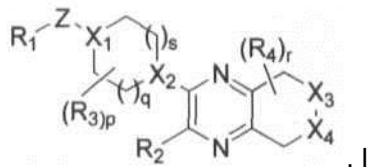




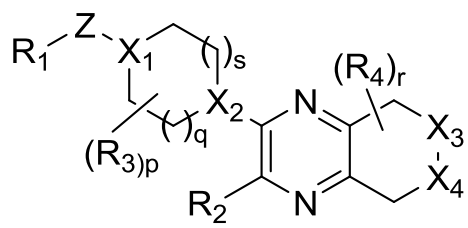
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120427** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 471/04** (2006.01)**A61K 31/4985** (2006.01)**A61P 25/16** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2016 06659****(22)** Дата подання заявки: **19.12.2014****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **10.12.2019****(31)** Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: **61/919,661****(32)** Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: **20.12.2013****(33)** Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **25.11.2016, Бюл.№ 22****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.12.2019, Бюл.№ 23****(86)** Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ **PCT/US2014/071543,  
19.12.2014****(72)** Винахідник(и):**Браун Джейсон (US),  
Хічкок Стівен (US),  
Хопкінс Марія (US),  
Кікучі Сьота (JP/US),  
Моненшейн Хольгер (DE/US),  
Рейхард Холлі (US),  
Шлейхер Крістін (US),  
Сунь Хукай (CN/US),  
Маклін Тодд (CA/US)****(73)** Власник(и):**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ  
ЛІМІТЕД,  
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-  
shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)****(74)** Представник:**Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:**WO 01/62765 A2 (ARENA PHARM INC [US];  
BEELEY NIGEL R. A. [US]; BEHAN DOMINIC  
P. [US]), 30.08.2001  
WO 2007/122466 A1 (PFIZER PROD INC  
[US]; HUGHES ROBERT O. [US]; BELL  
ANDREW SIMON [GB]), 01.11.2007  
WO 2014/028479 A1 (ENVOY  
THERAPEUTICS INC [US]; HITCHCOCK  
STEPHEN [US]; MONENSCHHEIN HOLGE),  
20.02.2014****(54) ТЕТРАГІДРОПІРИДОПІРАЗИНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ GPR6****(57)** Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули I:

що корисні як модулятори GPR6, їх фармацевтичних композицій, способів лікування станів,  
пов'язаних з GPR6, способів одержання сполук та їх проміжних сполук.

UA 120427 C2



I

## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

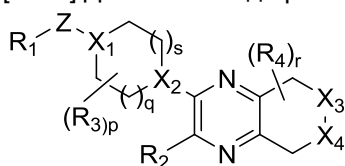
[0001] Даний винахід стосується медичної хімії, фармакології та медицини.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Цей винахід пропонує сполуки, які є модуляторами G-білок-зв'язуючого рецептора 6 (далі GPR6). GPR6 є GPCR, який передає сигнали за допомогою шляху Gs. GPR6 рецептори експресуються з високими рівнями в центральній нервовій системі (ЦНС), зокрема, в медіальних шипуватих нейронах (MCN) стріатуму, і мінімально експресуються в периферичних тканинах. Основні стріарні цілі допамінергічної іннервації знаходяться в медіальних шипуватих нейронах (MCN) стріопаллідарних (непрямих) і стріатонігральних (прямих) шляхів виходу. MCN прямих шляхів виходу експресують допамінові рецептори D1, тоді як ті, що розташовані в непрямому шляху експресують рецептори D2. GPR6 переважає в D2 рецепторі, що експресує MCN в стріатумі, де активність GPR6 функціонально протилежна сигналізації D2 рецептора. Антагонізм або зворотний агонізм Gs зв'язаних GPR6 зменшує цАМФ в MCN і забезпечує функціональну альтернативу допаміноспосередкованій активації рецепторів D2. Тому сполуки даного винаходу корисні для лікування різних неврологічних і психічних розладів, включаючи хворобу Паркінсона.

## КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

[0003] Даний винахід пропонує сполуку формули I:



I

де

R<sub>1</sub> вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> гетероциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу та необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub> гетероарилу;

X<sub>1</sub> являє собою N та X<sub>2</sub> являє собою CH; або

X<sub>1</sub> являє собою CH та X<sub>2</sub> являє собою N; або

X<sub>1</sub> являє собою N та X<sub>2</sub> являє собою N;

коли X<sub>1</sub> являє собою N, Z вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілену, C<sub>1-6</sub> галогеналкілену, -C(O)- та -S(O)<sub>2</sub>-;

коли X<sub>1</sub> являє собою CH, Z вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілену, C<sub>1-6</sub> галогеналкілену, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- та -S(O)<sub>2</sub>-;

q являє собою 0, 1 або 2;

s являє собою 0, 1 або 2;

R<sub>2</sub> являє собою -OR<sub>5</sub> або -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу та трифлуорометилу;

r являє собою 0, 1 або 2;

R<sub>4</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, гідрокси та галогену;

g являє собою 0 або 1;

R<sub>5</sub> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу та C<sub>3-8</sub> циклоалкілу;

R<sub>6</sub> вибраний з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1-6</sub> алкілу;

R<sub>7</sub> вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub> гетероарилу та необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> гетероциклілу;

X<sub>3</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>, та X<sub>4</sub> являє собою NR<sub>8</sub>; або

X<sub>3</sub> являє собою NR<sub>8</sub> та X<sub>4</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>;

R<sub>8</sub> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галогеналкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу,

-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, -C(O)-R<sub>10</sub>, -C(O)-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) та -C(O)-OR<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу та необов'язково заміщеного фенілу;

R<sub>10</sub> вибраний з групи, що складається з гідрогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub> гетероарилу та необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> гетероциклілу;

R<sub>11</sub> вибраний з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1-6</sub> алкілу;

$R_{12}$  вибраний з групи, що складається з гідрогену,  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{3-8}$  циклоалкілу; або

$R_{11}$  та  $R_{12}$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4 - 7 членне, насичене, кільце, що необов'язково має 1 додатковий кільцевий гетероатом вибраний з групи N, O, та S та необов'язково заміщене по будь-якому кільцевому атому карбону 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  гетероциклілу,  $C_{1-9}$  амідом, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-4}$  алкокси, та заміщеного по будь-якому додатковому кільцевому нітрогену замісником, вибраним з групи, що складається з гідрогену,  $C_{3-8}$  циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу;

$R_{13}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{3-8}$  циклоалкілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

[0004] Даний винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що містять: сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний наповнювач.

[0005] Сполуки даного винаходу модулюють GPR6 і корисні для лікування різноманітних неврологічних і психіатричних розладів, наприклад, розладів руху, включаючи хворобу Паркінсона, викликаної леводопою дискінезії і хвороби Хантінгтона, наркоманії, розладів харчової поведінки, когнітивних розладів, шизофренії, біполярного розладу і депресії. Таким чином, даний винахід також пропонує способи лікування станів, пов'язаних з GPR6, описаних в цьому документі, що включають, введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполук винаходи. Даний винахід пропонує застосування сполук винаходу в якості лікарського засобу, в тому числі і для лікування станів, пов'язаних з GPR6, описаних в цьому документі, і в тому числі для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, пов'язаних з GPR6, описаних в цьому документі.

