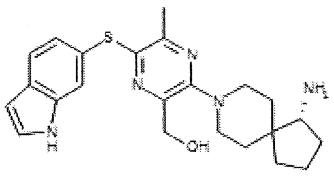
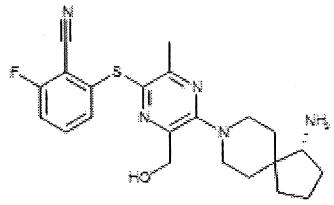
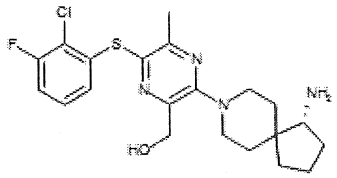
Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 254.

Bảng 9: Ví dụ từ 256-272

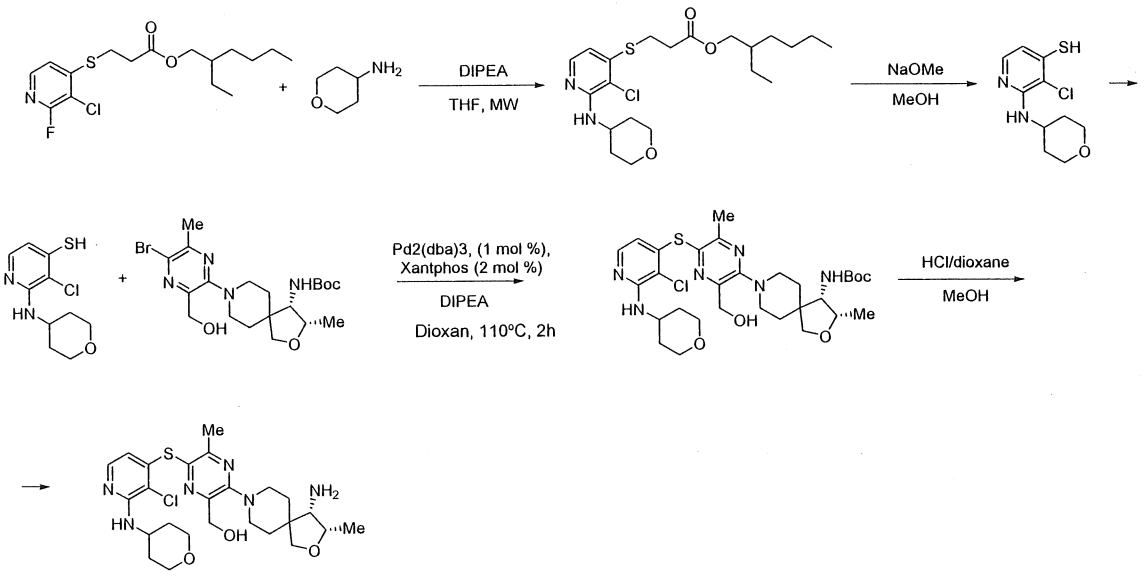
Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 256		465,2
VÍ DỤ 257		445,15

VÍ DỤ 258		465,1
VÍ DỤ 259		461,1
VÍ DỤ 260		470,1
VÍ DỤ 261		484,1
VÍ DỤ 262		463,1
VÍ DỤ 263		484,1

VÍ DỤ 264		451
VÍ DỤ 265		451,2
VÍ DỤ 266		469,1
VÍ DỤ 267		437,15
VÍ DỤ 268		483,1
VÍ DỤ 269		483,1

VÍ DỤ 270		424,2
VÍ DỤ 271		428,1
VÍ DỤ 272		437,1

Ví dụ 273 – Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho tetrahydro-2H-pyran-4-amin (173 mg, 1,72 mmol), và DIPEA (497 µL, 2,86 mmol) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-flopyridin-4-yl)thio)propanoat (200 mg, 574 µmol) trong THF (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này dưới điều kiện bức xạ vi sóng ở 140°C trong 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này dưới áp suất thấp and tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (95.0 mg, 221 µmol, 38,6%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{33}ClN_2O_3S$: 429,19; phát hiện 429,2.

Bước 2. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)propanoat.

Cho natri metoxit (23,1 mg, 428 µmol) vào huyền phù chứa 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (92 mg, 214 µmol) trong MeOH (2,14 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc phản ứng thu được *trong chân không* và tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký cột sử dụng 0-20% MeOH/DCM thu được sản phẩm mong muốn 3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-thiol (27.0 mg, 110 µmol, 51,6%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{10}H_{13}ClN_2OS$: 245,04; phát hiện 245.0.

Bước 3. *Tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat.

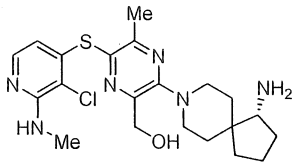
Cho vào lọ vi sóng *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-4-yl)carbamat (45 mg, 95,4 µmol), 3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-thiol (26,7 mg, 104 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,73 mg, 9,54 µmol), Xantphos (11,0 mg, 19,0 µmol), và DIPEA (33,0 µL, 190 µmol). Hút chân không lọ này dưới chân không trong 10 phút sau đó bổ sung 1,4-dioxan đã được khử khí (954 µL). Làm sạch

hỗn hợp phản ứng này bằng N_2 và hút chân không ba lần và sau đó khuấy ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được và cô đặc dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (36.0 mg, 56,6 µmol, 59,5%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{30}H_{43}ClN_6O_5S$: 635,27; phát hiện 635,4.

Bước 4. Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

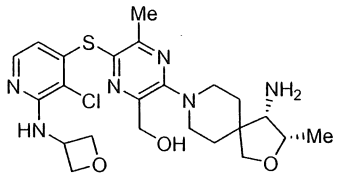
Cho hyđrô clorua 4M trong dioxan (196 µL, 785 µmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (35 mg, 55.0 µmol) trong MeOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (15.0 mg, 28.0 µmol, 51.0%) là muối của axit formic. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H) (axit formic), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 6H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{30}H_{42}ClN_5O_6S$: 535,22; phát hiện 535,4.

Ví dụ 274 – {3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(metylamino) pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(1*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 273, ngoại trừ tetrahydro-2H-pyran-4-amin and *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat được thay thế tương ứng bằng metanamin và *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,54 (s, 1H, axit formic), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,29 – 3,13 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,97 – 1,68 (m, 6H), 1,58 (t, J = 13,1 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{29}ClN_6OS$: 449,18; phát hiện 449,35.

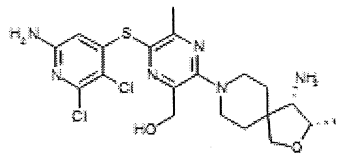
Ví dụ 275 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-({3-chloro-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyridin-4-yl}sulfanyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



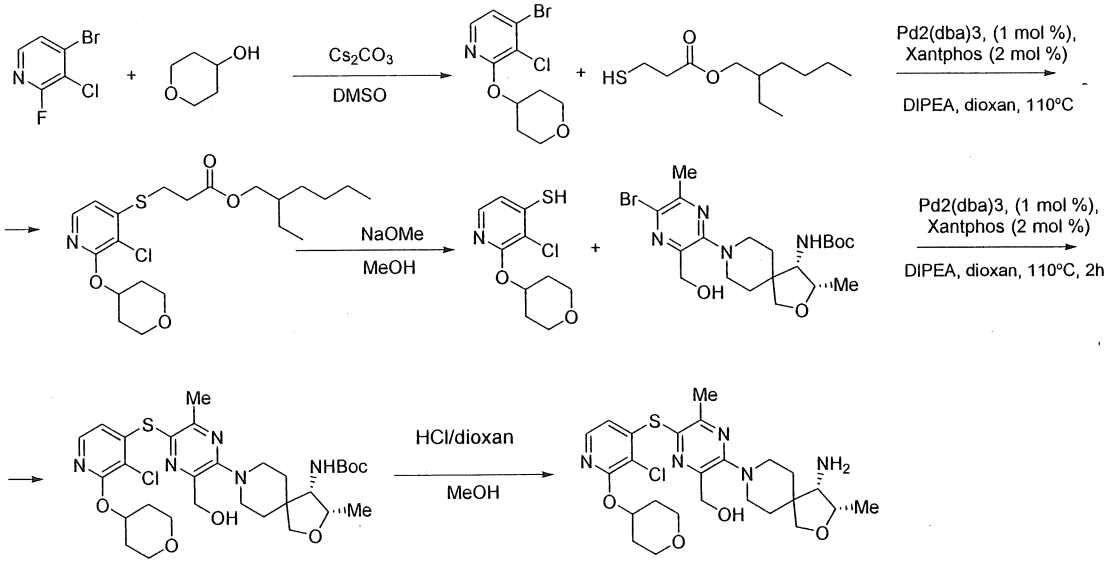
{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-({3-chloro-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyridin-4-yl}sulfanyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 273, ngoại trừ tetrahydro-2H-pyran-4-amin được thay thế bằng oxetan-3-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 4H, axit formic), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,82 – 4,71 (m, 1H) 4,62 – 4,54 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 10,6, 6,5, 3,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,01 – 3,67 (m, 6H), 3,31 – 3,13 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,02 – 1,65 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{31}ClN_6O_3S$: 507,19; phát hiện 507,5.

The following ví dụ được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 273.

Bảng 10: Ví dụ 276

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 276		485

Ví dụ 277 – Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp 4-bromo-3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin

Cho tetrahydro-2H-pyran-4-ol (194 mg, 1,90 mmol) và cesi cacbonat (772 mg, 2,37 mmol) vào huyền phù chứa 4-bromo-3-chloro-2-flopyridin (200 mg, 950 µmol) trong DMSO (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở 100°C trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng EtOAc và H_2O. Chiết lớp nước hai lần nữa bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ gom được

qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn 4-bromo-3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin (91.0 mg, 344 µmol, 36,2%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{10}H_{11}BrClNO_2$: 291,97; phát hiện 291,7.

Bước 2. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho 2-etylhexyl 3-mercaptopropanoat (130 mg, 589 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (29,3 mg, 32,1 µmol), Xantphos (31,0 mg, 53,6 µmol), và DIPEA (185 µL, 1,07 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin (157 mg, 536 µmol) trong 1,4-dioxan (5,36 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C dưới bầu khí N_2 trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng H_2O và DCM. Tách lớp hữu cơ này, làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột sử dụng 0-33% EtOAc/heptan thu được sản phẩm mong muốn 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)propanoat (224 mg, 520 µmol, 97,3%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{32}ClNO_4S$: 430,17; phát hiện 430,4.

Bước 3. Tổng hợp 3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-thiol

Cho natri metoxit (55.6 mg, 1.03 mmol) vào huyền phù chứa 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)propanoat (224 mg, 520 µmol) trong MeOH (5,19 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này *trong chân không* và tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn 3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-thiol (95.0 mg, 386 µmol, 74,8%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{10}H_{12}ClNO_2S$: 246,03; phát hiện 246.0.

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat

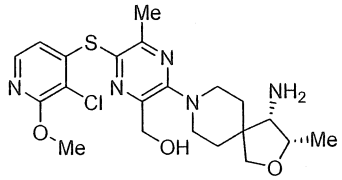
Cho vào lọ vi sóng *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (45 mg, 95,4 µmol), 3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-thiol (26,8 mg, 104 µmol), $Pd_2(dba)_3$(8,73 mg, 9,54 µmol), Xantphos (11,0 mg, 19,0 µmol), và DIPEA (33,0 µL, 190 µmol). Hút chân không lọ này dưới chân không trong 10 phút sau đó bổ sung 1,4-dioxan (954 µL). Làm sạch hỗn hợp này bằng N_2 và hút chân không ba lần và sau đó khuấy ở 120°C trong 1,5 giờ dưới bức xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được thông qua miếng thấm Celite và cô đặc dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột sử dụng 0-100% EtOAc/Heptans. Các phân đoạn sạch được gom lại và cô đặc *trong chân không* thu được sản phẩm mong muốn *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (55.0 mg, 86,4 µmol, 90,7%). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{30}H_{42}ClN_5O_6S$: 636,25; phát hiện 636,5.

Bước 5. Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

Cho hyđrô clorua trong dioxan (196 µL, 785 µmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (50 mg, 78,5 µmol) trong MeOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC pha ngược thu được sản phẩm mong muốn (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (17.0 mg, 31,7 µmol, 40,4%) là muối của axit formic. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H, formic acid), 7,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H),

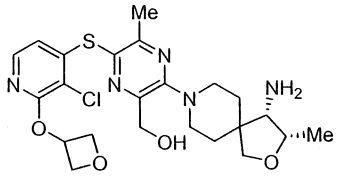
4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,02 – 1,80 (m, 6H), 1,78 – 1,59 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{34}ClN_5O_4S$: 536,20; phát hiện 536,4.

Ví dụ 278 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-metoxypyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 277, ngoại trừ tetrahydro-2H-pyran-4-ol được thay thế bằng MeOH. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.56 (s, 1H, axit formic), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,40 – 3,14 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,04 – 1,67 (m, 4H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_3S$: 466,16; phát hiện 466,37.

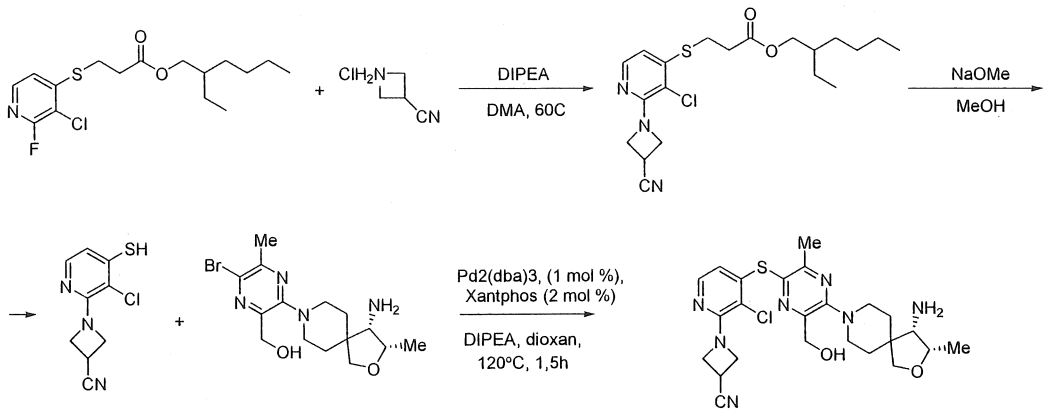
Ví dụ 279 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(oxetan-3-yloxy)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(oxetan-3-yloxy)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 277, ngoại trừ tetrahydro-2H-pyran-4-ol được thay thế bằng oxetan-3-ol. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.46 (s, 4H, axit formic), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H),

5,69 – 5,48 (m, 1H), 5,05 4,77 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,31 (dd, *J* = 6,6, 4,3 Hz, 1H), 4,17 – 3,83 (m, 5H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,29 – 3,12 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,01 – 1,72 (m, 4H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_3S$: 508,17; phát hiện 508,4.

Ví dụ 280 – 1-(4-((5-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)azetidin-3-carbonitril



Bước 1. Tổng hợp octan-3-yl 3-((3-chloro-2-(3-xyanoazetidin-1-yl)pyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho 3-azetidincarbonitril hydroclorua (152 mg, 1,29 mmol) và DIPEA (298 µL, 1,72 mmol) vào dung dịch chứa octan-3-yl 3-((3-chloro-2-flopyridin-4-yl)thio)propanoat trong DMA (862 µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở 60°C trong 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này *trong chân không* và phần dư còn lại này, octan-3-yl 3-((3-chloro-2-(3-xyanoazetidin-1-yl)pyridin-4-yl)thio)propanoat, được đưa đến bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp và hiệu suất định lượng giả định. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{28}ClN_3O_2S$: 410,17; phát hiện 409,9.

Bước 2. Tổng hợp 1-(3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)azetidin-3-carbonitril

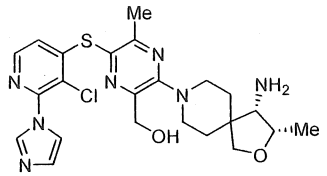
Cho natri metoxit (44,7 mg, 828 µmol) vào huyền phù chứa octan-3-yl 3-((3-chloro-2-(3-xyanoazetidin-1-yl)pyridin-4-yl)thio)propanoat (176 mg, 429 µmol) trong MeOH (4,28 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng

trong 30 phút. Cô đặc phản ứng thu được *trong chân không* và tinh chế phần dư còn lại bằng sắc ký cột thu được sản phẩm mong muốn 1-(3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)azetidin-3-carbonitril (89.0 mg, 394 µmol, 91,9%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_9H_8ClN_3S$: 226,01; phát hiện 225,7.