[0006] Даний винахід також пропонує способи одержання модуляторів GPR6 та їх проміжні сполуки.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0007] Термін " $C_{1-4}$  алкіл" стосується прямого або розгалуженого алкільного ланцюга, що містить від одного до чотирьох атомів карбону.

[0008] Термін "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл" стосується  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  тіоалкокси,  $C_{1-9}$  амідом,  $C_{1-7}$  амідом, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілом,  $C_{1-5}$  карбонілокси,  $C_{1-8}$  сульфонілом, ціано, необов'язково заміщеним  $C_{3-8}$  циклоалкілом,  $C_{3-8}$  циклоалкокси, галогену, гідрокси, нітро, оксо, необов'язково заміщеним  $C_{3-6}$  гетероциклілом, необов'язково заміщеним  $C_{1-10}$  гетероариллом та необов'язково заміщеним  $C_{6-10}$  арилом.

[0009] Більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл" стосується  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амідом, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов'язково заміщеного по будь-якому кільцевому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероариллом та необов'язково заміщеним фенілом.

[0010] Навіть більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл" стосується  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов'язково заміщеного по будь-якому кільцевому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом та необов'язково заміщеним фенілом.

[0011] Термін " $C_{1-6}$  алкіл" стосується прямого або розгалуженого алкільного ланцюга, що містить від одного до шести атомів карбону.

[0012] Термін "необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл" стосується  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 7 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  тіоалкокси,  $C_{1-9}$  амідом,  $C_{1-7}$  амідом,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу,  $C_{1-5}$  карбонілокси,  $C_{1-8}$  сульфонілу, ціано, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси, оксо, необов'язково заміщеного  $C_{1-10}$  гетероариллу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  гетероциклілу та необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу.

[0013] Більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл" стосується  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 7 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амідом, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов'язково заміщеного по будь-якому кільцевому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероариллом та необов'язково заміщеним фенілом.

[0014] Навіть більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл" стосується  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1 - 7 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов'язково

заміщеного по будь-якому кільцевому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом, та необов'язково заміщеним фенілом.

[0015] Термін " $C_{1-6}$  галогеналкіл" стосується прямого або розгалуженого алкільного ланцюга, що містить від одного до шести атомів карбону, заміщеного 1 - 3 атомами галогену. Більш особливо, термін " $C_{1-6}$  галогеналкіл" стосується флуорометилу та дифлуорометилу.

[0016] Термін " $C_{1-8}$  сульфоніл" стосується сульфонілу приєднаного до  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{3-8}$  циклоалкілу або необов'язково заміщеного фенілу.

[0017] Термін " $C_{1-6}$  алкілен" стосується прямого або розгалуженого, дивалентного, алкіленового ланцюга, що містить від одного до шести атомів карбону.

[0018] Термін " $C_{1-6}$  галогеналкілен" стосується прямого або розгалуженого, дивалентного, алкіленового ланцюга, що містить від одного до шести атомів карбону, заміщеного 1 - 3 атомами галогену. Більш особливо, термін " $C_{1-6}$  галогеналкілен" стосується флуорометилу та дифлуорометилу.

[0019] Термін " $C_{1-4}$  алкокси" стосується  $C_{1-4}$  алкілу приєднаного через атом оксигену.

[0020] Термін "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкокси" стосується  $C_{1-4}$  алкокси необов'язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амідів,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-10}$  гетероарилу та необов'язково заміщеного  $C_{6-10}$  арилу. Зрозуміло, що коли необов'язковий замісник являє собою  $C_{1-4}$  алкокси або гідрокси, тоді замісник як правило не знаходиться в альфа положенні до точки приєднання алкокси, термін "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкокси" включає стабільні замісники та особливо включає трифлуорометокси, дифлуорометокси та флуорометокси.

[0021] Більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкокси" стосується  $C_{1-4}$  алкокси необов'язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, галогену, гідрокси та необов'язково заміщеного фенілу. Навіть більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкокси" стосується трифлуорометокси, дифлуорометокси та флуорометокси.

[0022] Термін " $C_{1-9}$  амід" стосується  $-C(O)NR_aR_b$  групи, в якій  $R_a$  вибраний з групи, що складається з гідрогену та  $C_{1-4}$  алкілу, та  $R_b$  вибраний з групи, що складається з гідрогену,  $C_{1-3}$  алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0023] Термін " $C_{1-7}$  амід" стосується  $-NHC(O)R_c$  групи, в якій  $R_c$  вибраний з групи, що складається з гідрогену,  $C_{1-6}$  алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0024] Термін " $C_{1-5}$  карбамойл" стосується O- або N-приєднаного карбамату заміщеного термінальним  $C_{1-4}$  алкілом.

[0025] Термін " $C_{1-5}$  уреїдо" стосується сечовини необов'язково заміщеної  $C_{1-4}$  алкілом.

[0026] Термін " $C_{1-8}$  алкіламіно" стосується  $-NR_dR_e$  групи, в якій  $R_d$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл та  $R_e$  вибраний з групи, що складається з гідрогену та  $C_{1-4}$  алкілу.

[0027] Термін " $C_{6-10}$  арил" стосується моноциклічного та поліциклічного ненасиченого кон'югованого карбогідрату, що має від п'яти до десяти атомів карбону та що містить феніл та нафтил.

[0028] Більш особливо, " $C_{6-10}$  арил" стосується фенілу.

[0029] Термін "необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил" стосується  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  тіоалкокси, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-9}$  амідів,  $C_{1-7}$  амідів,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу,  $C_{1-5}$  карбонілокси,  $C_{1-8}$  сульфонілу,  $C_{1-5}$  карбамойлу,  $C_{1-6}$  сульфоніламідо, аміноссульфонілу,  $C_{1-10}$  аміноссульфонілу,  $C_{1-5}$  уреїдо, ціано, галогену та гідроксиду.

[0030] Більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил" стосується  $C_{6-10}$  арилу, необов'язково заміщеного 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, ціано, галогену, гідрокси, аміно, трифлуорометилу та трифлуорометокси.

[0031] Навіть більш особливо "необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил" стосується фенілу, необов'язково заміщеного 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, ціано, галогену, трифлуорометилу та трифлуорометокси.

[0032] Термін " $C_{1-5}$  оксикарбоніл" стосується оксикарбонільної групи ( $-CO_2H$ ) та її  $C_{1-4}$  алкілового естеру.

[0033] Термін " $C_{1-5}$  карбонілокси" стосується карбонілокси групи ( $-O_2CR_f$ ), в якій  $R_f$  вибраний з групи, що складається з гідрогену та  $C_{1-4}$  алкілу, наприклад, ацетокси.

[0034] Термін " $C_{3-8}$  циклоалкіл" стосується моноциклічного або біциклічного, насиченого або частково (але не повністю) ненасиченого алкільного кільця, що містить від трьох до восьми атомів карбону, та містить циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та тому подібне.