Bước 3. Tổng hợp 1-(4-((5-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl)azetidin-3-carbonitril

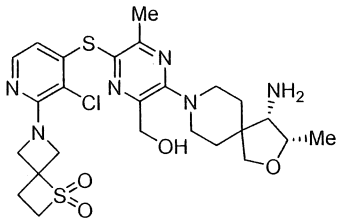
Cân trọng lượng 1-(3-chloro-4-mercaptopyridin-2-yl)azetidin-3-carbonitril (81,9 mg, 363 µmol), (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (90 mg, 242 µmol), Xantphos (28,0 mg, 48,4 µmol) và $Pd_2(dba)_3$ (22,1 mg, 24,2 µmol) vào trong lọ vi sóng. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2 và bổ sung dioxan (đã được khử khí) (2,42 mL), sau đó đến DIPEA (84.0 µL, 484 µmol). Dội vào phần không gian trống của phản ứng này 3 lần nữa bằng khí N_2 và gia nhiệt hỗn hợp này đến 120°C trong vi sóng trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng lọc hỗn hợp này qua celite, làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muoón 1-(4-((5-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)thio)-3-chloropyridin-2-yl) azetidin-3-carbonitril (32.0 mg, 62 µmol, 25,8%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{30}ClN_7O_2S$: 516,20; phát hiện 516,1. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,40 – 4,35 (m, 3H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 3H), 3,72 (tt, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,7, 11,2, 2,7 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,91 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 281 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(1H-imidazol-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280, ngoại trừ 3-azetidincarbonitril được thay thế bằng imidazol. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1H, axit formic), 8,29 – 8,09 (m, 2H), 7,67 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1,5, 1,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 4,00 – 3,78 (m, 4H), 3,28 – 3,11 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_3S$: 502,17; phát hiện 502,3.

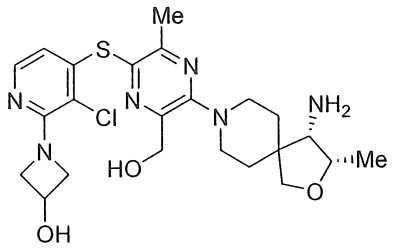
Ví dụ 282 – 6-[4-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-3-chloropyridin-2-yl]-1λ^6-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dion



6-[4-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-3-chloropyridin-2-yl]-1λ^6-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-1,1-dion được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280, ngoại trừ 3-azetidin carbonitril được thay thế bằng 1-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ium 1,1-diôxit. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1H, axit formic), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,71

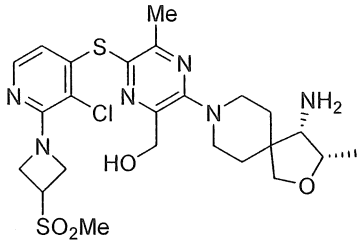
(m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 3H), 4,00 – 3,77 (m, 4H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,02 - 1,68 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{33}ClN_6O_4S_2$: 581,17; phát hiện 581,4.

Ví dụ 283 – Tổng hợp 1-[4-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-3-chloropyridin-2-yl]azetidin-3-ol



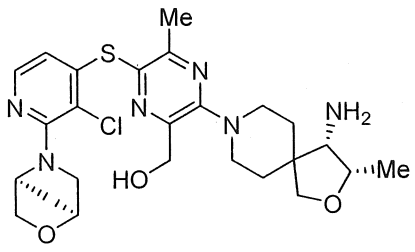
1-[4-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-3-chloropyridin-2-yl]azetidin-3-ol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280, ngoại trừ 3-azetidincarbonitril được thay thế bằng 3-hydroxyazetidin (muối HCl). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,02 (ddd, J = 9,1, 4,7, 1,2 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 5H), 3,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,8, 10,7, 3,0 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 13,5, 10,8, 2,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,85 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{31}ClN_6O_3S$: 507,20; phát hiện 507,1.

Ví dụ 284 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(3-metansulfonylazetidin-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(3-metansulfonylazetidin-1-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280, ngoại trừ 3-azetidincarbonitril được thay thế bằng 3-metylsulfonylazetidin (muối HCl). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,59 – 4,49 (m, 4H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 3,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 3H), 3,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,6, 10,7, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 13,6, 10,9, 2,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,85 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{33}ClN_6O_4S_2$: 569,18; phát hiện 569.1.

Ví dụ 285 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-({3-chloro-2-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl]pyridin-4-yl}sulfanyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

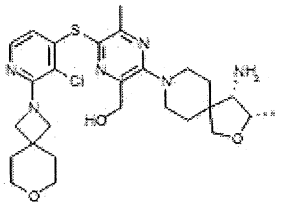


{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-({3-chloro-2-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl]pyridin-4-yl}sulfanyl)-

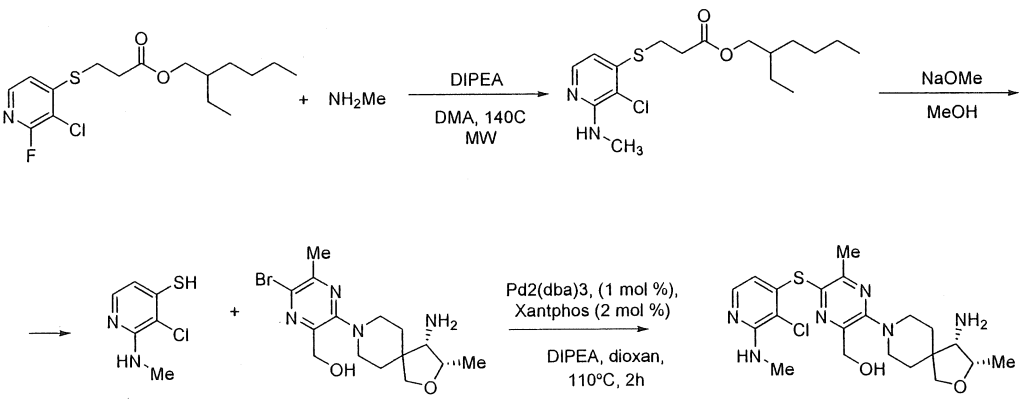
5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280, ngoại trừ 3-azetidincarbonitril được thay thế bằng (1*S*,4*S*)-2-Oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan (muối HCl). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,65 – 4,63 (m, 2H), 4,32 (qd, J = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,01 – 3,83 (m, 6H), 3,46 – 3,40 (m, 2H), 3,19 (ddd, J = 13,8, 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,8, 11,2, 2,7 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m, 5H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{33}ClN_6O_3S$: 533,21; phát hiện 533,3.

Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 280.

Bảng 11: Ví dụ 286

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 286		561,1

Ví dụ 287 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)propanoat

Cho dung dịch metanamin 2M (1 mL, 2.00 mmol) trong THF vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-flopyridin-4-yl)thio)propanoat (230 mg, 661 µmol) trong THF (6,60mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới bức xạ vi sóng ở 140°C trong 8 giờ. Cô đặc phản ứng thu được *trong chân không* và tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột sử dụng 0-20% EtOAc/Hex thu được sản phẩm mong muốn 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (180 mg, 501 µmol, 75,9%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{27}ClN_2O_2S$: 359,15; phát hiện 359,4.

Bước 2. Tổng hợp 3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-thiol

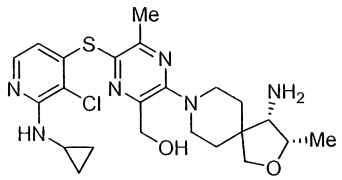
Cho natri metoxit (85,2 mg, 1,50 mmol) vào huyền phù 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl)thio)propanoat (180 mg, 501 µmol) trong MeOH (5.00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ hàn kín ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp thu được dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột thu được 3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-thiol (60.0 mg, 343 µmol, 68,7%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_6H_7ClN_2S$: 175.00; phát hiện 174,9.

Bước 3. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

Cho vào lọ vi sóng (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (50 mg, 134 µmol), 3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-thiol (35,1 mg, 201 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,2 mg, 13,4 µmol), Xantphos (15,5 mg, 26,8 µmol), và DIPEA (69,9 µL, 402 µmol). Hút chân không hỗn hợp này dưới chân không trong 10 phút sau đó bổ sung 1,4-dioxan đã được khử khí (1,34 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng này, và khuấy ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ. Lọc

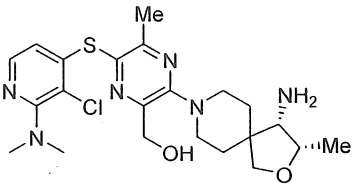
hỗn hợp phản ứng thu được qua miếng thấm Celite và cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol (26.0 mg, 55,9 µmol, 41,7%) là muối của axit formic. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (s, 2H, formic acid), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,02 – 3,78 (m, 4H), 3,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,07 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{29}ClN_6O_2S$: 465,18; phát hiện 465,34.

Ví dụ 288 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(xyclopropylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



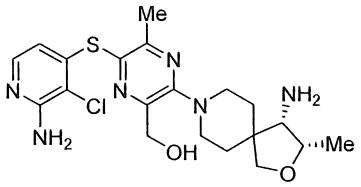
{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(xyclopropylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như trong Ví dụ 287, ngoại trừ metanamin được thay thế bằng xyclopropylamin. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H, axit formic), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 3H), 3,27 – 3,11 (m, 4H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,02 – 1,65 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,82 (m, 2H), 0,63 – 0,54 (m, 2H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{31}ClN_6O_2S$: 491,19; phát hiện 491,46.

Ví dụ 289 – {3-[*(3S*,4*S)*-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

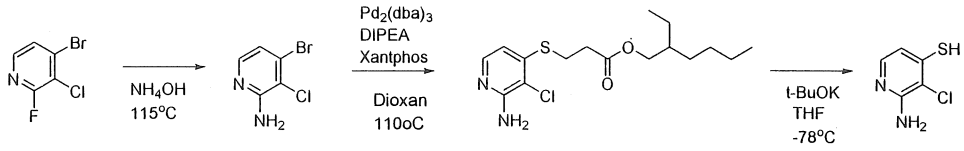


{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 287, ngoại trừ metylamin được thay thế bằng dimetylamin. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,42 (s, 1H, axit formic), 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,02 – 3,81 (m, 4H), 3,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{31}ClN_6O_2S$: 479,19; phát hiện 479,40.

Ví dụ 290 – {6-[(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)sulfanyl]-3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}pyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 287, ngoại trừ 3-chloro-2-(metylamino)pyridin-4-thiol được thay thế bằng 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ δ 7,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,30 (qd, J = 6,5, 4,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 4H), 3,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,13 (dddd, J = 34,4, 13,8, 11,1, 2,9 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,00 – 1,84 (m, 3H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{28}ClN_6O_2S$: 451,16; phát hiện 451,35.



Tổng hợp 2-amino-3-chloropyridin-4-thiol

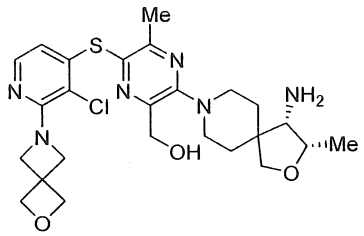
Bước 1. 4-bromo-3-chloro-2-flopyridin (2 g, 9,50 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong amoni hydroxit (10,4 mL, 269 mmol, 28 đương lượng) trong bình được hàn kín. Gia nhiệt phản ứng này ở 115°C trong 6 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (1,85 g, 8,91 mmol, hiệu suất 95%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] tính toán cho $C_5H_4BrClN_2$: 206,92; phát hiện 206,6.

Bước 2. 4-bromo-3-chloropyridin-2-amin (1.83 g, 8.82 mmol, 1 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (1.04 g, 1.14 mmol, 0.13 đương lượng), và xantphos (1.52 g, 2.64 mmol, 0.3 đương lượng) được đặt trong bình áp suất được hàn kín và tạo huyền phù trong 1,4-dioxan đã khử khí (44.0 mL). Tiếp theo, bổ sung 2-etylhexyl 3-mercaptopropanoat (5.00 mL, 22.0 mmol, 2,5 đương lượng) và DIPEA (6,11 mL, 35,2 mmol, 4 đương lượng). Khử khí phản ứng này trong mười phút sau đó hàn kín. Gia nhiệt phản ứng này ở 100 °C trong 3 giờ, sau đó làm mát và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong heptan (150 mL) và khuấy trong 15 phút. Lọc bỏ chất rắn và tạo huyền phù trong heptan (150 mL) và khuấy trong 15 phút. Lọc bỏ các chất rắn và làm khô dưới áp suất thấp thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng (2,97g, 8,61 mmol, hiệu suất 98%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] tính cho $C_{16}H_{25}ClN_2O_2S$: 345,13; phát hiện 345,2. ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,06 – 4,80 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,39 – 1,18 (m, 8H), 0,99 – 0,78 (m, 6H).

Bước 3. Hòa tan 2-etylhexyl 3-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)propanoat (3 g, 8,69 mmol, 1 đương lượng) trong THF (49,9 mL). Làm

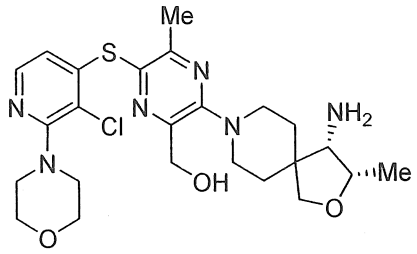
lạnh phản ứng này đến -78 °C và đặt dưới khí nitơ. Tiếp theo bổ sung kali *tert*-butoxit (11,2 mL, 11,2 mmol, 1,3 đương lượng). Khuấy phản ứng này ở -78°C trong 2 giờ. Phản ứng này chuyển từ màu vàng trong sang hồ nhão đặc. Hồ nhão này được lọc trong điều kiện lạnh và rửa chất rắn bằng THF thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng sắc ký cột (gradien MeOH/dicholorometan từ 0-20%) thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (0,92 g, 5,72 mmol, hiệu suất 66%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] tính cho $C_5H_5ClN_2S$: 160,99; phát hiện 160,6. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Ví dụ 291 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}pyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl}pyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 287, ngoại trừ metanamin được thay thế bằng 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.57 (s, 1H, axit formic), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,87 (s, 4H) 4,43 (s, 4H), 4,30 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 4H), 3,32 – 3,11 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,03 – 1,65 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{33}ClN_6O_3S$: 533,20; phát hiện 533,42.

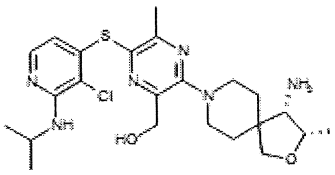
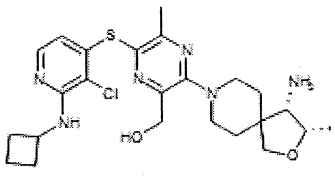
Ví dụ 292 – {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



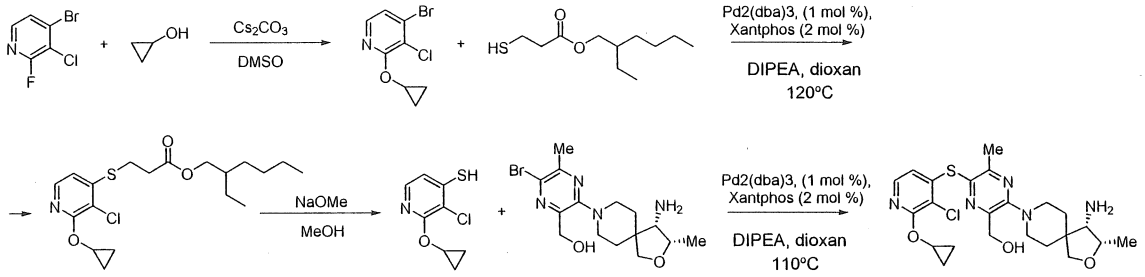
{3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-{[3-chloro-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]sulfanyl}-5-metylpyrazin-2-yl}metanol được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 287, ngoại trừ metanamin được thay thế bằng morpholin. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39 – 4,23 (m, 1H), 4,02 – 3,74 (m, 10H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,08 – 1,67 (m, 4H), 1,40 – 1,27 (m, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{33}ClN_6O_3S$: 521,20; phát hiện 521,1.

Các ví dụ sau được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 287.

Bảng 12: Ví dụ 293-294

Ví dụ	Cấu trúc	M+1 phát hiện
VÍ DỤ 293		493,5
VÍ DỤ 294		505,4

Ví dụ 295 – Tổng hợp (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp 4-bromo-3-chloro-2-xyclopropoxypyridin

Cho xyclopropanol (82,4 mg, 1,42 mmol) và cesi cacbonat (619 mg, 1,90 mmol) vào huyền phù 4-bromo-3-chloro-2-flopyridin (200 mg, 950 µmol) trong DMSO (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở 100°C trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng EtOAc và H_2O. Chiết lớp nước hai lần nữa bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ gom được qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột 0-25% EtOAc/Heptan thu được sản phẩm mong muốn 4-bromo-3-chloro-2-xyclopropoxypyridin (50.0 mg, 201 µmol, 21,1%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_8H_7BrClNO$: 247,94; phát hiện 249.0.

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat

Cho vào lọ vi sóng 4-bromo-3-chloro-2-xyclopropoxypyridin (50 mg, 201 µmol), 2-etylhexyl 3-mercaptopropanoat (49,1 mg, 221 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,36 mg, 12,0 µmol), Xantphos (11,6 mg, 20,1 µmol), and DIPEA (51,9 mg, 402 µmol). Hút chân không hỗn hợp này dưới chân không trong 10 phút, sau đó bổ sung 1,4-dioxan đã được khử khí (2,01 mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng này bằng N_2 và hút chân không ba lần và sau đó gia nhiệt đến 120 °C trong 1,5 giờ dưới bức xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được qua miếng thấm Celite và

cô đặc dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột sử dụng 0-100% EtOAc/Heptans. Các phần trong được gom lại và cô đặc *trong chân không* thu được sản phẩm mong muốn *tert*-butyl ((3*S*,4*S*)-8-(5-((3-chloro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carbamat (55.0 mg, 86,4 µmol, 90,7%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{19}H_{28}ClNO_3S$: 386,15; phát hiện 386,30.