Зрозуміло, що термін включає бензоконденсований циклопентил та циклогексил.

[0035] Термін “необов’язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл” стосується  $C_{3-8}$  циклоалкілу, необов’язково заміщеного 1 - 6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амідю,  $C_{1-7}$  амідю, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$  циклоалкілу,  $C_{3-8}$  циклоалкокси, гало, гідрокси, нітро, оксо, необов’язково заміщеного  $C_{1-10}$  гетероарилу та необов’язково заміщеного фенілу.

[0036] Більш особливо “необов’язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл” стосується  $C_{3-8}$  циклоалкілу, необов’язково заміщеного 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкокси, галогену, гідрокси та  $C_{1-4}$  алкілу, необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси, галогеном та гідрокси.

[0037] Термін “ $C_{3-8}$  циклоалкокси” стосується  $C_{3-8}$  циклоалкілу приєднаного через кисень.

[0038] Терміни “галоген” та “гало” стосуються атома хлору, фтору, броду або йоду.

[0039] Термін “ $C_{3-6}$  гетероцикліл” стосується 4 - 8 членного моноциклічного або біциклічного, насиченого або частково (але не повністю) ненасиченого кільця, що має один або два гетероатоми вибрані з групи, що складається з нітрогену, кисену та сульфору, та кільце необов’язково включає карбоніл з утворенням лактаму або лактону. Зрозуміло, що коли включений сульфур, тоді сульфур може бути і -S-, -SO- і -SO<sub>2</sub>-. Також очевидно, що термін включає спіроконденсовані бициклічні системи. Наприклад, але не обмежуюсь ними, термін включає азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, оксетаніл, діоксоланіл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофурил, гексагідропіримідиніл, тетрагідропіримідиніл, дигідроімідазоліл та тому подібне. Зрозуміло, що  $C_{3-6}$  гетероцикліл може бути приєднаний як замісник через кільцевий атом карбону або кільцевий атом нітрогену.

[0040] Більш особливо, “ $C_{3-6}$  гетероцикліл” вибраний з групи, що складається з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, оксетанілу, тетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу та тетрагідрофурилу.

[0041] Термін “необов’язково заміщений  $C_{3-6}$  гетероцикліл” стосується  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов’язково заміщеного по кільцевим атомам карбону 1 - 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амідю,  $C_{1-7}$  амідю, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано, необов’язково заміщеного  $C_{3-8}$  циклоалкілу,  $C_{3-8}$  циклоалкокси, галогену, гідрокси, нітро, оксо та необов’язково заміщеного фенілу; та необов’язково заміщеного по будь-якому кільцевому атому нітрогену замісниками незалежно вибраним з групи, що складається з необов’язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, необов’язково заміщеного  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов’язково заміщеного  $C_{1-10}$  гетероарилу та необов’язково заміщеного фенілу.

[0042] Більш особливо “необов’язково заміщений  $C_{3-6}$  гетероцикліл” стосується  $C_{3-6}$  гетероциклілу, необов’язково заміщеного по кільцевим атомам карбону 1 - 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, галогену та гідрокси та необов’язково заміщеного по будь-якому кільцевому атому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом.

[0043] Термін “ $C_{1-10}$  гетероарил” стосується п’яти – тринадцяти членного, моноциклічного або поліциклічного повністю ненасиченого кільця або кільцевої системи, що містить від одного до десяти атомів карбону та один або більше, зазвичай від одного до чотирьох, гетероатомів вибраних з групи, що складається з нітрогену, кисену та сульфору. Наприклад, але не обмежуючись ними, термін включає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, азепініл, діазепініл, бензазепініл, бензодіазепініл, бензофурил, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензізотіазоліл, бензізоксазолілі, бензоксадіазоліл, бензоксазоліл, бензопіразиніл, бензопіразоліл, імідазопіридил, піразолопіридил, піролопіридил, хіназоліл, тієнопіридил, імідазопіридил, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл та тому подібне. Зрозуміло, що  $C_{1-10}$  гетероарил може бути приєднаний як замісник через кільцевий атом карбону або кільцевий атом нітрогену, коли такий спосіб приєднання можливий, наприклад, для піролілу, індолілу, імідазолілу, піразолілу, азепенілу, триазолілу, піразинілу і т.д.

[0044] Більш особливо, “ $C_{1-10}$  гетероарил” вибраний з групи, що складається з фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, триазолілу, піридилу та піримідилу.

[0045] Термін “необов’язково заміщений  $C_{1-10}$  гетероарил” стосується  $C_{1-10}$  гетероарилу, необов’язково заміщеного 1 - 5 замісниками по атому карбону, незалежно вибраними з групи, що складається з аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-9}$  амідю,  $C_{1-7}$  амідю,  $C_{1-5}$  карбамоїлу,  $C_{1-6}$

сульфоніламід, аміноссульфонілу,  $C_{1-10}$  аміноссульфонілу,  $C_{1-5}$  уреїдо, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкокси, ціано, галогену, гідроксилу, оксо, нітро,  $C_{1-5}$  карбонілокси,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу та  $C_{1-8}$  сульфонілу та необов'язково заміщеного замісником по кожному атому нітрогену незалежно вибраним з групи, що складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-8}$  сульфонілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$  гетероциклілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0046] Більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-10}$  гетероарил" стосується  $C_{1-10}$  гетероарилу, необов'язково заміщеного 1 - 3 замісниками по атому карбону, незалежного вибраними з групи, що складається з аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-9}$  амід,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, ціано, галогену, гідроксилу, оксо, трифлуорометилу та трифлуорометокси та необов'язково заміщеного по атому нітрогену  $C_{1-4}$  алкілом.

[0047] Навіть більш особливо, "необов'язково заміщений  $C_{1-10}$  гетероарил" стосується  $C_{1-10}$  гетероарилу вибраного з групи, що складається з фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, діазолілу, піридили, піримідилу та триазолілу, кожний необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси, ціано, галогену, трифлуорометилу та трифлуорометокси та необов'язково заміщений по кільцевому атому нітрогену метилом.

[0048] Термін "оксо" стосується атома кисню двічі зв'язаного по атому карбону до якого він приєднаний з утворенням карбонілу кетону або альдегіду. Наприклад, піридоновий радикал розглядається як оксо заміщений  $C_{1-10}$  гетероарил.

[0049] Термін "необов'язково заміщений феніл" стосується фенільної групи, необов'язково заміщеної 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  амід, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксилу, нітро,  $C_{1-8}$  сульфонілу та трифлуорометилу.

[0050] Більш особливо, "необов'язково заміщений феніл" стосується фенільної групи необов'язково заміщеної 1 - 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-9}$  аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно,  $C_{1-5}$  оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксилу, нітро та трифлуорометилу.

[0051] Термін " $C_{1-6}$  сульфоніламід" стосується  $-NHS(O)_2-R_g$  групи, де  $R_g$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$  алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0052] Термін "аміноссульфоніл" стосується  $-S(O)_2NH_2$ .