Bước 3. Tổng hợp 3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-thiol

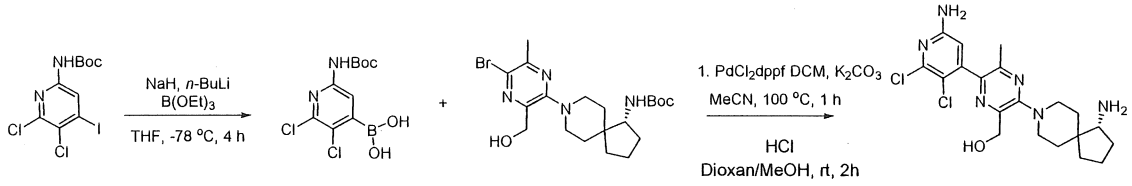
Cho natri metoxit (11.1 mg, 206 µmol) vào huyền phù 2-etylhexyl 3-((3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-yl)thio)propanoat (40 mg, 103 µmol) trong MeOH (1,02 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong lọ có nắp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng thu được này *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột sử dụng 0-10% MeOH/DCM thu được sản phẩm mong muốn 3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-thiol (18,6 mg, 92,2 µmol, 89,8%). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho C_8H_8ClNOS: 202.00; phát hiện 202,1.

Bước 4. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[(3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-yl)sulfanyl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

Cho vào lọ vi sóng (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (25 mg, 67,6 µmol), 3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-thiol (21,3 mg, 101 µmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,02 mg, 6,76 µmol), Xantphos (7,83 mg, 13,5 µmol), và DIPEA (23,4 µL, 135 µmol). Hút chân không hỗn hợp này dưới chân không trong 10 phút, sau đó bổ sung 1,4-dioxan đã khử khí (675 µL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng này bằng N_2 và hút chân không ba lần và sau đó khuấy ở 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 2 giờ. Hoàn thành phản ứng này theo LC-MS. Lọc hỗn hợp phản ứng thu được và sau đó cô đặc dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn (3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-

oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((3-chloro-2-xyclopropoxypyridin-4-yl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (14.0 mg, 28,4 μmol, 42,1%) là muối của axit formic. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H) (axit formic), 7,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,30 – 3,10 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,02 – 1,65 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,86 – 0,70 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{30}ClN_5O_3S$: 492,18; phát hiện 492,42.

Ví dụ 296 – Tổng hợp (*R*)-(6-(6-amino-2,3-dichloropyridin-4-yl)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



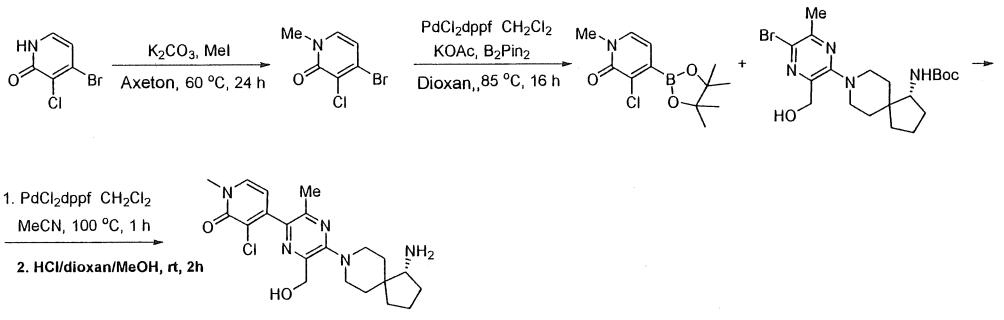
Bước 1. Tổng hợp axit (6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic

Làm lạnh hỗn hợp chứa *tert*-butyl (5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-yl)carbamat (2 g, 5,14 mmol) trong THF (25,6 mL) đến 0°C dưới khí N_2. Bổ sung natri hyđrua (240 mg, 10.0 mmol) theo các phần. Khi ngừng phát khí hyđrô, làm lạnh phản ứng này ở -78°C và bổ sung *n*-butyl lithi (4,28 mL, 10,7 mmol) trong khoảng thời gian 5 phút. Bổ sung trietyl borat (1,91 mL, 11,3 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 4 giờ nữa. Sau đó bổ sung nước và làm ấm hỗn hợp này đến 0°C. Bổ sung EtOAc và amoni clorua bão hòa và tách các pha. Rửa pha hữu cơ này bằng cách bổ sung amoni clorua bão hòa và nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 và làm bay hơi dung môi. Tinh chế bằng sắc ký cột thu được 890 mg (56%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H - Boc] được tính toán cho $C_{10}H_{13}BCl_2N_2O_4$: 206,99, phát hiện 206,9.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-(6-(6-amino-2,3-dichloropyridin-4-yl)-3-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

Cân trọng lượng axit (6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic (90,5 mg, 295 µmol), kali cacbonat (108 mg, 788 µmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino) feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (32,1 mg, 39,4 µmol) và (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4,5]decan-1-yl)carbamat (90 mg, 197 µmol) vào trong lọ được trang bị thanh khuấy và vách ngăn có nắp xoáy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (1,97 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) dưới khí N_2, phần không gian dư của bình phản ứng này được dội vào 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 100°C và khuấy mạnh trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite. Làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế bằng sắc ký cột (0% -> 99% EtOAc/heptans). Hòa tan sản phẩm được tinh chế này trong MeOH (2 mL). Xử lý dung dịch này bằng HCl (4 M trong dioxan, 1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc dưới áp suất thấp và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 32 mg (37%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,76 (dd, J = 30,5, 13,6 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 6H), 1,62 – 1,54 (m, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{26}Cl_2N_6O$: 437,16; phát hiện 437,1.

Ví dụ 297 – Tổng hợp (*R*)-4-(5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-chloro-1-metylpyridin-2(1H)-on



Bước 1. Tổng hợp 4-bromo-3-chloro-1-metylpyridin-2(1H)-on

Trong lọ vách ngăn có nắp vặn 40mL, hòa tan 4-bromo-3-chloropyridin-2(1H)-on (600 mg, 2,87 mmol) trong axeton (2,87 mL) và bổ sung kali cacbonat (1.57 g, 11.4 mmol) sau đó đến iodometan (706 µL, 11.4 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C trong 24 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua celite loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (0 - 99% EtOAc/heptan) thu được 423 mg (66%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_6H_5BrClNO$: 221,93, phát hiện 221,9.

Bước 2. Tổng hợp 3-chloro-1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on

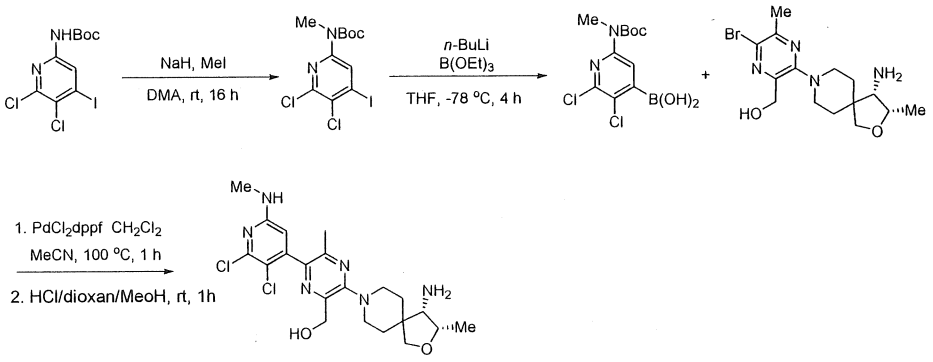
4-bromo-3-chloro-1-metylpyridin-2(1H)-on (250 mg, 1,12 mmol) , [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (56,6 mg, 69,4 µmol) , bis(pinacolateo)diboron (426 mg, 1,68 mmol) và kali axetat (340 mg, 3,47 mmol) được cân trọng lượng vào trong lọ thủy tinh được trang bị vách ngăn có nắp vặn 40mL và thanh khuấy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng N_2 và bổ sung dioxan (đã khử khí) (7,46 mL) dưới khí N_2. Dội vào phần không gian dư của phản ứng này 3 lần bằng khí N_2 và đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt đã được gia nhiệt trước (85°C). Sau khi khuấy qua đêm lọc hỗn hợp này qua celite và sau đó làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (1% -> 15 % MeOH/DCM) và sau đó nghiền bằng lượng nhỏ MeOH thu được 120 mg (40%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS (ESI) m/z: [M(axit boronic)-1] được tính toán cho $C_6H_7BClNO_3$: 187,02, phát hiện 187,6.

Bước 3. Tổng hợp (*R*)-4-(5-(1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-chloro-1-metylpyridin-2(1H)-on

Cân trọng lượng (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro [4.5]decan-1-yl)carbamat (100 mg, 219 µmol), kali

cacbonat (121 mg, 876 µmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (35.7 mg, 43.8 µmol) và 6-chloro-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on (76.5 mg, 284 µmol) vào trong lọ 2 dram được trang bị thanh khuấy và vách ngăn có nắp vặn. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (2,57 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) dưới khí N_2 và dội vào phần không gian dư của bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 100°C và khuấy mạnh trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite sau đó cô đặc dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký cột (0% -> 99% EtOAc/heptans). Hòa tan sản phẩm được tinh chế này trong MeOH (2 mL). Xử lý dung dịch này bằng HCl (4 M trong dioxan, 1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp tinh chế sản phẩm đã được loại bỏ bảo vệ này bằng HPLC điều chế thu được 17 mg (14%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,71 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 3,17 (ddt, J = 13,4, 11,5, 2,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 6H), 1,59 (t, J = 13,8 Hz, 2H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$: 418,20, phát hiện 418,3.

Ví dụ 298 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[2,3-dichloro-6-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-yl)(metyl)carbamat

Natri hyđrua (149 mg, 6,16 mmol) được tạo huyền phù trong DMA (10,2 mL) và làm mát hỗn hợp này đến 0°C. Ở 0°C bổ sung dung dịch chứa *tert*-butyl (5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-yl)carbamat (2 g, 5,14 mmol) trong DMA (5,14 mL) trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 phút và sau đó trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metyl iođua (425 µL, 6,83 mmol) trong một phần và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và rửa bằng natri bicacbonat và nước muối. Tách pha hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột.

Bước 2. Tổng hợp axit (6-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic

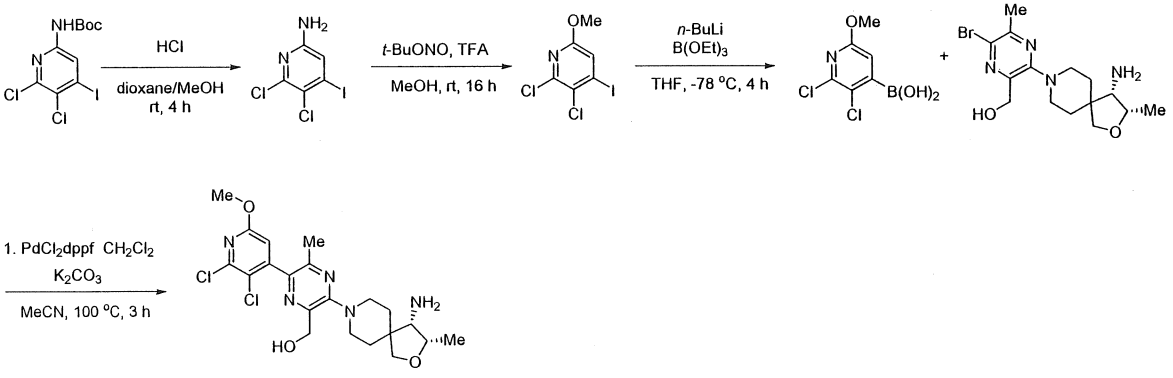
Làm lạnh hỗn hợp chứa *tert*-butyl (5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-yl)(metyl)carbamat (500 mg, 1,24 mmol) trong THF (6,19 mL) đến -78°C dưới khí N_2. Bổ sung *n*-butyl lithi (1,04 mL, 2,60 mmol) trong khoảng thời gian 5 phút và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 25 phút. Sau đó bổ sung trietyl borat (462 µL, 2,72 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 4 giờ nữa. Bổ sung nước và gia nhiệt hỗn hợp này đến 0°C. Bổ sung EtOAc và amoni clorua bão hòa và tách các pha này. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch bổ sung amoni clorua bão hòa và nước muối và làm khô qua Na_2SO_4. Sau khi lọc, làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (0 - 10% MeOH/DCM) thu được 310 mg (79%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{11}H_{15}BCl_2N_2O_4$: 321,06, phát hiện 321,2.

Bước 3. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-[2,3-dichloro-6-(metylamino)pyridin-4-yl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

(3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (100 mg, 269 µmol), [1,1′-

bis(diphenylphosphino)feroxen] dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (43,9 mg, 53,8 µmol), kali cacbonat (147 mg, 1,07 mmol) và axit (6-((*tert*-butoxycarbonyl)(metyl)amino)-2,3-dichloropyridin-4-yl)boronic (112 mg, 349 µmol) được cân trọng lượng và đưa vào lọ vi sóng được trang bị thanh khuấy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (2,68 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) dưới khí N_2 và dội vào không gian trống của bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 100°C và khuấy mạnh trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký cột (0% -> 99% EtOAc/heptans). Sau khi làm bay hơi dung môi sản phẩm nối đã được tinh chế được hấp thụ trong MeOH (2 mL) và bổ sung HCl trong dioxan (1.00 mL, 4,03 mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và tinh chế sản phẩm thô này bằng HPLC điều chế thu được 17 mg (14%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 3,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 2H), 3,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,21 – 3,13 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (dt, J = 13,9, 9,9 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{28}Cl_2N_6O_2$: 467.18, phát hiện 467.3.

Ví dụ 299 – Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspi[4.5]dec-8-yl]-6-(2,3-dichloro-6-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp 5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-amin

Hòa tan *tert*-butyl (5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-yl)carbamat (2g, 5,14 mmol) trong MeOH (20 mL) và bổ sung HCl (4M trong dioxan) (L). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp thu được sản phẩm mong muốn tinh chế bằng NMR (hiệu suất 1,5 g, theo trọng lượng). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_5H_3Cl_2IN_2$: 288,88, phát hiện 288,9.

Bước 2. Tổng hợp 2,3-dichloro-4-iodo-6-metoxypyridin

Cho *t*-butyl nitrit (1,18 mL, 10,0 mmol) vào dung dịch ở 0°C chứa 5,6-dichloro-4-iodopyridin-2-amin (550 mg, 1,90 mmol) trong MeOH (8,33 mL) và TFA (435µL, 5,70 mmol) sao cho luôn duy trì nhiệt độ dưới 5°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung cẩn thận nước và sau đó cô đặc đến khô. Tinh chế hỗn hợp thô này bằng sắc ký cột thu được 381 mg (67%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_6H_4Cl_2INO$: 303,88, phát hiện 304.0.

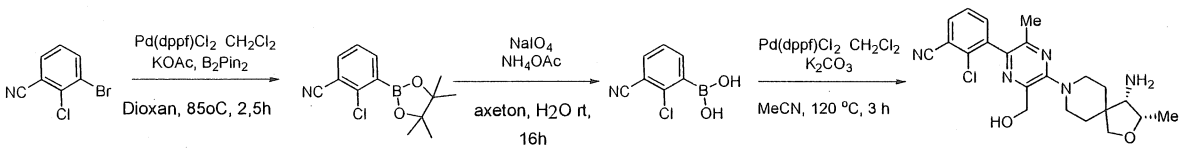
Bước 3. Tổng hợp axit (2,3-dichloro-6-metoxypyridin-4-yl)boronic

Làm lạnh hỗn hợp chứa 2,3-dichloro-4-iodo-6-metoxypyridin (215 mg, 707 µmol) trong THF (3,53 mL) đến -78 °C dưới khí N_2. Bổ sung *n*-butyl lithi (592 µL, 1,48 mmol) trong khoảng thời gian 5 phút và khuấy hỗn hợp này ở - 78°C trong 25 phút. Sau đó, bổ sung trietyl borat (263 µL, 1,55 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 4 giờ. Sau đó bổ sung nước và gia nhiệt hỗn hợp này đến 0°C. Bổ sung EtOAc và amoni clorua bão hòa và tách các pha này. Rửa pha hữu cơ bằng amoni clorua bão hòa bổ sung và nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 và làm nay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột thu được 124 mg (79%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_6H_6BCl_2NO_3$: 220,98, phát hiện 221.0.

Bước 4. Tổng hợp {3-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichloro-6-metoxypyridin-4-yl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

Axit (2,3-dichloro-6-metoxypyridin-4-yl)boronic (63.0 mg, 284 µmol), kali cacbonat (121 mg, 876 µmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (35,7 mg, 43,8 µmol) và (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (100 mg, 219 µmol) được cân trọng lượng vào trong lọ 2 dram được trang bị vách ngăn có nắp vặn và thanh khuấy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (2.18 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) dưới khí N_2 và dội vào không gian trống của bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 100°C và khuấy mạnh trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite. Làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 15.8 mg (17%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 3,26 – 3,04 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,96 (dt, J = 21,2, 10,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{27}Cl_2N_5O_3$: 468,16, phát hiện 468,4.