[0053] Термін " $C_{1-10}$  аміноссульфоніл" стосується  $-S(O)_2NR_hR_i$  групи, де  $R_h$  вибраний з групи, що складається з гідрогену та  $C_{1-4}$  алкілу, та  $R_i$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-4}$  алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0054] Термін " $C_{1-4}$  тіоалкокси" стосується  $C_{1-4}$  алкілу приєднаного через атом сульфуру.

[0055] Термін "фармацевтичні прийнятні сіль" стосується солі фармацевтично прийнятних органічних кислот і основ або неорганічних кислот і основ. Такі солі добре відомі в цій галузі техніки і включають солі описані в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Прикладом є гідрохлоридна сіль.

[0056] Термін "заміщений", в тому числі і коли використовується в "необов'язково заміщений" стосується одного або більше гідроген радикалів замічених негідроген радикалами (замісником(ами)). Зрозуміло, що замісники можуть бути однаковими або різними в кожному заміщеному положенні. Комбінаціями груп і замісників, передбачених в цьому винаході, є ті, які є стабільними або хімічно можливими.

[0057] Термін "стабільна" стосується сполук, які по суті не змінюються, коли піддають дії умов, що забезпечують їх отримання. У необмежуючому прикладі, стабільна сполука або хімічно можлива сполука являє собою сполуку, яка являє собою сполуку, власне кажучи, що не змінюється, коли зберігається при температурі 40 °C або менше, у відсутності вологи або інших хімічно активних умов, протягом приблизно тижня.

[0058] Слід розуміти, що коли терміни визначені в даному документі вказують кількість атомів карбону, згадана кількість стосується згаданих груп і не включає будь-яких карбонів атомів, які можуть бути присутніми в будь-якому додатковому заміснику(ах).

[0059] Середній фахівець в даній галузі має розуміти, що деякі сполуки винаходу існують як ізомери. Всі стереоізомери сполук винаходу, включаючи геометричні ізомери, енантіомери і діастереомери, в будь-якому співвідношенні, розглядаються як такі, що потрапляють в рамки цього винаходу.

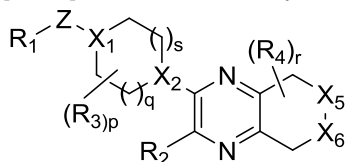
[0060] Середній фахівець в даній галузі має розуміти, що деякі сполуки винаходу існують як таутомери. Все таутомерні форми сполук винаходу розглядаються як такі, що потрапляють в рамки цього винаходу.

[0061] Сполуки винаходу також включають всі фармацевтично прийнятні ізотопні варіації, в

яких щонайменше один атом замінений атомом, що має такий же атомний номер, але атомну масу відмінну від переважної атомної маси. Ізотопами придатними для включення в сполуки формули I є радіоактивні ізотопи.

[0062] Терміни "сполуки винаходи" і "сполука винаходи" і "сполуки даного винаходу, тощо, включають варіант реалізації формули I і інші більш особливі варіанти реалізації, які охоплюються формулою I, описаною в даному документі, і наведених як приклади сполук, описаних в даному документі, і фармацевтично прийнятну сіль кожного з цих варіантів реалізації.

[0063] Даний винахід пропонує сполуки формули II:



II

де

R<sub>1</sub> вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> гетероциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу та необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub> гетероарилу;

X<sub>1</sub> являє собою N та X<sub>2</sub> являє собою CH; або

X<sub>1</sub> являє собою CH та X<sub>2</sub> являє собою N; або

X<sub>1</sub> являє собою N та X<sub>2</sub> являє собою N;

коли X<sub>1</sub> являє собою N, Z вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілену, C<sub>1-6</sub> галогеналкілену, -C(O)- та -S(O)<sub>2</sub>-;

коли X<sub>1</sub> являє собою CH, Z вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілену, C<sub>1-6</sub> галогеналкілену, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- та -S(O)<sub>2</sub>-;

q являє собою 0, 1 або 2;

s являє собою 0, 1 або 2;

R<sub>2</sub> являє собою -OR<sub>5</sub> або -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу та трифлуорометилу;

p являє собою 0, 1 або 2;

R<sub>4</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу, гідрокси та галогену;

r являє собою 0 або 1;

R<sub>5</sub> вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub> алкілу та C<sub>3-8</sub> циклоалкілу;

R<sub>6</sub> вибраний з групи, що складається з гідрогену та C<sub>1-6</sub> алкілу;

R<sub>7</sub> вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>3-8</sub> циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>6-10</sub> арилу, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub> гетероарилу та необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub> гетероциклілу;

X<sub>5</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>, та X<sub>6</sub> вибраний з групи, що складається з NH та N-CH<sub>2</sub>-(необов'язково заміщеного фенілу); або

X<sub>5</sub> вибраний з групи, що складається з NH та N-CH<sub>2</sub>-(необов'язково заміщеного фенілу) та

X<sub>6</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0064] (Ia) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I, де X<sub>1</sub> являє собою CH та X<sub>2</sub> являє собою N.

[0065] (Ib) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I, де X<sub>1</sub> являє собою N та X<sub>2</sub> являє собою N.

[0066] (Ic) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіанта реалізації (Ia) та (Ib), де X<sub>3</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>, та X<sub>4</sub> являє собою NR<sub>8</sub>.

[0067] (Id) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіанта реалізації (Ia) та (Ib), де X<sub>3</sub> являє собою NR<sub>8</sub> та X<sub>4</sub> вибраний з групи, що складається з CH та CR<sub>4</sub>.

[0068] (Ie) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic) та (Id), де R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил.

[0069] (If) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic) та (Id), де Z являє собою C<sub>1-6</sub> алкілен.

[0070] (Ig) Один з варіантів реалізації стосується сполук формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic) та (Id), де Z являє собою C<sub>1-6</sub> галоалкілен.



[0071] (Ih) Один з варіантів реалізації стосується сполук формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ic) та (Id), де Z являє собою -O-.

[0072] (Ii) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic) та (Id), де Z являє собою -C(O)-.

5 [0073] (Ij) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) та (Ii), де  $R_2$  являє собою  $-NR_6R_7$ . В іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (Ij),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. В ще одному іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (Ij),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{3-8}$  циклоалкіл. В ще одному іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (Ij),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{3-6}$  гетероцикліл.

10 [0074] (Ik) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) та (Ij), де s являє собою 1.

[0075] (Il) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) та (Ik), де q являє собою 1.

15 [0076] (Im) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) та (Il), де  $R_8$  вибраний з групи, що складається з -C(O)- $R_{10}$ , -C(O)-N( $R_{11}$ )( $R_{12}$ ) та -C(O)-OR<sub>13</sub>.

20 [0077] (In) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули I та варіантів реалізації (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) та (Il), де  $R_8$  являє собою -C(O)- $R_{10}$  та  $R_{10}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

[0078] (IIa) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II, де  $X_1$  являє собою СН та  $X_2$  являє собою N.

[0079] (IIb) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II, де  $X_1$  являє собою N та  $X_2$  являє собою N.

25 [0080] (IIc) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіанта реалізації (IIa) та (IIb), де  $X_3$  являє собою  $NR_8$  та  $X_4$  вибраний з групи, що складається з СН та CR<sub>4</sub>.