Ví dụ 300 – Tổng hợp 3-{5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}-2-chlorobenzonitril



Bước 1. Tổng hợp 2-chloro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

3-bromo-2-chlorobenzonitril (500 mg, 2,30 mmol), bis(pinacolato)diboron (741 mg, 2,92 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (93,9 mg, 115 µmol) và kali axetat (689 mg, 7,03 mmol) được cân trọng lượng vào trong lọ 40ml được trang bị nắp vặn nhựa teflon/cao su và thanh khuấy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2, bổ sung dioxan (đã khử khí) (18,4 mL) dưới khí N_2 và dội vào phần không gian dư của phản ứng này 3 lần nữa bằng khí N_2. Đặt phản ứng này vào trong khối gia nhiệt được gia nhiệt trước đến 85°C và khuấy mạnh ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng lọc hỗn hợp này qua celite, làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (0 - 99% EtOAc/heptans) thu được 370 mg (61%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{13}H_{15}BClNO_2$: 264,10, phát hiện 263,8.

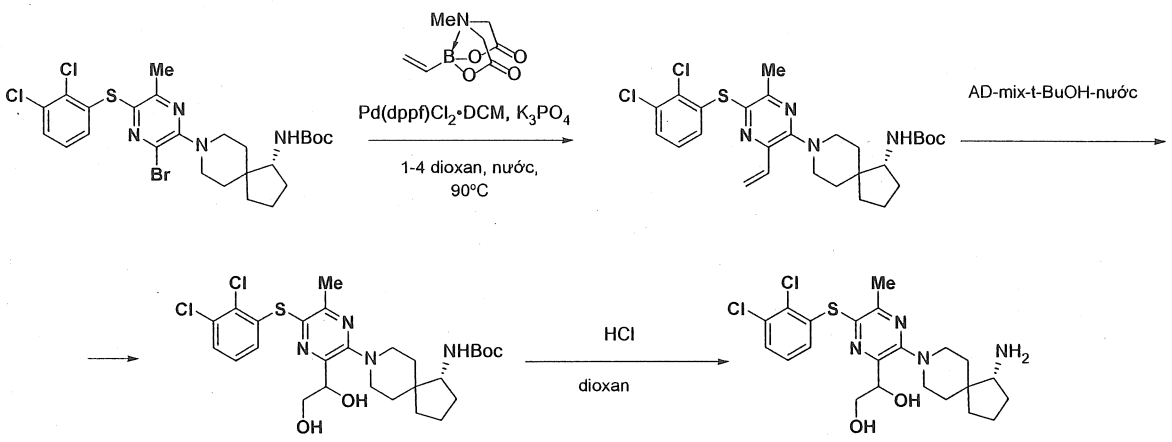
Bước 2. Tổng hợp axit (2-chloro-3-xyanophenyl)boronic

Bổ sung natri periodat (375 mg, 1,76 mmol) và amoni axetat (135 mg, 1,76 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-chloro-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (155 mg, 588 µmol) trong axeton (3,92 mL) và nước (1,96 mL). Khuấy huyền phù thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết kiệt bằng EtOAc. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (0 - 25% MeOH/DCM) thu được 281 mg (69%) sản phẩm mong muốn. LC-MS (ESI) m/z: [M - H] được tính toán cho $C_7H_5BClNO_2$: 180.00, phát hiện 180,2.

Bước 3. Tổng hợp 3-{5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}-2-chlorobenzonitril

(3-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-bromo-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (100 mg, 269 µmol), kali cacbonat (147 mg, 1,07 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (43,9 mg, 53,8 µmol) và axit (2-chloro-3-xyanophenyl)boronic (63,3 mg, 349 µmol) được cân trọng lượng vào trong lọ 2 dram được trang bị vách ngăn có nắp vặn và thanh khuấy. Dội vào bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Bổ sung MeCN (2,68 mL, được khử khí bằng cách vảy với N_2 trong 1 giờ) dưới khí N_2 và dội vào không gian trống của bình phản ứng này 3 lần bằng khí N_2. Đặt hỗn hợp này vào trong khối gia nhiệt đã được gia nhiệt trước ở 120°C và khuấy mạnh trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua nút celite. Làm bay hơi dịch lọc này đến khô và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 33,7 mg (29%) sản phẩm mong muốn. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,34 – 4,28 (m, 1H), 3,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 3H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,10 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,87 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{26}ClN_5O_2$: 428,19, phát hiện 428,1.

Ví dụ 301 – Tổng hợp 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diol



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-vinylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Nạp vào bình 4mL (*R*)-*tert*-butyl (8-(3-bromo-5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (100 mg, 0,1659 mmol, Ví dụ 43 và 44), este MIDA của axit vinylboronic (45,5 mg, 0,2488 mmol), và [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]dichloropalađi(II), tạo phức với DCM (13,5 mg, 0,01658 mmol). Sau đó dội vào lọ này khí nitơ trước khi bổ sung 1,4-dioxan đã được khử khí (1,65 mL) vào lọ này, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau thời gian này, bổ sung dung dịch chứa kali phosphat (211 mg, 0,9954 mmol, 6 đương lượng) trong nước (330 µL) vào lọ này, mà sau đó được đặt trong bể nhiệt ở 90°C và để khuấy. Sau 2 giờ, làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và nước (5 mL). Tách các lớp này, và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng nước (5 mL) và nước muối (5 mL). Sau đó làm khô pha hữu cơ rửa sạch này qua natri sulfat. Sau đó lọc dung dịch đã làm khô này, và cô đặc dịch lọc để thu được chất rắn màu cam. Tinh chế dầu này bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl (*R*)-(8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-vinylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat là dầu màu vàng sáng (46.5 mg, hiệu suất 51%). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2S$: 549,2; phát hiện 549,5.

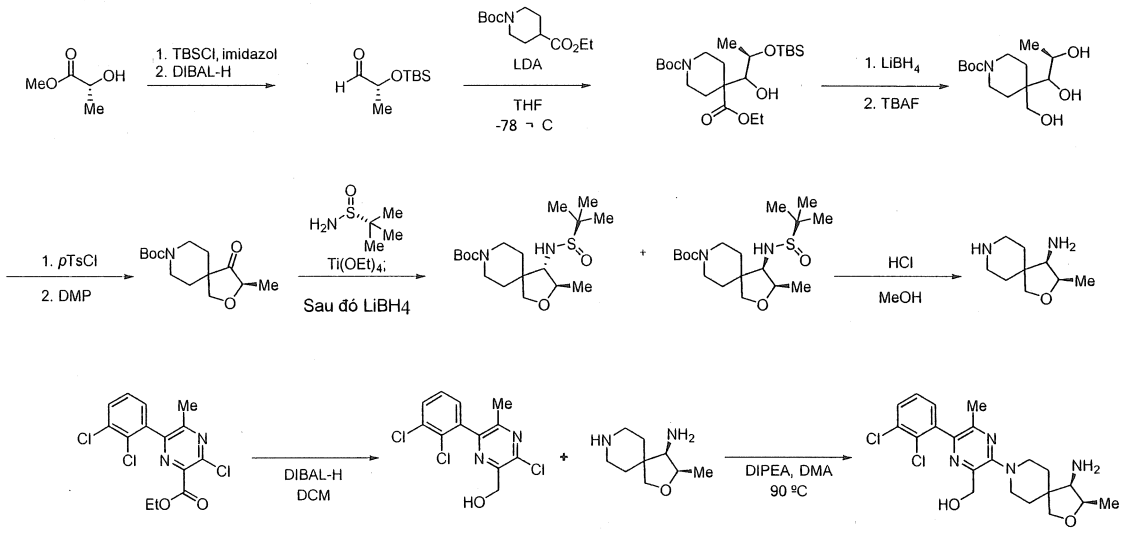
Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(1,2-dihydroxyetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Nạp vào lọ 4mL AD-mix-beta (118 mg), *t*-BuOH (0.5 mL) và nước (0,5 mL). Làm lạnh dung dịch màu cam thu được này đến 0°C, và bổ sung dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl (8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-6-metyl-3-vinylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (46,5 mg, 0,08461 mmol, 1 đương lượng) trong *t*-BuOH (0,5 mL) vào lọ này. Để khuấy hỗn hợp thu được ở 4°C. Sau khi khuấy trong 96 giờ, tách phân đoạn phản ứng này giữa EtOAc (10 mL) và nước (5 mL). Tách các lớp này, và rửa pha hữu cơ lần lượt bằng nước (5 mL) và nước muối (5 mL). Dung dịch hữu cơ đã được rửa này được làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc thành dầu màu nâu-cam. Nguyên liệu thô này được thực hiện bước tiếp theo không cần tinh chế hoặc phân tích đặc điểm tiếp.

Bước 3. Tổng hợp 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diol

Nạp vào lọ 2mL *tert*-butyl ((1*R*)-8-(5-((2,3-dichlorophenyl)thio)-3-(1,2-dihydroxyetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (24,5 mg, 0,042 mmol, 1 đương lượng), dioxan (2 mL), và HCl trong dioxan (4 M, 2 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp thu được chất rắn màu vàng-cam. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 1-(3-((*R*)-1-amino-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-metylpyrazin-2-yl)etan-1,2-diol (2,1 mg, hiệu suất 11%). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_2S$: 483,1; phát hiện 483,3.

Ví dụ 302 – Tổng hợp (3-((3*R*,4*R*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bước 1. Tổng hợp metyl (*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanoat

Nạp vào bình khô 500 mL imidazol (6,53 g, 96.0 mmol, 2 đương lượng) và DCM (240 mL) trước khi được làm lạnh đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung lần lượt (*R*)-metyl 2-hydroxypropanoat (5 g, 48.0 mmol, 1 đương lượng) và TBSCl (9,40 g, 62,4 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch này, và làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 21 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng này, và rửa phần dư còn lại là chất rắn bằng DCM. Rửa dịch lọc gom được lần lượt bằng HCl 1M (100 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL), và nước muối (100 mL). Sau đó, làm khô dung dịch hữu cơ đã được rửa này qua natri sulfat, lọc và cô đặc thu được metyl (*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanoat là dầu trong, không màu (10,4 g, hiệu suất 100%). Nguyên liệu thô này được thực hiện bước tiếp theo không cần tinh chế hoặc phân tích đặc điểm tiếp.

Bước 2. Tổng hợp (*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanal

Nạp vào bình khô 200mL (*R*)-metyl 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanoat (1 g, 4,57 mmol, 1 đương lượng) và DCM (45,6 mL), và làm lạnh dung dịch thu được này đến –78°C. Ngay khi lạnh, bổ sung nhỏ giọt diisobutylnhôm hyđrua (1 M trong DCM, 6,85 mL, 6,85 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch trong này, mà sau đó khuấy ở –78°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước muối

Rochelle bão hòa (40 mL) ở –78°C, và sau đó làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau thời gian này, chuyển phản ứng này sang phễu tách, và tách các lớp này. Sau đó rửa pha nước bằng DCM (2 lần x 40 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối. Sau đó làm khô dung dịch hữu cơ đã được rửa này qua natri sulfat, lọc và cô đặc thành dầu trong, không màu. Dầu thô này được thực hiện bước tiếp theo không cần tinh chế hoặc phân tích đặc điểm tiếp.

Bước 3. Tổng hợp 1-(*tert*-butyl) 4-etyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)piperidin-1,4-dicarboxylat

Nạp vào bình khô 50 mL THF (15,2 mL) và làm lạnh đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung LDA (6,84 mL, 6,84 mmol, 1,5 đương lượng) vào bình này, tạo thành dung dịch màu vàng đục. Cho vào dung dịch này 1-*tert*-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,17 mL, 4,78 mmol, 1,05 đương lượng) theo phương thức nhỏ giọt. Sau khi hoàn thành việc bổ sung này, khuấy phản ứng này ở 0°C trong 30 phút. Sau thời gian này, bổ sung (*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propanal (860 mg, 4,56 mmol, 1 đương lượng) trong THF (2 mL + 2 mL rửa) vào phản ứng này theo phương thức nhỏ giọt, và để khuấy hỗn hợp thu được này trong 1 giờ ở 0°C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 23°C và khuấy trong 1 giờ. Sau thời gian này, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa : nước (1:4, 10 mL) ở 23°C. Chuyển hỗn hợp hai pha này sang phễu tách, và tách các lớp này. Sau đó, chiết pha nước bằng EtOAc (3x10 mL), và làm khô các phần chiết hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc đến dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột thu được 1-(*tert*-butyl) 4-etyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (1,17 g, hiệu suất 58% qua 3 bước). LC-MS (ESI): m/z: [M + Na] được tính toán cho $C_{22}H_{43}NO_6Si$: 468,3; phát hiện 468,4.

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Nạp vào bình khô 50mL 1-*tert*-butyl 4-etyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (1,17 g, 2,62 mmol, 1 đương lượng) và THF (13,1 mL) thu được dung dịch trong, không màu. Cho vào dung dịch này lithi borohyđrua (2 M trong THF, 1,96 mL, 3,93 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy dung dịch trong, không màu thu được này. Sau 72 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng này đến 0°C, và bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa:nước (1:2, 3,25 mL) để dừng phản ứng này. Quan sát thấy sự phát khí, và tiếp tục khuấy cho tới khi dừng phát khí. Sau thời gian này, pha loãng phản ứng này bằng EtOAc (10 mL), và tách các lớp này. Sau đó, chiết pha nước bằng EtOAc (3 lần x 10 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc thành dầu trong một phần, không màu mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 5. Tổng hợp *tert*-butyl 4-((2*R*)-1,2-dihydroxypropyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Nạp vào lọ nhựa 20mL lần lượt *tert*-butyl 4-((2*R*)-2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (1,05 g, 2,60 mmol, 1 đương lượng), THF (8,66 mL), và tetrabutylamoni florua (3,90 mL, 3,90 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 3 giờ, dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa:nước (1:2, 2,5 mL). Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (10 mL), và tách các lớp này. Sau đó, chiết pha nước bằng EtOAc (3 lần x 10 mL), và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc thu được dầu thô. Tinh chế dầu này bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl 4-((2*R*)-1,2-dihydroxypropyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (625 mg, 2,16 mmol, hiệu suất 83% qua 2 bước) là dầu trong, nhớt.

Bước 6. Tổng hợp *tert*-butyl (3*R*)-4-hydroxy-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Nạp vào bình khô 50mL natri hyđrua (300 mg, 7,52 mmol, 3,5 đương lượng) và dội vào khí nitơ. Sau đó bổ sung THF (10 mL) vào bình này, và làm lạnh hồ nhão thu được này đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2*R*)-1,2-dihydroxypropyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (625,5 mg, 2,15 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4 mL + 2 mL rửa) vào hồ nhão này. Ngay sau khi bổ sung xong, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (409 mg, 2,15 mmol, 1 đương lượng) trong THF (1 mL + 1 mL rửa) vào hồ nhão này. Khuấy hỗn hợp thu được này trong 1 giờ ở 0°C, sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng này đến –20°C và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa (1 mL). Khuấy mạnh hỗn hợp thu được này trong 10 phút trước khi bổ sung thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 mL) và nước muối (5 mL) vào bình này. Pha loãng hỗn hợp thu được này bằng EtOAc (10 mL), và tách các lớp này. Sau đó, chiết pha nước bằng EtOAc (3 lần x 10 mL). Sau đó làm khô các phần chiết hữu cơ gom được qua natri sulfat, lọc và cô đặc thành dầu được trộn với chất rắn chất rắn màu trắng. Hòa tan hỗn hợp này trong DCM và lọc, và dầu thu được theo cách này được cô đặc và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 7. Tổng hợp *tert*-butyl (*R*)-3-metyl-4-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Nạp vào bình khô 25mL *tert*-butyl (3*R*)-4-hydroxy-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (570 mg, 2,13 mmol, 1 đương lượng) và DCM (5,32 mL), và làm lạnh dung dịch thu được này đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung Dess-Martin periodinan (1,17 g, 2,76 mmol, 1,3 đương lượng) là chất rắn trong một phần, và để khuấy hỗn hợp thu được này ở 0°C Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô đặc phản ứng này, và pha loãng nguyên liệu thô này bằng DCM. Lọc hỗn hợp thu được này, và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô này

bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl (*R*)-3-metyl-4-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (439 mg, 1,63 mmol, hiệu suất 77% qua 2 bước) là dầu trong, không màu. LC-MS (ESI): m/z: [M + Na] được tính toán cho $C_{14}H_{23}NO_4$: 292,2; phát hiện 292,2.

Bước 8. Tổng hợp *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat and *tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Nạp vào bình khô áp suất dung tích 15 mL titan(IV) etanolat (1,35 mL, 6,48 mmol, 4 đương lượng), sau đó bổ sung lần lượt dung dịch chứa *tert*-butyl (*R*)-3-metyl-4-oxo-2-oxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (439 mg, 1,62 mmol, 1 đương lượng) trong THF (5,40 mL) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (392 mg, 3,24 mmol, 2 đương lượng). Sau đó bịt kín bình áp suất này bằng nắp vặn xoáy, và gia nhiệt dung dịch màu vàng xám này đến 90°C. Sau khi khuấy trong 23 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng này đến –10°C, và bổ sung nhỏ giọt MeOH (540 µL) vào dung dịch màu vàng này. Sau đó bổ sung lithi borohyđrua (810 µL, 1,62 mmol, 1 đương lượng) theo phương thức nhỏ giọt, và khuấy dung dịch màu vàng đục thu được này ở –10°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, sau đó dừng phản ứng này ở –5°C bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (~2 mL), sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Sau đó làm ấm hỗn hợp màu trắng sữa được pha loãng này đến nhiệt độ trong phòng kèm khuấy mạnh trong 30 phút. Sau thời gian này, lọc hỗn hợp này qua miếng thấm Celite, và cô đặc dịch lọc trong, không màu, thành dầu màu vàng đục có mặt một số hạt rắn. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng sắc ký cột thu được *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (235.8 mg, hiệu suất 39%) và *tert*-butyl (3*R*,4*R*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (190.1 mg, hiệu suất 31%) tương ứng là chất rắn màu trắng và dầu trong. LC-MS (ESI): m/z: [M + Na] được tính toán cho $C_{18}H_{34}N_2O_4S$: 397,2; phát hiện 397,2.

Bước 9. Tổng hợp (3*R*,4*R*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin

Nạp vào lọ 20 mL (3*R*,4*R*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (190,1 mg, 0,5072 mmol, 1 đương lượng) và MeOH (1,01 mL). Cho vào dung dịch này HCl trong dioxan (4 M, 1,26 mL, 5,07 mmol, 10 đương lượng), sau đó, đóng kín lọ này và gia nhiệt đến 50°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, cô đặc dung dịch này và sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 10. Tổng hợp (3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

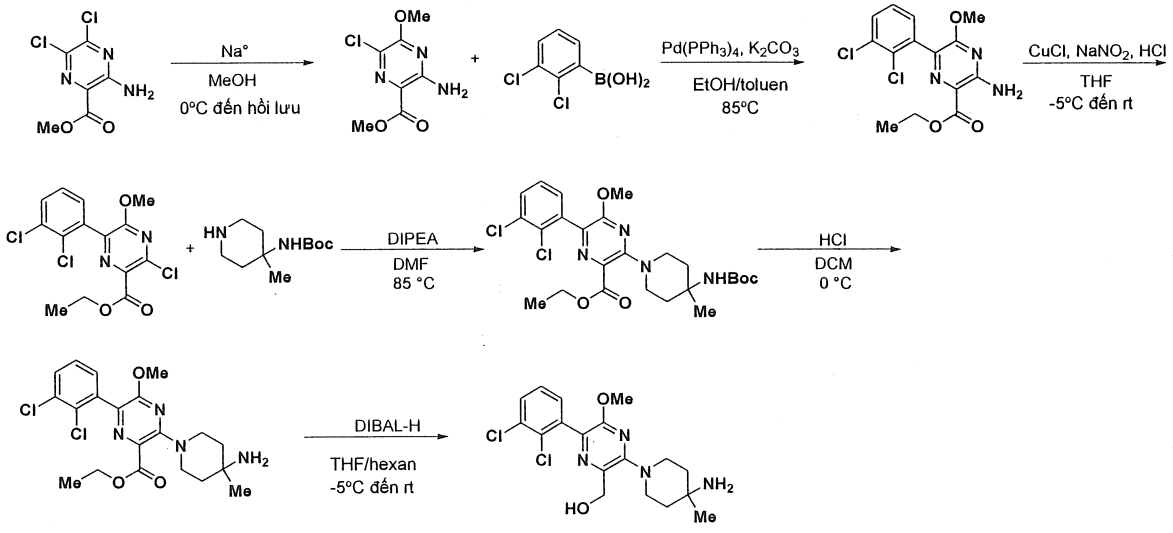
Làm lạnh dung dịch chứa etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,59 g, 4,61 mmol, 1 đương lượng) trong THF (14 mL) đến 0°C. Ngay khi lạnh, bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (1M trong hexan, 13,8 mL, 13,8 mmol, 3 đương lượng), và làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dietyl ete và làm lạnh đến 0°C. Sau đó, dừng phản ứng này bằng cách lần lượt bổ sung nước (0,55 mL), dung dịch NaOH 15% (0,55 mL), và nước (1,4 mL). Khuấy hỗn hợp thu được này trong 30 phút trước khi lọc hỗn hợp này, và cô đặc dịch lọc. Hòa tan phần dư còn lại thô thu được theo cách này trong DCM (30 ml) và rửa lần lượt bằng nước (20 mL) và nước muối (50 mL). Các dịch nước được rửa này được chiết lại bằng DCM, và cô đặc các lớp hữu cơ gom được dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô thu được theo cách này bằng sắc ký cột thu được (3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (0,99 g, hiệu suất 71%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

Bước 11. Tổng hợp (3-((3*R*,4*R*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

Nạp vào lọ 20mL lần lượt (3*R*,4*R*)-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-4-amin (86,3 mg, 0,5068 mmol, 1,5 đương lượng), (3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (102 mg, 0,3378 mmol, 1 đương

lượng), DMA (3,37 mL), và N,N-Diisopropyletylamin (557 µL, 3,37 mmol, 10 đương lượng). Sau đó đậy kín lọ này, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 90°C. Sau khi khuấy trong 36 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng này, và tinh chế phần dư còn lại là hợp chất thô bằng HPLC điều chế thu được (3-((3*R*,4*R*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol (24 mg, hiệu suất 16% qua 2 bước). (3-((3*R*,4*R*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol được phân tách là muối format của nó. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,29 (qd, J = 6,5, 4,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,35 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,7, 10,9, 2,9 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 13,6, 10,8, 2,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,71 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_2$: 437,1; phát hiện 437,3.

Ví dụ 303 – Tổng hợp [3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-yl]metanol



Bước 1. Tổng hợp metyl 3-amino-6-chloro-5-metoxypyrazin-2-carboxylat

Bổ sung cẩn thận kim loại natri (0,31 g, 13,5 mmol, 1 đương lượng) vào MeOH khan (300 mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi quan sát thấy hòa tan hoàn toàn. Bổ sung metyl 3-amino-5,6-dichloropyrazin-2-carboxylat (3.00 g, 13,5 mmol, 1 đương lượng) và khuấy hỗn hợp này ở hồi lưu trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc sản phẩm thu được metyl 3-amino-6-chloro-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (2,45 g, 83%) được sử dụng không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s 2H), 3,97 (s 3H), 3,80 (s 3H).

Bước 2. Tổng hợp etyl 3-amino-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat

Nạp vào ống phản ứng 3-amino-6-chloro-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (1,06 g, 4,87 mmol, 1 đương lượng), axit 2,3-dichlorophenyl boronic (1,39 g, 7,26 mmol, 1,5 đương lượng) và K_2CO_3 (3,34 g, 24,2 mmol, 4,96 đương lượng). Bổ sung toluen (26,5 mL) và etanol (35 mL), hỗn hợp này được chốt bằng argon, và bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (281 mg, 0,24 mmol, 0,05 đương lượng). Đậy kín ống này và khuấy phản ứng ở 85°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và chiết hợp chất thô bằng etyl axetat. Cô đặc các lớp hữu cơ này và tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột (SiO_2, 5-20% etyl axetat trong hexan) thu được etyl 3-amino-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (703 mg,, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (m, 1H), 7,67 (s 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 4,33 – 4,21 (m, 2H), 3,88 (s 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 3. Tổng hợp etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat

Hòa tan etyl 3-amino-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (379 mg, 1,11 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4,7 mL) và làm lạnh đến 5°C. Bổ sung nhỏ giọt HCl 12M (1,40 mL) và khuấy dung dịch thu được trong 20 phút ở 5°C sau đó bổ sung $NaNO_2$ (305 mg, 4,43 mmol, 4 đương lượng). Khuấy phản ứng này

trong 1 giờ ở 5°C và sau đó bổ sung theo phần CuCl (219 mg, 2.22 mmol, 2 đương lượng). Bổ sung THF (1 mL) và gia nhiệt phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Chiết sản phẩm này bằng etyl axetat và tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat 5% trong hexan) thu được etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (158 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 – 7,62 (m, 1H), 7,54 (s 1H), 7,53 (m, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 4. Tổng hợp etyl 3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metylpiperidin-1-yl}-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat.

Hòa tan etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (158 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng), *tert*-butyl(4-metylpeperidin-4-yl)carbamat (141 mg, 0,7 mmol, 1,5 đương lượng) và DIPEA (0,15 mL, 0,9 mmol, 2 đương lượng) trong DMF (3.16 mL) trong bình phản ứng kín bằng thủy tinh. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85 °C qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và tinh chế sản phẩm thông qua sắc ký cột (SiO_2, 0-20% etyl axetat trong hexan) thu được etyl 3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metylpiperidin-1-yl}-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (210 mg, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 6,65 (s 1H), 4,27 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s 3H), 3,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32 – 1,25 (m, 6H)

Bước 5. Tổng hợp etyl 3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxy pyrazin-2-carboxylat

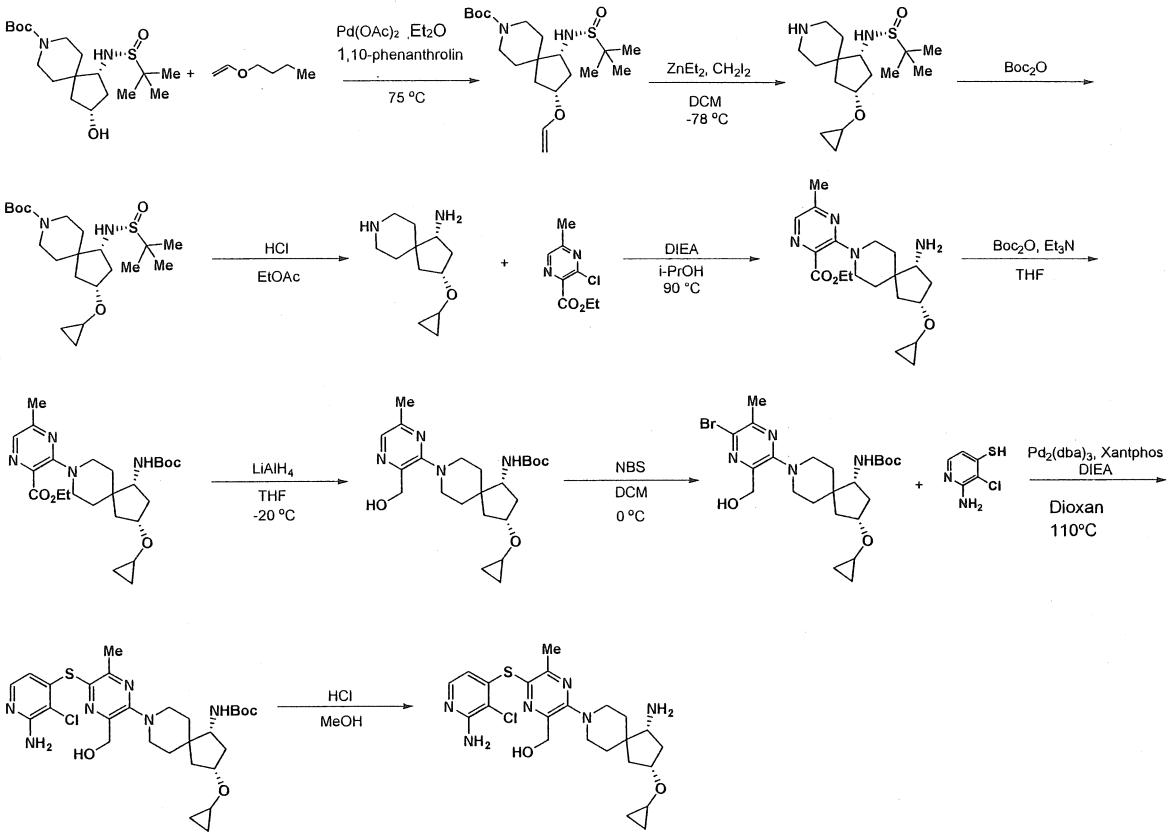
Làm lạnh dung dịch chứa etyl 3-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-metylpiperidin-1-yl}-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxylat (214 mg, 0,40 mmol, 1 đương lượng) trong

DCM (4 mL) đến 0°C và sau đó thổi khí HCl vào trong dung dịch này. Sau 40 phút, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi dung môi thu được sản phẩm thô. Bổ sung nước (10 mL) vào phần dư còn lại này và làm lạnh dung dịch thu được này. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để điều chỉnh pH đến khoảng 9. Chiết sản phẩm này bằng etyl axetat và cô đặc các phần chiết hữu cơ gom được dưới áp suất thấp thu được etyl 3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxy pyrazin-2-carboxylat (178 mg, 100%) là dầu màu cam sáng được sử dụng không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s 3H), 3,53 (m, 4H), 1,63 – 1,42 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (s 3H).

Bước 6. Tổng hợp [3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-yl]metanol

Làm lạnh dung dịch chứa etyl 3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxy pyrazin-2-carboxylat (172 mg, 0,39 mmol, 1 đương lượng) trong THF (3 mL) đến -5°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch DIBAL-H 1M (1M trong hexan, 1,17 mL, 1,17 mmol, 3 đương lượng). Sau khi bổ sung, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, pha loãng phản ứng này bằng Et_2O (5 mL) và làm lạnh. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung lần lượt H_2O (0,05 mL), dung dịch NaOH 15% (0,05 mL), và H_2O (0,12 mL). Khuấy huyền phù thu được này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó lọc và rửa bánh đã được lọc này bằng Et_2O. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột thu được [3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metoxypyrazin-2-yl]metanol (76 mg, 49%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2 H), 5,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 – 3,45 (m, 4H), 1,63 – 1,45 (m, 4H), 1,12 (s 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_2$: 397,1; phát hiện 397,6.

Ví dụ 304 – Tổng hợp {6-[(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)sulfanyl]-3-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(vinyloxy)-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Dưới môi trường khí N_2, khuấy 1,10-phenanthrolin (289 mg, 1,60 mmol, 0,12 đương lượng) và $Pd(OAc)_2$ (299 mg, 1,33 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1-vinyloxybutan (53 g, 534 mmol, 68,6 mL, 40 đương lượng) trong 10 phút. Sau đó bổ sung *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-hydroxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (5 g, 13,3 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (1,35 g, 13,3 mmol, 1,86 mL, 1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được này đến 75°C trong 20 giờ. Cô đặc phản ứng này *trong chân không* thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng cột sắc ký silicagel nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat từ 1:0 đến 0:1) thu được *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-

butylsulfinyl)amino)-3-(vinyloxy)-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (4 g, 9,99 mmol, hiệu suất 75%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{37}N_2O_4S$: 401,2; phát hiện 401,1.

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Hai mẻ tương đương nhau được thiết lập song song. Cho diiodometan (8,02 g, 29,96 mmol, 2,42 mL, 6 đương lượng) trong DCM khô (5 mL) vào dung dịch chứa dietylkẽm (1M, 14,98 mL, 3 đương lượng) trong DCM khô (20 mL) ở 0°C trong 10 phút, sau đó đến *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-(vinyloxy)-8-azaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (2 g, 4,99 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khô (5 mL) dưới khí N_2 ở 0°C, sau đó khuấy ở 20°C trong 14 giờ. Bổ sung NH_4Cl bão hòa (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng này, và chiết sản phẩm này bằng DCM (2 lần x 10 mL). Cho vào pha nước di-*tert*-butyl dicacbonat (1,09 g, 4,99 mmol, 1,15 mL, 1 đương lượng), và $NaHCO_3$ (629 mg, 7,49 mmol, 291 µL, 1,5 đương lượng), sau đó khuấy hỗn hợp thu được này ở 20°C trong 15 giờ. Gom hai mẻ song song này lại. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (20 mL x 3 lần), gom tất cả pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, sau đó lọc, cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat =1:0 đến 0:1 thu được *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (1,6 g, 3,27 mmol, hiệu suất 33%, độ tinh khiết 84%) là dầu không màu. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{16}H_{30}N_2O_2S$: 315,2; phát hiện 315,1.

Bước 3. Tổng hợp (1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin hydroclorua

Cho HCl/EtOAc (20 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-1-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (1,5 g, 3,62 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (20 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 25°C trong 2 giờ. Cô đặc phản ứng này dưới áp suất thấp thu

được (1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin hydroclorua (0,892 g, 2,49 mmol, hiệu suất 100%, HCl) là chất rắn màu trắng và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{12}H_{22}N_2O$: 211,2; phát hiện: 211,2.

Bước 4. Tổng hợp etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho etyl 3-chloro-5-metyl-pyrazin-2-carboxylat (725 mg, 3,61 mmol, 1 *đương lượng)* và DIPEA (3,27 g, 25,3 mmol, 4,41 mL, 7 đương lượng) vào dung dịch chứa (1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4,5]decan-1-amin hydroclorua (0,89 g, 3,61 mmol, 1 đương lượng) trong rượi isopropyl (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90 °C trong 16 giờ, cô đặc dưới áp suất thấp thu được etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,36 g, hợp chất thô) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{30}N_4O_3$: 375,2; phát hiện: 375,1.

Bước 5. Tổng hợp etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho di-*tert*-butyl dicacbonat (1,57 g, 7,21 mmol, 1,66 mL, 2 đương lượng) và trietylamin (368 mg, 3,61 mmol, 501 □L, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (1,35 g, 3,61 mmol, 1 đương lượng) trong THF (20 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột (Ete dầu mỏ/Etyl axetat = 1:0 đến 0:1) thu được etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0,6 g, 1,26 mmol, hiệu suất 35%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{25}H_{38}N_4O_5$; 475,3; phát hiện: 475,2.