[0081] (IId) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb) та (IIc), де  $R_1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил.

30 [0082] (IIe) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc) та (IId) где Z являє собою  $C_{1-6}$  алкілен.

[0083] (IIf) Один з варіантів реалізації стосується сполук формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc) та (IId), де Z являє собою  $C_{1-6}$  галоалкілен.

[0084] (IIg) Один з варіантів реалізації стосується сполук формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIc) та (IId), де Z являє собою -O-.

35 [0085] (IIh) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc) та (IId), де Z являє собою -C(O)-.

40 [0086] (Iii) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IIf), (IIg) та (IIh), де  $R_2$  являє собою  $-NR_6R_7$ . В іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (IIj),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл. В ще одному іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (IIj),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{3-8}$  циклоалкіл. В ще одному іншому варіанті реалізації в рамках варіанта реалізації (IIj),  $R_6$  являє собою гідроген та  $R_7$  являє собою  $C_{3-6}$  гетероцикліл.

[0087] (IIj) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh) та (Iii), де s являє собою 1.

45 [0088] (IIk) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii) та (IIj), де q являє собою 1.

[0089] (III) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj) та (IIk), де  $X_5$  вибраний з групи, що складається з СН та CR<sub>4</sub>, та  $X_6$  являє собою NH.

50 [0090] (IIIm) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj) та (IIk), де  $X_5$  вибраний з групи, що складається з NH та  $X_6$  вибраний з групи, що складається з СН та CR<sub>4</sub>.

55 [0091] (IIIn) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj) та (IIk), де  $X_5$  вибраний з групи, що складається з СН та CR<sub>4</sub>, та  $X_6$  являє собою N-CH<sub>2</sub>-(необов'язково заміщений феніл).

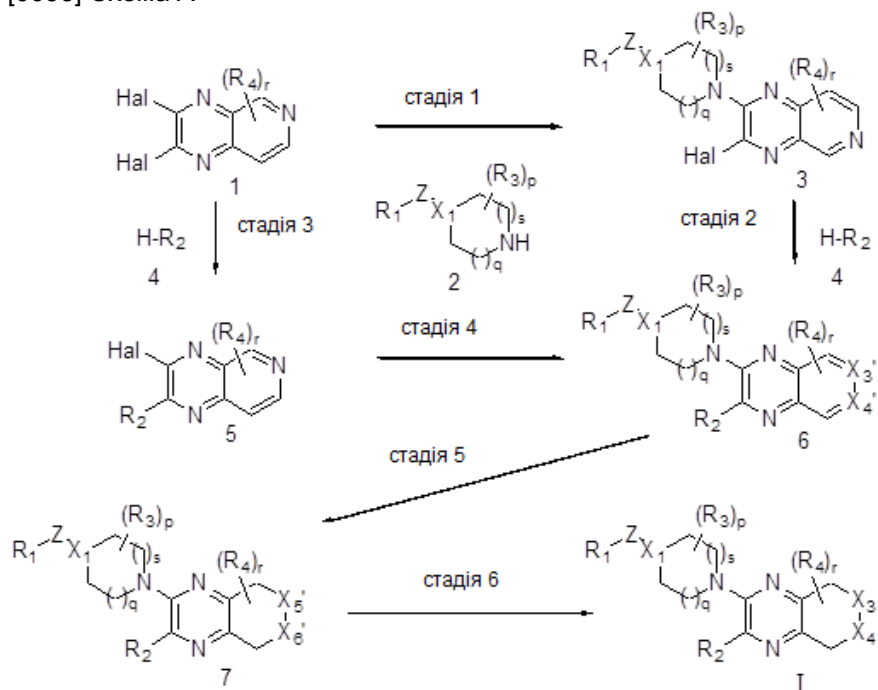
[0092] (IIIo) Один з варіантів реалізації стосується сполуки формули II та варіантів реалізації (IIa), (IIb), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (IIj), (IIk) та (III), де  $X_5$  вибраний з групи, що складається з СН та CR<sub>4</sub>, та  $X_6$  являє собою N-CH<sub>2</sub>-(необов'язково заміщений феніл).

60 [0093] (au) Інший варіант реалізації стосується фармацевтично прийнятної солі кожного із заданих вище варіантів реалізації.

[0094] (az) Інший варіант реалізації стосується фармацевтично прийнятної солі кожної з приведених в якості Прикладів сполук.

[0095] Сполуки даного винаходу можуть бути отримані за допомогою різних методик, деякі з яких описані нижче. Всі замісники, якщо не вказано інше, є такими, як визначено раніше. Продукти кожної стадії можна виділити звичайними способами, що включають екстракцію, випарювання, осадження, хроматографію, фільтрацію, розтирання, кристалізацію тощо. Методики можуть вимагати захисту певних груп, наприклад, для гідрокси, аміно або карбокси груп, щоб звести до мінімуму небажані реакції. Вибір, використання і видалення захисних груп добре відомі і оцінені як стандартна практика, наприклад, в T.W. Greene and P. G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). На схемах нижче вихідні речовини є або комерційно доступними, або можуть бути легко отримані способами, добре відомими в даній галузі техніки.

[0096] Схема А



[0097] На Схемі А показано одержання сполук, в яких  $X_2$  являє собою N.

[0098] На Схемі А, стадія 1, прийнятну сполуку формули 1 приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 2 з одержанням сполуки формули 3. Прийнятною сполукою формули 1 є сполука, в якій Hal являє собою галоген та  $R_4$  та  $r$  є такими як бажано в кінцевій сполуці формули I. Прийнятною сполукою формули 2 є сполука, в якій  $R_1$ , Z,  $R_3$ , p, s та q є такими як бажано в кінцевій сполуці формули I або дають початок  $R_1$ , Z, та  $R_3$  як бажано в кінцевій сполуці формули I. Сполуки формули 2 є або комерційно доступними, або вони можуть бути легко одержані за допомогою способів добре відомих в цій галузі техніки. Наприклад, сполуки формули 2, в яких Z являє собою оксиген, можна одержати за допомогою реакції Міцунобу між піперидином та ариловим спиртом.

[0099] Реакцію проводять в придатному органічному розчиннику, такому як діоксан, н-бутанол, диметилсульфоксид та тому подібне, з або без основи, такої як діізопропілетиламін та триетиламін. Реакцію зазвичай проводять при температурі від 0 до 80 °C.

[00100] Зрозуміло, що сполуку формули 1 також можна обробити піперазином з одержанням в подальшому сполук, в яких  $X_1$  являє собою N. Піперазинове похідне може бути в подальшому модифіковано за допомогою відновного амінування, алкілування, арилювання, амідуювання, сульфонування та тому подібне з одержанням сполуки формули 3. Також піперазин може бути захищений та оброблений як згадано вище після зняття захисту на останній стадії, при бажанні.