Bước 6. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho $LiAlH_4$ (2,5 M, 5,06 mL, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0,6 g, 1,26 mmol, 1 đương lượng) trong THF (10 mL) ở -20°C. Khuấy dung dịch phản ứng này ở -20°C trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng nước (10 mL) và điều chỉnh pH phản ứng đến 3 bằng HCl 1M. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (3 lần x 30mL) và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (1 lần x 20 mL) và làm khô qua natri sulfat. Lọc và cô đặc dưới áp suất thấp, sau đó đến tinh chế bằng sắc ký cột thu được ((1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (0,435 g, 1,01 mmol, hiệu suất 79%) là dầu màu vàng.

Bước 7. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

Cho NBS (197 mg, 1,11 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-(3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (435 mg, 1,01 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 phút, và dừng bằng Na_2SO_3 bổ sung (10 mL) ở 25°C. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 1:0 đến 0:1) thu được *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (0,4 g, 0,782 mmol, 77%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4,91 (d, *J* = 9,48 Hz, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 4,10 - 4,04 (m, 1 H) 3,90 - 3,81 (m, 1 H) 3,54 (br s, 1 H) 3,43 - 3,30 (m, 2 H) 3,24 (d, *J* = 3,09 Hz, 1 H) 3,04 – 2,89 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,30 - 2,16 (m, 1 H) 1,89 - 1,68 (m, 6 H) 1,60 (d, *J* = 14,33 Hz, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 0,56 (s, 2 H) 0,47 (d, *J* = 5,73 Hz, 2 H).

Bước 8. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat

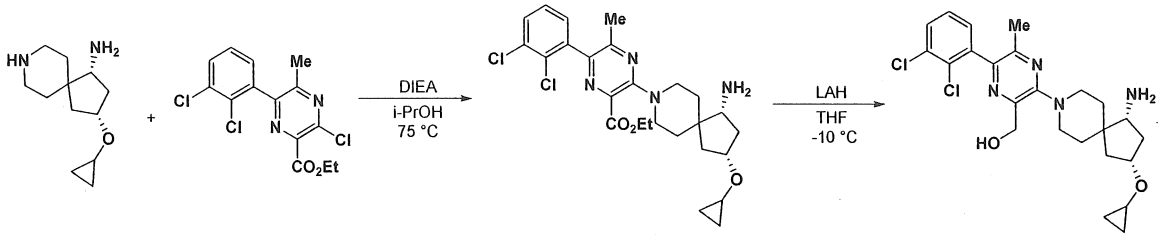
Cho 2-amino-3-chloro-pyridin-4-thiol (188 mg, 1,17 mmol, 2 đương lượng), Xantphos (67,9 mg, 0,117 mmol, 0,2 *đương lượng)*, DIPEA (152 mg, 1,17 mmol, 204 mL, 2 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (53,7 mg, 0,0586 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-bromo-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (0,3 g, 0,586 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (6 mL) dưới khí N_2. Khuấy phản ứng này ở 110°C trong 1 giờ dưới bầu khí trơ, pha loãng bằng nước (6 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần x 20 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (1 lần x10 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat, 1:0 to 0:1) thu được *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (0,3 g, 0,507 mmol, 86%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{28}H_{39}ClN_6O_4S$: 591,2; phát hiện 591,1.

Bước 9. Tổng hợp (6-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-5-metylpyrazin-2-yl)metanol

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl ((1*R*,3*R*)-8-(5-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-yl)carbamat (0,34 g, 0,575 mmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (10 mL) ở 25°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được {6-[(2-amino-3-chloropyridin-4-yl)sulfanyl]-3-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-5-metylpyrazin-2-yl}metanol (0,127 g, 0,247 mmol, 43%) là muối format. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,53 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 5,62 Hz, 1 H), 5,90 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,24- 4,21 (m, 1 H), 4,04 – 3,85 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,17 - 3,14 (m, 2 H), 2,48 - 2,44 (m, 4 H), 2,08 - 2,07 (m, 2 H), 1,82 - 1,76 (m, 4 H), 1,56 (d, *J* = 11,98 Hz, 1 H), 0,57 -

0,49 (m, 4 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{23}H_{31}ClN_6O_2S$: 491,2; phát hiện 491,1.

Ví dụ 305 –Tổng hợp {3-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol



Bước 1. Tổng hợp etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

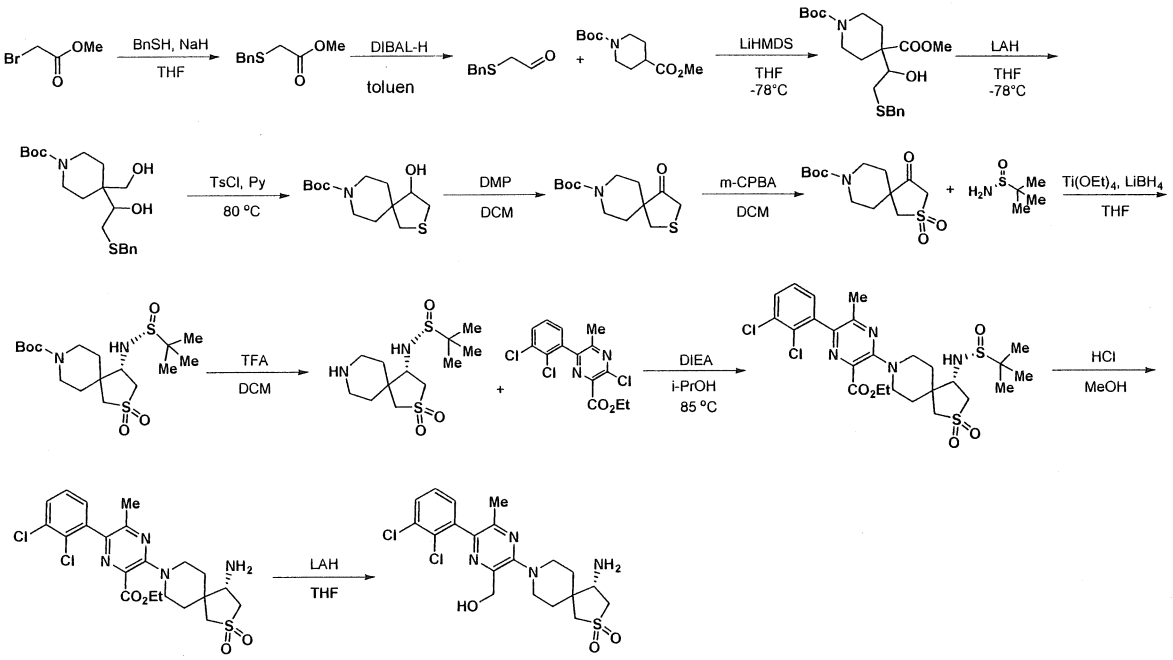
Gia nhiệt hỗn hợp chứa etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (83,4 mg, 0,241 mmol, 1 đương lượng) và (1*R*,3*R*)-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-1-amin (59,5 mg, 0,241 mmol, 1 đương lượng) và DIPEA (93,51 mg, 0,723 mmol, 126,03 □L, 3,0 đương lượng) trong rượu isopropyl (3 mL) đến 75°C trong 10 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 lần x 10mL). Pha chứa nước gom được được chiết lại bằng EtOAc (3 lần x 20 mL) và rửa các phần chiết hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc *trong chân không* thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc, từ 1:0 đến 0:1) thu được etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (60 mg, 41%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_3$: 519,2; phát hiện 519,1.

Bước 2. Tổng hợp {3-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol

Hai mẻ tương đương nhau được thiết lập song song. Cho $LiAlH_4$ (2,5 M trong THF, 231 □L, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 3-((1*R*,3*R*)-1-

amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (30 mg, 0,058 mmol, 1 đương lượng) trong THF (1 mL) ở -10°C. Trong 5 phút dừng phản ứng này bằng cách bổ sung chậm nước (2 mL). Gom hai mẻ song song này lại, lọc, và rửa bánh rắn này bằng MeOH (2 mL) thu được dung dịch. Tinh chế dung dịch này bằng HPLC điều chế và sau đó bằng SFC thu được {3-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-xyclopropoxy-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-yl}metanol (9,9 mg, 17%) là dịch mẹ. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,62 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,32 - 7,35 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,17 (m, 1 H), 3,62 - 3,79 (m, 2 H), 2,99 - 3,15 (m, 3 H), 2,42 (m, 1 H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (m, 2 H), 1,75 - 1,91 (m, 3 H), 1,70 (d, *J*=13,2 Hz, 1 H), 1,46 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 0,40 - 0,61 (m, 4 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_2$: 477.2; phát hiện 477.1.

Ví dụ 306 – Tổng hợp (4*S*)-4-amino-8-[5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl]-2λ^6-thia-8-azaspiro[4.5]decan-2,2-dion



Bước 1. Tổng hợp metyl 2-(benzylthio)axetat

Cho metyl 2-bromoaxetat (50 g, 326,85 mmol, 30,85 mL, 1,2 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa phenylmetanthiol (33,85 g, 272,4 mmol, 31,9 mL, 1 đương lượng) và NaH (32,7 g, 817,15 mmol, độ tinh khiết 60%, 3 đương lượng) trong THF (1000 mL) ở 0°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (400 mL). Chiết sản phẩm này bằng etyl axetat (2 lần x 800 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (1 lần x 50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 10:1 đến 1:1) thu được metyl 2-(benzylthio)axetat (38 g, 193,62 mmol, 71%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,33 - 7,26 (m, 4 H) 7,25 - 7,20 (m, 1 H) 3,80 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,06 (s, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp 2-(benzylthio)axetaldehyt

Cho DIBAL-H (1 M, 232,32 mL, 1,2 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa metyl 2-(benzylthio)axetat (38 g, 193,62 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (1000 mL) -78°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 30 phút. Dừng phản ứng này bằng dung dịch nước muối Rochelle bão hòa (20 mL), pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), và khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng đã được dừng này qua Celite, làm khô qua $MgSO_4$, lọc lần hai qua Celite, và cô đặc thu được 2-(benzylthio)axetaldehyt (32 g, chất thô) là dầu không màu.

Bước 3. Tổng hợp 1-(*tert*-butyl) 4-metyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat

Cho LiHMDS (1 M, 169,85 mL, 1,5 đương lượng) trong THF (500 mL) vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 4-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (29,14 g, 113,23 mmol, 1,00 đương lượng) ở -78 °C và khuấy dung dịch thu được ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó bổ sung 2-(benzylthio)axetaldehyt (32 g, 192,49 mmol, 10,87 mL, 1,7 đương lượng) trong một phần ở -78°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 15 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước (400 mL) và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 300 mL). Rửa pha hữu cơ gom được

bằng nước muối (40 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 10:1 đến 3:1) thu được 1-(*tert*-butyl) 4-metyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (27 g, 64 mmol, 56%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

Cho $LiAlH_4$ (3,75 g, 98,9 mmol, 1,5 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa 1-(*tert*-butyl) 4-metyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (27 g, 64 mmol, 1.00 đương lượng) trong THF (750 mL) ở 0°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong 300 mL HCl 1M (300 mL) và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 500 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (3 lần x10 mL), làm khô (Na_2SO_4), và lọc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 5:1 đến 0:1) thu được *tert*-butyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (4,33 g, 11,35 mmol, 17%) là dầu không màu.

Bước 5. Tổng hợp *tert*-butyl 4-hydroxy-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Cho tosyl clorua (3,50 g, 18,35 mmol, 2,5 *đương lượng)* trong một phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-(benzylthio)-1-hydroxyetyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (2,8 g, 7,34 mmol, 1 đương lượng) trong pyridin (80 mL) ở 20°C dưới khí N_2. Rồi sau đó khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 15 giờ. Cô đặc phản ứng này trong chân không. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 6:1 đến 1:1) thu được *tert*-butyl 4-hydroxy-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,91 g, 3,33 mmol, hiệu suất 45%) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3,98 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,12 – 2,92 (m, 3 H), 2,81 - 2,73 (m, 3 H), 1,81 - 1,60 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H).

Bước 6. Tổng hợp *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Cho $NaHCO_3$ (940,26 mg, 11,19 mmol, 435,31 µL, 3,4 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-hydroxy-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,9 g, 3,29 mmol, 1,00 đương lượng) và Dess-Martin (1,95 g, 4,61 mmol, 1,43 mL, 1,4 đương lượng) trong DCM (40 mL) ở 20°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 2 giờ. Rót phần dư còn lại này vào trong $Na_2S_2O_3$ bão hòa (50 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng DCM (2 lần x 100 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, 5/1) thu được *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0.39 g, 1.44 mmol, 44%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3,91 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,09 - 3,00 (m, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 1,82 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 - 1,54 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

Bước 7. Tổng hợp *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit

Cho mCPBA (1,42 g, 5,75 mmol, độ tinh khiết 70%, 4 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,39 g, 1,44 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (30 mL) ở 0°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 2 giờ. Rót phần dư còn lại này vào trong $Na_2S_2O_3$ bão hòa (30 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng DCM (2 lần x 50 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 5:1 đến 1:1) thu được *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit (0,27 g, 0,889 mmol, 61%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3,95 (m, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 2,07 – 1,97 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Bước 8. Tổng hợp *tert*-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxo-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit (0.27 g, 0, 890 mmol, 1,00 đương lượng), *(R)*-2-metylpropan-2-sulfinamit (215,73 mg, 1,78 mmol, 2,00 đương lượng), và titan ethôxit (812 mg, 3,56 mmol, 4 đương lượng) trong THF (65 mL) ở 80°C trong 15 giờ. Sau khi làm lạnh đến -4 °C, bổ sung MeOH (4,5 mL) sau đó đến bổ sung nhỏ giọt $LiBH_4$ (2 M, 445 □L, 1 đương lượng) và khuấy hỗn hợp thu được này trong 1 giờ ở -4°C. Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và chiết pha nước bằng etyl axetat (3 lần x 100 mL). Rửa pha hữu cơ gom được bằng nước muối (3 lần x 10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 5/1 đến 0:1) thu được *tert*-butyl (*S*)-4-((*(R)*-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit (0,18 g, 0,440 mmol, 49%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4,06 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,75 - 3,58 (m, 1 H), 3,52 (m,1 H), 3,33 (m,1 H), 3,27 - 3,02 (m, 2 H), 2,94 - 2,78 (m, 2 H), 1,83 - 1,69 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H), 1,28 - 1,24 (m, 9 H).

Bước 9. Tổng hợp (*R*)-N-((*S*)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Cho axit trifloaxetic (2,51 g, 22,03 mmol, 1,63 mL, 50 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-carboxylat 2,2-diôxit (0,18 g, 0,440 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) và khuấy dung dịch thu được này trong 1 giờ ở 20°C. Cô đặc dung dịch phản ứng này thu được (*R*)-N-((*S*)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,2 g, 0,372 mmol, 84%, 2 TFA) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4,15 - 4,07 (m, 1 H), 3,73 - 3,66 (m, 1 H), 3,64 - 3,52 (m, 1 H), 3,49 - 3,36 (m, 3 H), 3,28 - 3,12 (m, 3 H), 3,10 – 2,96 (m, 1 H), 2,30 (m,1 H), 2,18 – 1,74 (m, 4 H), 1,32 - 1,24 (m, 9 H).

Bước 10. Tổng hợp etyl 3-((*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

Cho DIPEA (419 mg, 3,24 mmol, 564 mL, 5 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa (*R*)-N-((*S*)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-4-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,2 g, 0,648 mmol, 1 *đương lượng)* và etyl 3-chloro-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (224 mg, 0, 648 mmol, 1 đương lượng) trong rượu isopropyl (3 mL) ở 85°C dưới khí N_2. Cô đặc hỗn hợp này trong chân không. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu mỏ/etyl axetat, từ 5/1 đến 0:1) thu được etyl 3-((*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0,14 g, 0,226 mmol, 35%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,55 - 7,49 (m, 1 H), 7,32 - 7,28 (m, 2 H), 4,43 (q, *J* = 7,06 Hz, 2 H), 4,09 – 3,90 (m, 3 H), 3,71 - 3,63 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,34 - 3,23 (m, 2 H), 3,23 - 3,08 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,03 – 1,85 (m, 4 H), 1,40 (t, *J* = 7,06 Hz, 3 H), 1,27 (s, 9 H).

Bước 11. Tổng hợp etyl (*S*)-3-(4-amino-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat

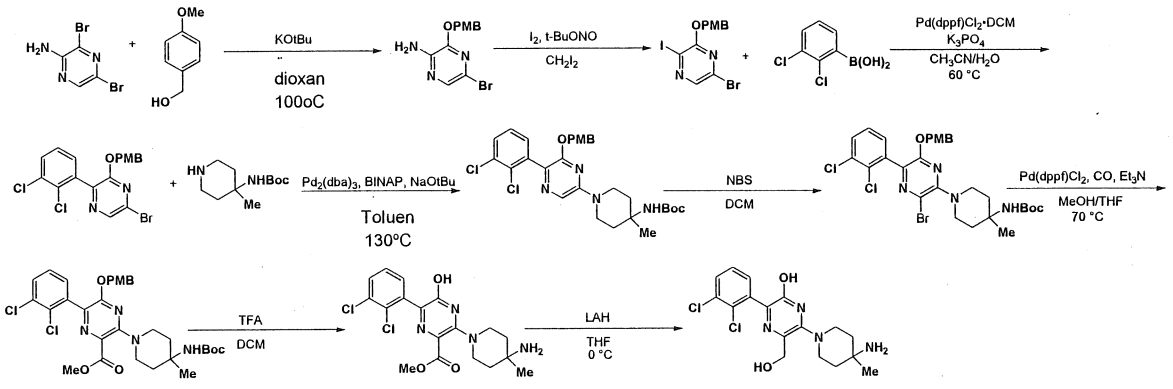
Khuấy hỗn hợp chứa etyl 3-((*S*)-4-(((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0,14 g, 0,226 mmol, 1 đương lượng) trong HCl/MeOH (10 mL) ở 20°C trong một giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này thu được hợp chất thô etyl (*S*)-3-(4-amino-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0.12 g) là chất rắn màu trắng được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,65 (m,1 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 1 H), 4,40 (q, *J*=7,06 Hz, 2 H), 4,13 - 3,98 (m, 3 H), 3,85 - 3,77 (m, 2 H), 3,67 - 3,60 (m, 1 H), 3,56 - 3,50 (m, 1 H), 3,42 (m 1 H), 3,24 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,06 - 1,85 (m,

4 H), 1,41 - 1,34 (m, 3 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4S$: 513,1; phát hiện 513.0.

Bước 12. Tổng hợp (*S*)-4-amino-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan 2,2-diôxit

Cho $LiAlH_4$ (2 M, 779,06 □L, 10 đương lượng) trong một phần vào dung dịch chứa etyl (*S*)-3-(4-amino-2,2-dioxido-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxylat (0,08 g, 0,155 mmol, 1 đương lượng) trong THF (2 mL) ở 0°C dưới khí N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 0,1 giờ. Bổ sung nhỏ giọt MeOH (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng này và lọc dung dịch thu được và cô đặc. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được (*S*)-4-amino-8-(5-(2,3-dichlorophenyl)-3-(hydroxymetyl)-6-metylpyrazin-2-yl)-2-thia-8-azaspiro[4.5]decan 2,2-diôxit (4,7 mg, 0,01 mmol, 6,4%) là dịch mẹ. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,63 (m, 1 H), 7,44 - 7,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,83 - 3,71 (m, 2 H), 3,58 - 3,45 (m, 3 H), 3,22 - 3,03 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H), 2,15 - 2,05 (m, 1 H), 2,02 - 1,93 (m, 1 H), 1,91 - 1,83 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H). LC-MS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{20}H_{24}Cl_2N_4O_3S$: 471,1; phát hiện 471,1.

Ví dụ 307 – 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on



Bước 1. Tổng hợp 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin

Cho KOt-Bu (6,66 g, 59,31 mmol, 1,50 đương lượng) vào dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazin-2-amin (10 g, 39,54 mmol, 1 đương lượng) và (4-metoxyphenyl)metanol (8,19 g, 59,31 mmol, 7,38 mL, 1,50 *đương lượng)* trong dioxan (100 mL) ở 25°C. Khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 2 giờ ngay khi được làm lạnh và dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước (30 mL). Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (3 lần x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin (10 g, 32,24 mmol, 81%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2. Tổng hợp 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin

Cho t-BuONO (13,30g, 128,97 mmol, 15,29 mL, 4,00 đương lượng) và I_2 (9,82 g, 38,69 mmol, 7,79 mL, 1,20 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-amin (10 g, 32,24 mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2I_2 (20,00 mL), khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ (50 mL) và chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (8 g, 19.00 mmol, hiệu suất 58%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): m/z [M + H] được tính toán cho $C_{12}H_{11}BrIN_2O_2$: 420,9; phát hiện 420,7.

Bước 3. Tổng hợp 5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin

Cho K_3PO_4 (8,07 g, 38.00 mmol, 2.00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl_2•DCM (155,17 mg, 0,190 mmol, 0,01 *đương lượng)* vào dung dịch chứa 5-bromo-2-iodo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (8 g, 19.00 mmol, 1.00 đương lượng) và axit (2,3-dichlorophenyl)boronic (3,63 g, 19.00 mmol, 1 đương lượng) trong CH_3CN (30.00 mL) và H_2O (3.00 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp

này ở 60°C trong 2 giờ dưới khí N_2. Pha loãng hỗn hợp phản ứng được làm lạnh này bằng H_2O (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần x10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được 5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (3 g, 6,82 mmol, hiệu suất 35%) là dầu không màu.

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hai mẻ tương đương nhau được thiết lập song song: Cho NaOt-Bu (436,70 mg, 4,54 mmol, 2,00 đương lượng), BINAP (141,48 mg, 0,227 mmol, 0,10 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (104,03 mg, 0,113 mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)-3-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin (1 g, 2,27 mmol, 1,00 đương lượng) và tert-butyl N-(4-metyl-4-piperidyl)carbamat (633,00 mg, 2,95 mmol, 1,30 đương lượng) trong toluen (15.00 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này ở 130°C trong 3 giờ bằng cách gia nhiệt bằng vi sóng dưới khí N_2. Hai phản ứng này được làm lạnh, gom lại và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được tert-butyl (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (1,2 g, 2,09 mmol, 46%) là dầu màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp tert-butyl (1-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Cho NBS (465,50 mg, 2,62 mmol, 1,50 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(2,3-dichlorophenyl)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (1 g, 1,74 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (10.00 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 1 giờ rồi dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung $NaHSO_3$ bão hòa (3 mL), pha loãng bằng H_2O (5 mL) và chiết bằng DCM (3 lần x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được tert-

butyl (1-(3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,5 g, 0,766 mmol, 44%) là dầu màu vàng.

Bước 6. Tổng hợp metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-carboxylat

Cho $Pd(dppf)Cl_2$ (56,08 mg, 0,076 mmol, 0,10 đương lượng) và trietylamin (232,65 mg, 2,30 mmol, 319 □L, 3.00 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl *N*-[1-[3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)-6-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl]carbamat (0,5 g, 0,766 mmol, 1.00 đương lượng) trong THF (5.00 mL) và MeOH (10.00 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 2 giờ dưới CO (50 psi) rồi sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng này. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-carboxylat (0,32 g, 0,506 mmol, 66%) là dầu màu vàng.

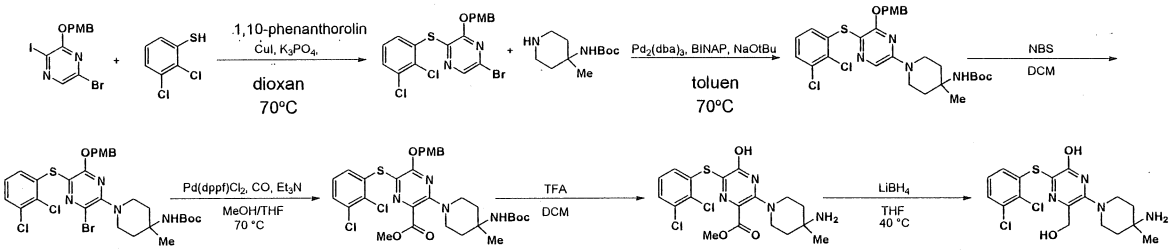
Bước 7. Tổng hợp metyl 3-(4-amino-4-metyl-1-piperidyl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-hydroxy-pyrazin-2-carboxylat

Cho TFA (123,19 g, 1,08 mol, 80,00 mL, 2132,37 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-carboxylat (0,32 g, 0,506 mmol, 1.00 đương lượng) trong DCM (5.00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 30 phút rồi sau đó dừng phản ứng này bằng cách bổ sung Na_2CO_3 bão hòa (1 mL) ở 0°C. Cô đặc phần dư còn lại này dưới áp suất thấp, xử lý bằng DCM/MeOH (10 mL, 10:1), và lọc. Cô đặc dịch lọc thu được metyl 3-(4-amino-4-metyl-1-piperidyl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-hydroxy-pyrazin-2-carboxylat (0,3 g, chất thô) là dầu màu vàng. Phần dư còn lại này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LC-MS (ESI): m/z [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{21}Cl_2N_4O_3$: 411,1; phát hiện 411.0.

Bước 8. Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on

Cho LAH (18,46 mg, 0,486 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-amino-4-metyl-1-piperidyl)-6-(2,3-dichlorophenyl)-5-hydroxy-pyrazin-2-carboxylat (0,1 g, 0,243 mmol, 1 đương lượng) trong THF (5 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút ngay sau đó dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung H_2O (1 mL) ở 0°C. Lọc dung dịch thu được và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(2,3-dichlorophenyl)-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on (5 mg, 0,0131 mmol, 5,4%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,40-7,42 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,21 - 7,24 (m, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 3,43-3,46 (m, 2 H) 3,13 - 3,21 (m, 2 H) 1,75 - 1,87 (m, 4 H) 1,33 (s, 3 H) LC-MS (ESI): m/z [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}Cl_2N_4O_2$: 383,1; phát hiện 383,1.

Ví dụ 308 – 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-[(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl]-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on



Bước 1. Tổng hợp 5-bromo-2-(2, 3-dichlorophenyl) sulfanyl-3-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin

Cho CuI (121,23 mg, 0,636 mmol, 0,10 đương lượng), K_3PO_4 (1,62 g, 7,64 mmol, 1,20 đương lượng) và 1,10-phenanthorolin (114,7 mg, 0,636 mmol, 0,10 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-iodo-3-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin (2,68 g, 6,37 mmol, 1,00 đương lượng, Ví dụ 307) và 2,3-dichlorobenzenthiol (1,14 g, 6,37 mmol, 1.00 đương lượng) trong dioxan (20.00 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 70°C trong 3 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng lạnh này bằng H_2O (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 lần x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (30 mL), làm khô

(Na_2SO_4), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được 5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl) sulfanyl-3-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin (2,20 g, 4,66 mmol, 73%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl *N*-[1-[5-(2,3-dichlorophenyl) sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl] carbamat

Cho NaOt-Bu (568,91 mg, 5,92 mmol, 2,00 đương lượng), BINAP (184,3 mg, 0,296,00 mmol, 0,10 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (135,53 mg, 0,148 mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl-3-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin (1,40 g, 2,96 mmol, 1,00 đương lượng) và tert-butyl *N*-(4-metyl-4-piperidyl)carbamat (824,66 mg, 3,85 mmol, 1,30 đương lượng) trong toluen (10.00 mL) ở 20°C. Khuấy hỗn hợp này ở 130°C nhờ gia nhiệt bằng vi sóng trong 3 giờ dưới khí N_2. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được tert-butyl *N*-[1-[5-(2, 3-dichlorophenyl) sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl] carbamat (500 mg, 0,825 mmol, 27%) là dầu màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp *tert*-butyl-*N*-[1-[3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl] carbamat

Cho NBS (220,4 mg, 1,24 mmol, 1,50 đương lượng)vào dung dịch chứa tert-butyl *N*-[1-[5-(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl]carbamat (500,00 mg, 0,825 mmol, 1.00 đương lượng) trong DCM (10.00 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và sau đó dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHSO_3$ (5 mL) ở 0°C. Pha loãng dung dịch này bằng H_2O (10 mL) và chiết sản phẩm này bằng DCM (3 lần x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc dưới áp suất thấp thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được tert-butyl *N*-[1-[3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl)metoxy] pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl] carbamat (500 mg, 0,730 mmol, 88%) là dầu màu vàng.

Bước 4. Tổng hợp metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2, 3-dichlorophenyl) sulfanyl- 5-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-carboxylat

Cho $Pd(dppf)Cl_2$ (53,45 mg, 0,073 mmol, 0,10 đương lượng) và trietylamin (221,76 mg, 2,19 mmol, 304 □L, 3,00 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl *N*-[1-[3-bromo-5-(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl-6-[(4-metoxyphenyl)metoxy]pyrazin-2-yl]-4-metyl-4-piperidyl]carbamat (500 mg, 0,730 mmol, 1,00 đương lượng) trong MeOH (10.00 mL) và THF (10.00 mL) 20°C. Khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 2 giờ dưới CO (50 psi) và sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng lạnh này. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột để thu được metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2, 3-dichlorophenyl) sulfanyl- 5-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-carboxylat (350 mg, 0,527 mmol, 72%) là dầu màu vàng.

Bước 5. Tổng hợp metyl 3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-hydroxypyrazin-2-carboxylat.

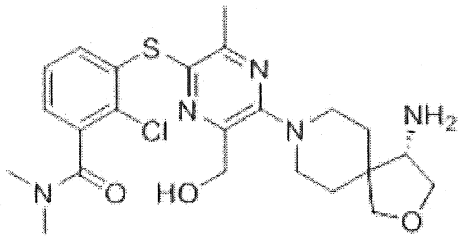
Cho TFA (23,10 g, 202,58 mmol, 15,00 mL) vào dung dịch chứa metyl 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-metyl-1-piperidyl]-6-(2,3-dichlorophenyl) sulfanyl-5-[(4-metoxyphenyl) metoxy] pyrazin-2-carboxylat (0,1 g, 0,151 mmol, 1.00 đương lượng) trong DCM (3.00 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 0,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất thấp và điều chỉnh đến pH=7 bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, sau đó cô đặc hỗn hợp này thu được metyl 3-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-6-((2,3-dichlorophenyl)thio)-5-hydroxypyrazin-2-carboxylat (0,1g, hợp chất thô) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z [M + H] được tính toán cho $C_{18}H_{21}Cl_2N_4O_3S$: 443,1; phát hiện 442,9.

Bước 6. Tổng hợp 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-[(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl]-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on.

Cho $LiBH_4$ (9,83 mg, 0,451 mmol, 2,00 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-(4-amino-4-metyl-1-piperidyl)-6-(2,3-dichlorophenyl) sulfanyl-5-hydroxy-pyrazin-2-carboxylat (0,1 g, 0,225 mmol, 1.00 đương lượng) trong

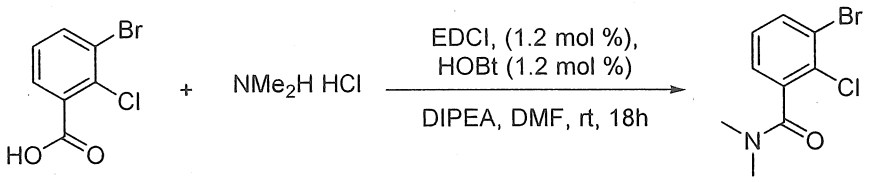
THF (5.00 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 40°C trong 1 giờ sau đó dừng bằng cách bổ sung H_2O (1 mL) ở 0°C. Lọc dung dịch này và cô đặc thu được phần dư còn lại. Tinh chế phần dư còn lại này bằng HPLC điều chế thu được 6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-[(2,3-dichlorophenyl)sulfanyl]-5-(hydroxymetyl)-1,2-dihydropyrazin-2-on (2,5 mg, 0,006 mmol, hiệu suất 2,7%) là dịch mẹ. ^{1}H NMR (400 MHz, Methnaol-d_4) δ 7,27 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,95 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,52-3,55 (m, 2 H), 1,75 - 1,95 (m, 4 H), 1,39 (s, 3 H). LC-MS (ESI): m/z [M + H] được tính toán cho $C_{17}H_{21}Cl_2N_4O_2S$: 415,1; phát hiện 415.0.

Ví dụ 309 – Tổng hợp 3-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-2-chloro-*N*,*N*-dimetylbenzamit



3-({5-[(3*S*,4*S*)-4-amino-3-metyl-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-6-(hydroxymetyl)-3-metylpyrazin-2-yl}sulfanyl)-2-chloro-*N*,*N*-dimetylbenzamit được tổng hợp theo phương pháp tương tự như Ví dụ 277, ngoại trừ 4-bromo-3-chloro-2-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)oxy)pyridins được thay thế bằng 3-bromo-2-chloro-*N*,*N*-dimetylbenzamit. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (s, 2H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 32,2, 13,1 Hz, 3H), 3,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 4H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS (ESI) m/z: [M + H] được tính toán cho $C_{24}H_{32}ClN_5O_3S$: 506,19; phát hiện 506,4.

Tổng hợp 3-bromo-2-chloro-*N*,*N*-dimetylbenzamit.



Cho dimetylamin hydroclorua (76.0 mg, 933 µmol), EDCI (193 mg, 1.01 mmol), HOBt (136 mg, 1,01 mmol), và DIPEA (367 µL, 2,12 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-bromo-2-chlorobenzoic (200 mg, 849 µmol) trong DMF (8,48 mL). Khuấy hỗn hợp này trong lọ được đậy kín ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc và H_2O. Tách lớp hữu cơ và sau đó rửa ba lần bằng H_2O. Làm khô lớp hữu cơ này qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Tinh chế phần dư còn lại này bằng sắc ký nhanh thu được 3-bromo-2-chloro-*N*,*N*-dimetylbenzamit (280 mg, 1,06 mmol, 63,2%). LCMS (ESI): m/z: [M + H] được tính toán cho $C_9H_9BrClNO$: 261,96; phát hiện 261,.