[00101] На Схемі А, стадія 2, сполуку формули 3 приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 4 з одержанням сполуки формули 6, в якій  $X_3$  та  $X_4$  дають початок  $X_3$  та  $X_4$ , при бажанні, в кінцевому продукті формули I. Прийнятна сполука формули 4 являє собою  $HOR_5$  або  $HNR_6R_7$ , в якій  $R_5$  або  $R_6$  та  $R_7$  є такими як бажано в кінцевій сполуці формули I.

[00102] Коли сполука формули 4 являє собою амін,  $HNR_6R_7$ , реакцію проводять в

придатному органічному розчиннику, такому як діоксан, етанол, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід та тому подібне, з або без основи, такої як гідроксид натрію, діізопропілетиламін або триетиламін. Реакцію зазвичай проводять при температурі між 20 та 150 °C.

5 [00103] Коли сполука формули 4 являє собою спирт,  $\text{HOR}_5$ , реакцію проводять в придатному органічному розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамід та тому подібне, з або без основи, такої як гідрид натрію, гідрид літію, т-бутоксид калію та тому подібне. Реакцію зазвичай проводять при температурі між 0 та 150 °C.

10 [00104] Альтернативно, як показано на Схемі А, стадія 3, використовуючи методику описану вище, прийнятну сполуку формули 1 може бути приведено в контакт з прийнятною сполукою формули 2 з одержанням сполука формули 5. Як показано на Схемі А, стадія 4, сполука формули 5 може бути приведена в контакт з сполукою формули 2 з одержанням сполуки формули 6.

15 [00105] На Схемі А, стадія 5, сполуку формули 6 частково відновлюють до сполуки формули 7, в якій перемінні є такими як визначено вище та  $\text{X}_5$ , вибраний з групи, що складається з  $\text{CH}$ ,  $\text{CR}_4$  та  $\text{NH}$ , та  $\text{X}_6$ , вибраний з групи, що складається з  $\text{CH}$ ,  $\text{CR}_4$  та  $\text{NH}$ , при умові, що один з  $\text{X}_5$  або  $\text{X}_6$  являє собою  $\text{NH}$  та інший являє собою  $\text{CH}$  або  $\text{CR}_4$ .

20 [00106] Такі часткові відновлення добре відомі в цій галузі техніки. Реакцію проводять в придатному органічному розчиннику, такому як діоксан, етанол, метанол, ізопропанол, тетрагідрофуран та тому подібне. Реакцію зазвичай проводять використовуючи гідроген та каталізатор, такий як платиновий або паладієвий каталізатор.

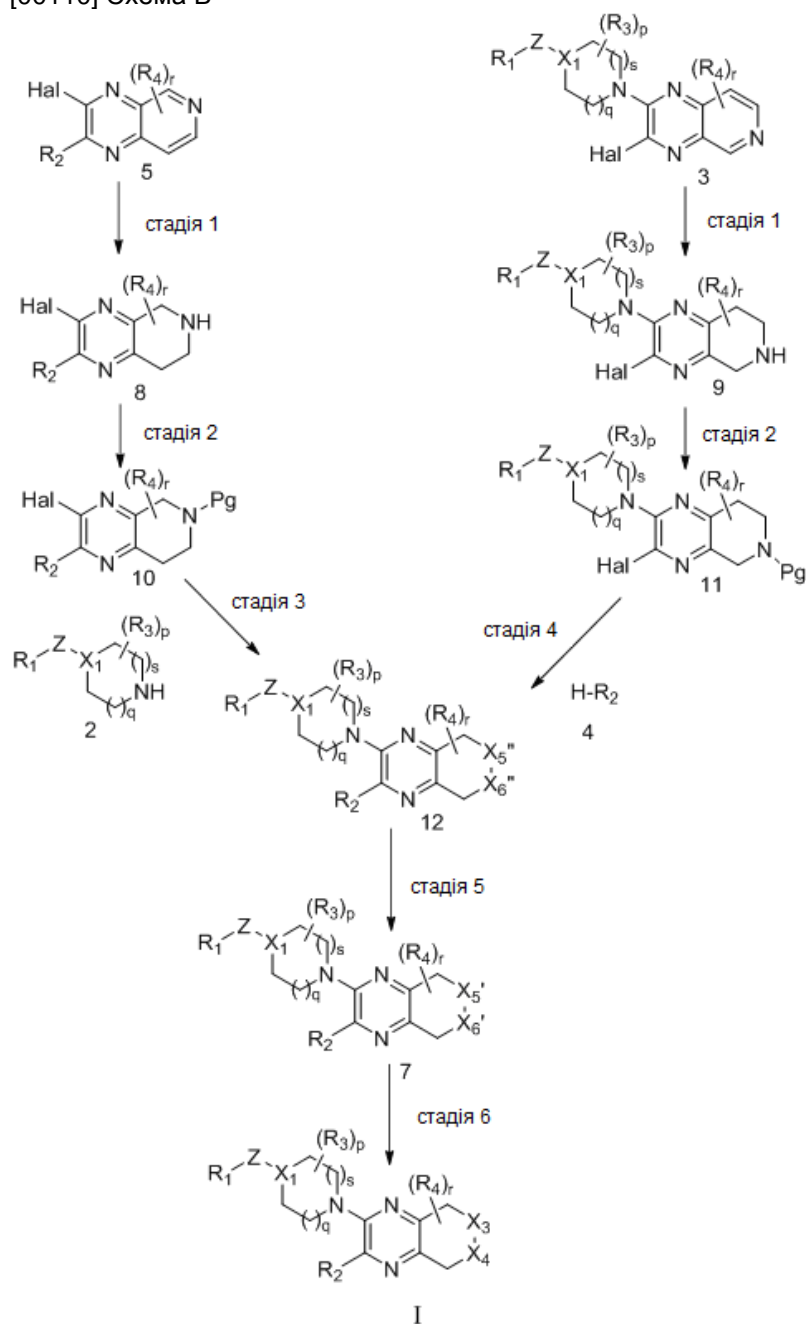
25 [00107] На Схемі А, стадія 6, сполуку формули 7 алкілюють, циклоалкілюють, сульфонілюють, ацилюють або перетворюють на сечовину або карбамат використовуючи придатні реагенти, що забезпечують  $\text{R}_8$  такий як  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкіл,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкіл,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_9$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$ , або  $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{13}$ , при бажанні, в кінцевій сполуці формули I. Такі трансформації легко проводять за допомогою відновного амінування, алкілування, сульфонілювання, реакцій утворення амідів, реакцій утворення сечовини та конденсацій карбамілювання, що добре відомі в цій галузі.

30 [00108] Повинно бути зрозуміло середньому спеціалісту в даній галузі техніки, що стадії на Схемі А можуть бути змінені для одержання сполуки формули I. Зокрема, порядок стадій необхідний для одержання сполуки формули I залежить від конкретної сполуки, яку синтезують, вихідної сполуки та відносної лабільності заміщуваних фрагментів. Можливі інші варіації і вони зрозумілі середньому спеціалісту.

[00109] Приклад варіацій Схеми А показаний на Схемі В нижче.

35

[00110] Схема В



[00111] На Схемі В показано одержання сполук, в яких  $X_2$  являє собою N.

5 [00112] На Схемі В, стадія 1, прийнятну сполуку формули 5 або 3, як описано вище, частково відновлюють до сполуки формули 8 або 9, відповідно. Такі часткові відновлення описані вище на Схемі А, стадія 5. В одному з варіантів реалізації даного винаходу пропонується сполука формули 8, в якій  $Hal$  являє собою галоген та  $R_2$ ,  $R_4$  та  $r$  є такими як описано для формули I. В іншому варіанті реалізації даного винаходу пропонується сполуки

10 формули 9, в яких  $Hal$  являє собою галоген та  $R_1$ ,  $Z$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $p$ ,  $q$  та  $s$  є такими як описано для формули I.

[00113] На Схемі В, стадія 2, прийнятну сполуку формули 8 або 9 захищають з одержанням сполук формули 10 або 11, відповідно, в яких  $Pg$  являє собою амінозахисну групу. Вибір, застосування та видалення захисних груп добре відомо та сприймається як стандартна практика, наприклад, T.W. Greene and P. G. M. Wuts в *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). В одному з варіантів реалізації даного винаходу пропонують сполуки формули 10, в яких  $Pg$  являє собою  $-CH_2-$ (необов'язково заміщений феніл) та  $R_2$ ,  $R_4$  та  $r$  є такими як описано для формули I. В іншому варіанті реалізації даного винаходу

пропонуються сполуки формули 11, в яких  $R_g$  являє собою  $-\text{CH}_2-$ (необов'язково заміщений феніл) та  $R_1$ ,  $Z$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $p$ ,  $r$ ,  $q$  та  $s$  є такими як описано для формули I. В іншому варіанті реалізації варіантів реалізації формули 10 та 11 є сполуками, в яких  $R_g$  являє собою бензил.

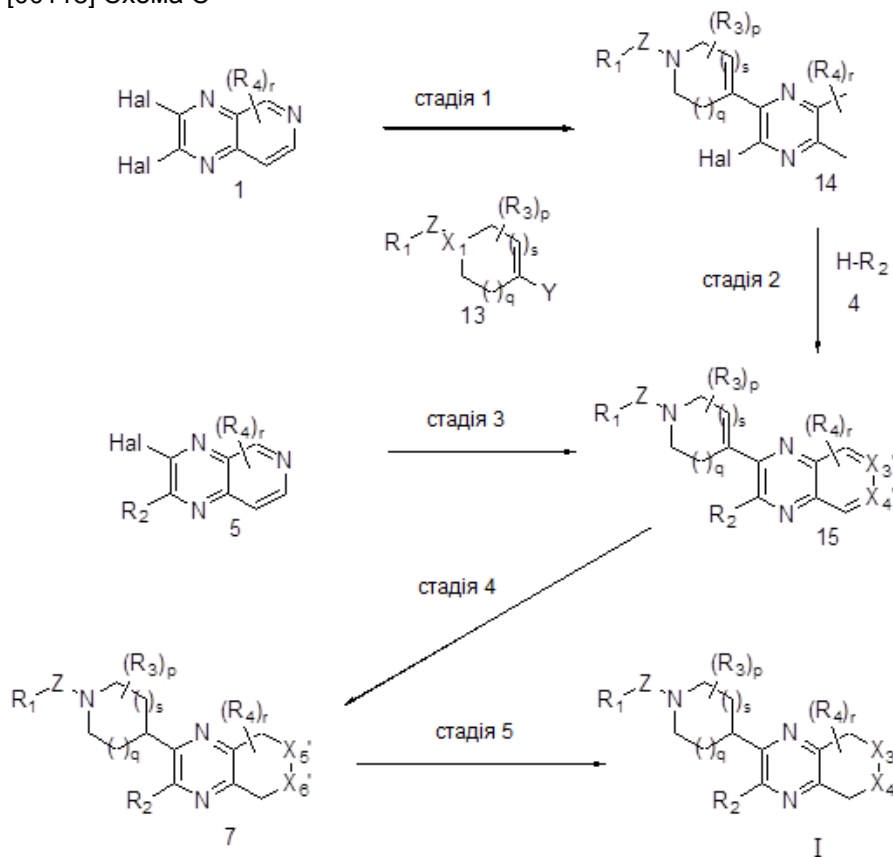
[00114] На Схемі В, стадія 3, сполуку формули 10 приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 2, як описано вище, з одержанням сполуки формули 12, в якій  $X_{5'}$  являє собою захищений амін та  $X_{6'}$  являє собою  $\text{CH}$  або  $\text{CR}_4$ . Реакцію проводять, як описано на Схемі А, стадія 1.

[00115] На Схемі В, стадія 4, сполуку формули 11 приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 4 з одержанням сполуки формули 12, в якій  $X_{5'}$  являє собою  $\text{CH}$  або  $\text{CR}_4$  та  $X_{6'}$  являє собою захищений амін. Прийнятна сполука формули 4 як описано вище. Реакцію проводять як описано на Схемі А, стадія 2.

[00116] На Схемі В, стадія 5, з сполуки формули 12 знімають захист з одержанням сполуки формули 7 як описано вище.

[00117] На Схемі В, стадія 6, сполуку формули 7 алкілюють, циклоалкілюють, сульфонілюють, ацилюють або перетворюють на сечовину або карбамат використовуючи придатні реагенти, що забезпечують  $R_8$  такий як  $\text{C}_{1-6}$  алкіл,  $\text{C}_{1-6}$  галоалкіл,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкіл,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_9$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$  або  $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{13}$ , при бажанні, в кінцевій сполуці формули I, як описано на Схемі А, стадія 6, вище.

[00118] Схема С



[00119] На Схемі С показано одержання сполук, в яких  $X_2$  являє собою  $\text{CH}$ .

[00120] На Схемі С, стадія 1, прийнятну сполуку формули 1, як описано вище, приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 13 з одержанням сполуки формули 9. Прийнятна сполука формули 13 являє собою сполуку, в якій  $R_1$ ,  $Z$ ,  $R_3$ ,  $p$ ,  $s$  та  $q$  є такими як бажано в кінцевій сполуці формули I або дають початок  $R_1$ ,  $Z$  та  $R_3$ , при бажанні, в кінцевій сполуці формули I та  $Y$  являє собою боронову кислоту або бороновий естер. Також зрозуміло, що групу, зображену як  $R_1-Z-$ , можна замінити прийнятною захисною групою, такою як метил, бензил,  $t$ -BOC або Cbz, в подальшому захисною групою, що видаляється, та ввести  $R_1-Z-$ , при бажанні, в кінцевий продукт формули I.

[00121] Такі реакції зазвичай відомі як реакція Сузукі та добре відомі в даній галузі техніки. В той час як реакція Сузукі зображена на Схемі С, зрозуміло, що можуть бути використані інші реакції конденсації для утворення зв'язку карбон-карбон з сполукою формули 13, що має  $Y$  інший, ніж боронова кислота або естер, для одержання сполуки формули I.

[00122] На Схемі С, стадія 2, сполуку формули 14 приводять в контакт з прийнятною сполукою формули 4 з одержанням сполуки формули 15. Прийнятна сполука формули 4 та звичайні умови реакції зображені на Схемі А, стадія 2.