Các Ví dụ sinh học – thử nghiệm ức chế SHP2 chuyển hoạt tính

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, SHP được hoạt hóa chuyển hoạt tính thông qua liên kết của các peptit bis-tyrosyl-phosphoryl hóa với các khu vực tương đồng Src 2 (Src Homology 2-SH2) của nó. Bước hoạt hóa sau đó dẫn đến giải phóng giao diện tự ức chế của SHP2, mà lần lượt dẫn đến hoạt tính protein tyrosin phosphataza SHP2 (protein tyrosine phosphatase PTP) và sẵn sàng để nhận biết cơ chất và xúc tác cho phản ứng. Hoạt tính xúc tác của SHP2 được theo dõi sử dụng cơ chất thay thế DiFMUP trong dạng thử nghiệm phát huỳnh quang nhanh.

Các phản ứng phosphataza được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong đĩa polystyren đen 96-lỗ, đáy bằng, bề mặt không liên kết (Corning, Cat # 3650) sử dụng thể tích phản ứng cuối cùng là 100 µL và các điều kiện đệm thử nghiệm sau: 50 mM HEPES, pH 7,2, 100 mM NaCl, EDTA 0,5 mM, 0,05% P-20, 1 mM DTT.

Ức chế SHP2 bằng hợp chất theo sáng chế này (các nồng độ thay đổi từ 0,00005-10 µM) được theo dõi sử dụng thử nghiệm trong đó SHP2 0,2 nM được ủ với 0,5 µM Peptit hoạt hóa 1 (trình tự: H_2N-

LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-amit) hoặc Peptit hoạt hóa 2 (trình tự: H_2N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-amit). Sau 30-60-phút ủ ở 25°C, bổ sung cơ chất thay thế DiFMUP (Invitrogen, Cat # D6567) vào phản ứng này và xác định hoạt tính bằng số đọc động học sử dụng máy đọc vi đĩa (Envision, Perkin-Elmer or Spectramax M5, Molecular Devices). Các bước sóng kích thích và phát ra tương ứng là 340nm và 450nm. Các đánh giá bán đầu được xác định từ sự điều chỉnh tuyến tính dữ liệu này, và các đường cong đáp ứng liều của tác nhân ức chế được phân tích sử dụng điều chỉnh đường cong hồi quy IC_{50} được chuẩn hóa bằng sự tiêu chuẩn hóa dựa trên đối chứng.

Sử dụng quy trình trên, sự ức chế SHP2 bằng các hợp chất nhất định được thể hiện trong bảng 13.

Bảng 13: Sự ức chế SHP2 của các hợp chất thử nghiệm

Hợp chất	SHP2 IC_{50}, nM
Hợp chất 10 (Ví dụ 1)	83
Hợp chất 31 (Ví dụ 23)	43
Hợp chất 32 (Ví dụ 24)	104
Hợp chất A-228 (Ví dụ 228)	1,6

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm được mô tả trên đây chứng minh hoạt tính nhỏ hơn 1000nM. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm này được mô tả trên đây chứng minh hoạt tính nằm trong khoảng từ 10nM đến 100 nM. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm được mô tả trên đây chứng minh hoạt tính nằm trong khoảng từ 10 nM đến 100 nM. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm được mô tả trên đây chứng minh hoạt tính nhỏ hơn 10 nM.

Các dạng tương đương

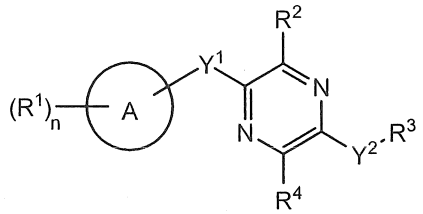
Sáng chế này đã được mô tả cùng với các phương án cụ thể được nêu ra trên đây, nhiều sự thay đổi, sự cải biến và các biến thể khác của các phương án này sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Tất cả sự thay đổi, sự cải biến và các biến thể này là đều thuộc phạm vi của sáng chế này.

Tham khảo chéo đến các đơn liên quan

Đơn này yêu cầu quyền lợi từ Đơn đăng ký tạm thời của Hoa Kỳ số 62/361,249, nộp ngày 12 tháng 7 năm 2016 và Đơn đăng ký tạm thời của Hoa Kỳ số 62/449,523, nộp ngày 23 tháng 1 năm 2017, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách tham chiếu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I-W6:



I-W6

hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó:

A là heteroaryl đơn vòng hoặc đa vòng có từ 5 đến 12 cạnh;

Y^1 là –S–;

Y^2 là $–NR^a–$; trong đó liên kết bên trái của Y^2, như hình vẽ, được liên kết với vòng pyrazin và liên kết bên phải của gốc Y^2, như hình vẽ, được liên kết với R^3;

R^3 được kết hợp với R^a để tạo thành dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh hoặc dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi dị vòng hoặc dị vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, hoặc $-CH_2F$;

R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H, $–C_1$-C_6alkyl, –OH, halogen, $–NO_2$, –CN, $–NR^5R^6$, $–SR^5$, $–C(O)R^5$, hoặc $–CO_2R^5$;

R^2 là $–C_1$-C_6alkyl;

R^b mỗi khi có mặt, độc lập là, –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl;

R^4 là –H, $–C_1$-C_6alkyl, $–C_1$-C_6haloalkyl, $–C_1$-C_6hydroxyalkyl, $–CF_2OH$, –CHFOH, $–C(O)NH(CH_2)_nOH$, $–C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$,$–C(O)NR^5R^6$, -OH hoặc -CN, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –OH, $–NH_2$, halogen, hoặc oxo;

R^5 và R^6 mỗi khi có mặt, độc lập là, –H hoặc $–C_1$-C_6alkyl; và

n mỗi khi có mặt, độc lập là, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà các gốc này gắn vào được kết hợp lại để tạo thành dị vòng spiro có từ 3 đến 12 cạnh, tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, -$(CH_2)_nNH_2$, -$COOR^b$, -$CONHR^b$, -$CONH(CH_2)_nCOOR^b$, -$NHCOOR^b$, -CF_3, -CHF_2, hoặc -CH_2F.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại là N.

4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó dị vòng spiro có từ 5 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại là O.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà các gốc này gắn vào được kết hợp lại để tạo thành dị vòng đơn vòng có từ 3 đến 12 cạnh, tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, -$(CH_2)_nNH_2$, -$COOR^b$, -$CONHR^b$, -$CONH(CH_2)_nCOOR^b$, -$NHCOOR^b$, -CF_3, -CHF_2, hoặc -CH_2F

6.Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^3 và R^a cùng với nguyên tử mà các gốc này gắn vào được kết hợp lại để tạo thành dị vòng đa vòng có từ 3 đến 12 cạnh, tùy ý được thế bằng $–C_1$-C_6alkyl, –OH, $–NH_2$, heteroaryl, heteroxyclyl, -$(CH_2)_nNH_2$, -$COOR^b$, -$CONHR^b$, -$CONH(CH_2)_nCOOR^b$, -$NHCOOR^b$, -CF_3, -CHF_2, hoặc -CH_2F.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó A là pyridinyl.

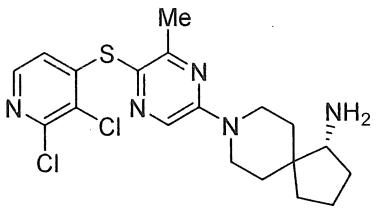
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó n là 1 hoặc 2.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^1 mỗi khi có mặt, độc lập là, được chọn từ methyl, flo, clo và $-NH_2$.

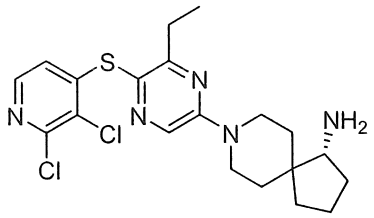
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-9, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^4 là $-C_1$-C_6alkyl, được thế bằng một hoặc nhiều -OH, $-NH_2$, halogen, hoặc oxo.

11. Hợp chất theo điểm 10, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó R^4 là $-C_1$-C_6alkyl được thế bằng -OH.

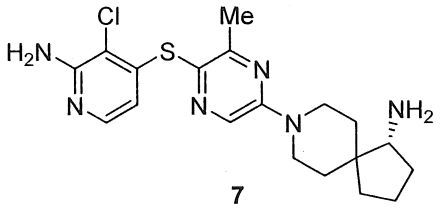
12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



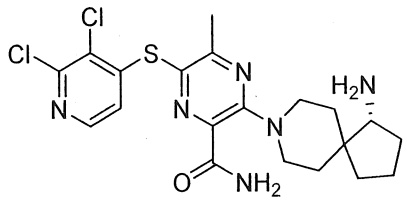
1 ;



2 ;



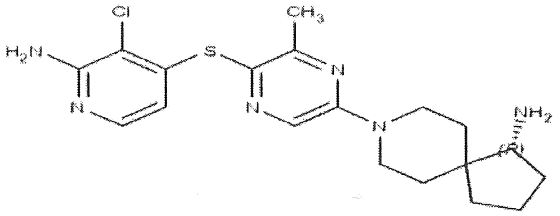
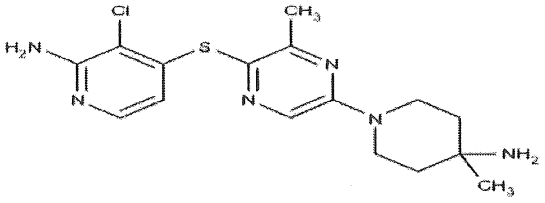
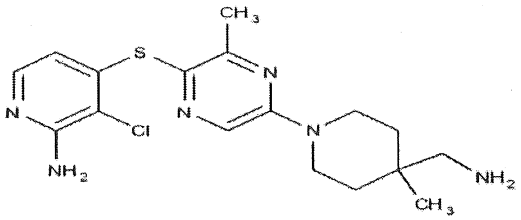
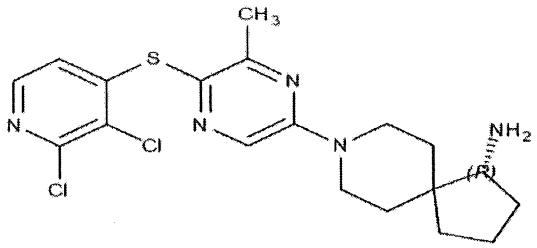
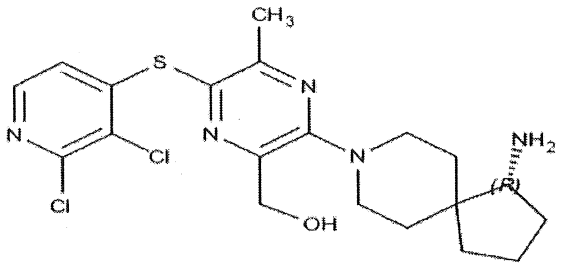
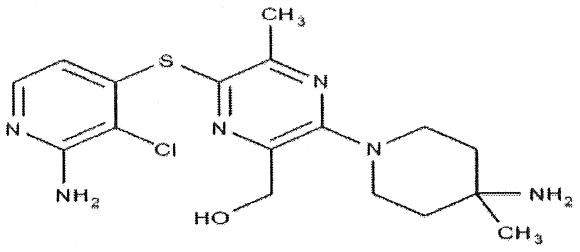
7 ;

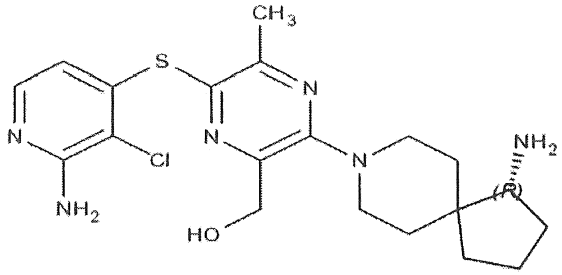
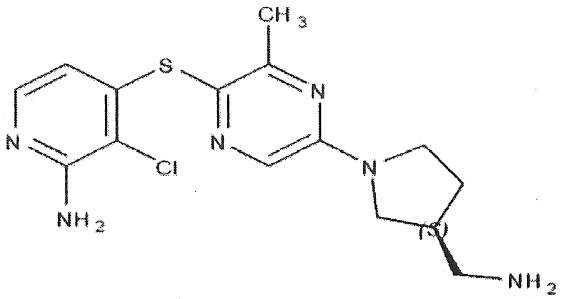
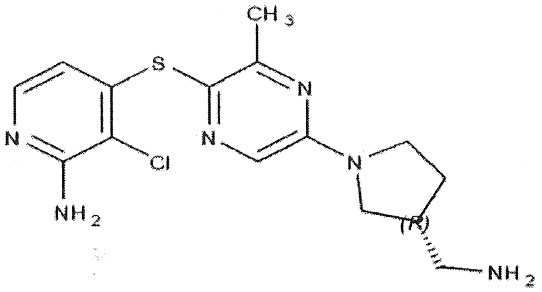
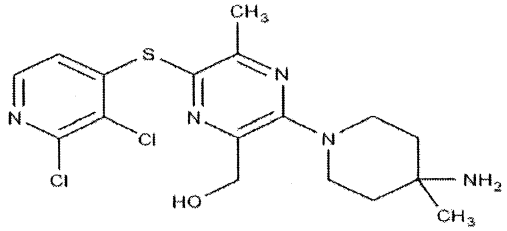
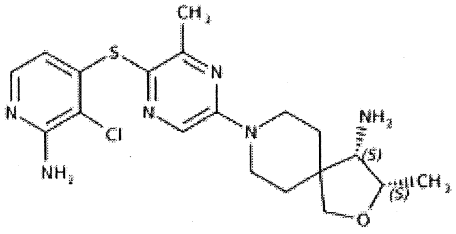


29 .

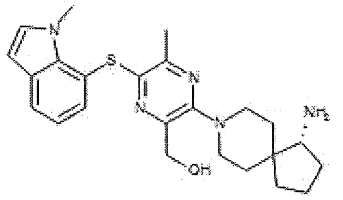
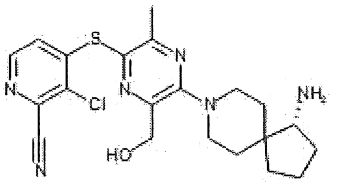
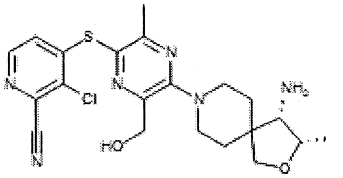
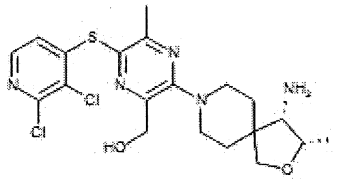
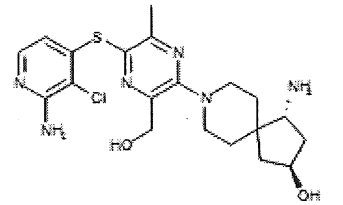
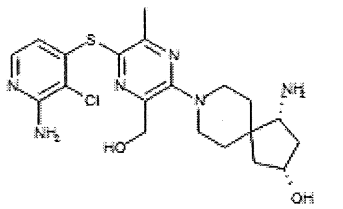
13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

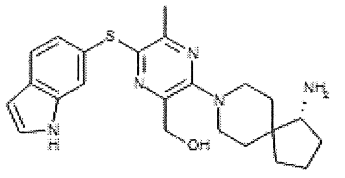
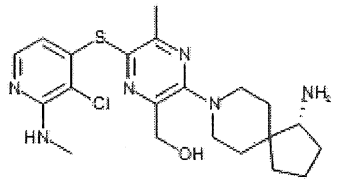
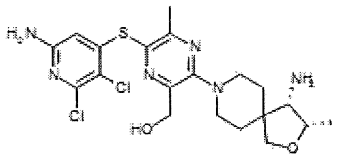
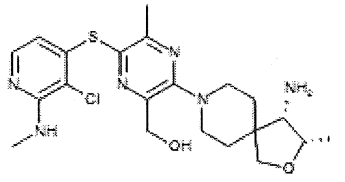
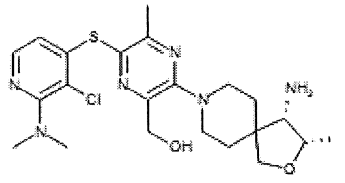
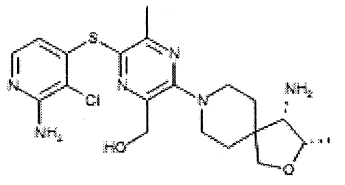
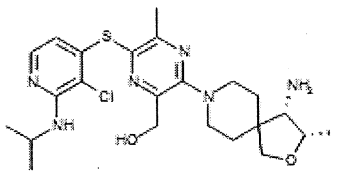
Hợp chất số	Cấu trúc

A-6	 ;
A-7	 ;
A-9	 ;
A-12	 ;
A-43	 ;
A-46	 ;

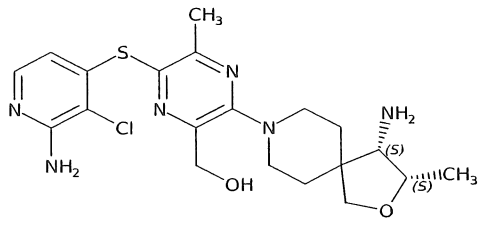
A-109	
A-114	
A-115	
A-125	
A-134	

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số	Cấu trúc
A-254	 ;
A-257	 ;
A-259	 ;
A-260	 ;
A-264	 ;
A-265	 ;

A-270	 ;
A-274	 ;
A-276	 ;
A-287	 ;
A-289	 ;
A-290	 ;
A-293	 .

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ từ điểm 1-15, hoặc muối, solvat, hyđrat, tautome, hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.