5 [00123] Альтернативно, на Схемі С, стадія 3, показана реакція Сузукі з прийнятною сполукою формули 13 та прийнятною сполукою формули 5, як описано вище, з одержанням сполуки формули 15.

[00124] На Схемі С, стадія 4, сполуку формули 15 відновлюють до сполуки формули 11, в якій перемінні є такими як визначено вище та  $X_5$ , вибраний з групи, що складається з  $CH$ ,  $CR_4$  та  $NH$  та  $X_6$ , вибраний з групи, що складається з  $CH$ ,  $CR_4$  та  $NH$ , при умові, що один з  $X_5$  або  $X_6$  являє собою  $NH$ , а інший являє собою  $CH$  або  $CR_4$ . Умови подібні тим, що описані вище на Схемі А, стадія 7.

10 [00125] На Схемі С, стадія 5, сполуку формули 7 алкілюють, циклоалкілюють, сульфонілюють, ацилюють або перетворюють на сечовину або карбамат використовуючи придатні реагенти, що забезпечують  $R_8$  такий як  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галогеналкіл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл, - $S(O)_2-R_9$ , - $C(O)-R_{10}$ , - $C(O)-N(R_{11})(R_{12})$  або - $C(O)-OR_{13}$ , при бажанні, в кінцевій сполуці формули I. Такі трансформації легко проводять за допомогою відновного амінування, алкілювання, сульфонування, реакцій утворення амідів, реакцій утворення сечовини та конденсацій карбамілювання, що добре відомі в цій галузі.

20 [00126] Буде зрозуміло середньому спеціалісту в даній галузі техніки, що стадії на Схемі С можуть бути змінені для одержання сполук формули I. Зокрема, порядок стадій необхідний для одержання сполук формули I залежить від конкретної сполуки, що синтезується, вихідної сполуки та відносної лабільності заміщуваних фрагментів. Наприклад, сполуку формули 9 або 5 може бути піддано стадії 4 та  $NH$  в  $X_3$  або  $X_4$  може бути захищений, з наступним приведенням в контакт з сполукою формули 13 або 4 з одержанням сполуки формули 11, яка як показано вище може бути перетворена на сполуку формули I. Альтернативно, подвійний зв'язок кільця, що несе  $R_1-Z$  може бути відновлений окремо від частково відновленого кільця, в кінцевому рахунку, що несе  $X_3$  та  $X_4$ . Можливі інші варіації і це зрозуміло середньому спеціалісту.

25 [00127] Також зрозуміло, що деякі сполуки формули I можуть бути перетворені в інші сполуки формули I на додаткових непоказаних стадіях. Сполуки формули I можуть бути змінені різними шляхами. Такі реакції включають гідроліз, окислення, відновлення, алкілювання, амідування тощо. Також, на необов'язковій стадії, непоказаній на Схемах вище, сполуки формули I можуть бути перетворені в фармацевтично прийнятні солі за допомогою способів добре відомих і прийнятних в даній галузі техніки.

30 [00128] Наступні приклади призначені для ілюстрації, не для обмеження і розкриття специфічних варіантів реалізації винаходу.

[00129] Спектри ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР) знімали для безлічі сполук наведених в наступних прикладах. Характеристичні хімічні зсуви ( $\delta$ ) наведені в мільйонних долях щодо тетраметилсилану, використовуючи звичайні скорочення для позначення основних піків, включаючи с (синглет), д (дублет), т (триплет), до (квартет), м (мультиплет) і ш (широкий). Інші скорочення мають їх звичайне значення, якщо не вказано інше. Масспектр, якщо не вказано інше, знімали, використовуючи або електроспрей іонізацію (ESI), або хімічну іонізацію при атмосферному тиску.

40 [00130] Приклади нижче здійснювали в прийнятних посудинах та зазвичай перемішували. Коли вказано, продукти деяких приготувань та Прикладів очищали за допомогою ВЕРХ. Коли вказано, продукти приготувань та Прикладів очищали за допомогою ВЕРХ.

45 [00131] ВЕРХ Спосіб А: Насос: Shimadzu LC-8A; УФ/Вид: SPD-20A; Програмне забезпечення: LCSolution. Використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 100 мм та елювали градієнтами ACN (містить 0,035% ТФК) та води (містить 0,005% ТФК). Використовували градієнт 10% - 100% ACN, якщо не вказано інше.

50 [00132] ВЕРХ, Спосіб В: Насос: Waters 2525 або 2545; МС: ZQ; Програмне забезпечення: MassLynx. Використовували колонку Xbridge™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм та елювали градієнтами ACN (містить 0,035% ТФК) та води (містить 0,005% ТФК).

[00133] Після виділення за допомогою хроматографії, розчинник видаляли та продукт одержували випарюванням фракцій, що містять продукт (наприклад, GeneVac™), роторний випарник, вакуумування колби, ліофілізація та т.і..

55 [00134] Скорочення, використані по тексту, мають їх звичайні значення, якщо не вказано інше. Наприклад, використовували наступні скорочення: ACN (ацетонітрил); вод (водний); Вос або t-BOC (трет-бутоксикарбоніл); Cbz (карбобензилокси); ДХМ (дихлорометан); ДМСО (диметилсульфоксид); ТФК (трифлуорооцтова кислота); HOAc (оцтова кислота), MeOH (метанол), ПЕ (петролейний ефір), EA або EtOAc (етилацетат) та тому подібне.

[00135] Приготування 1 (5-хлоро-2-флуорофеніл)(піперидин-4-іл)метанон

[00136] Розчин 2-бром-4-хлоро-1-флуоробензолу (175 мкл, 1,377 ммоль) в ТГФ (4,59 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  обробляли  $n\text{-BuLi}$  (2,6 М, 741 мкл, 1,928 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. До неї додавали трет-бутил 4-(метокси(метил)карбамоїл)піперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,918 ммоль) однією порцією. Охолоджувальну баню видаляли та одержану реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури та перемішували протягом 1,5 г. Очистка за допомогою автоматизованої флеш хроматографії на силікагелі використовуючи 10% EtOAc в гексанах забезпечувала одержання трет-бутил 4-(5-хлоро-2-флуоробензоїл)піперидин-1-карбоксилату (287,9 мг, 92%), у вигляді жовтої олії. ESI-MS  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> 364,20.

[00137] Розчин трет-бутил 4-(5-хлоро-2-флуоробензоїл)піперидин-1-карбоксилату (287,9 мг, 0,843 ммоль) в діоксані (2,41 мл) обробляли HCl (2,11 мл, 8,43 ммоль) при кімнатній температурі та одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розводили гексанами та фільтрували за допомогою відсмоктування з одержанням (5-хлоро-2-флуорофеніл)(піперидин-4-іл)метанону як його HCl солі (146 мг, 62,3%) у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 242,20.

[00138] Приготування 2 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин

[00139] До розчину 2,4-дифлуорофенолу (10 г, 77 ммоль),  $\text{PPh}_3$  (30,2 г, 115 ммоль) та трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (30,9 г, 154 ммоль) в ТГФ (400 мл) по краплі додавали DEAD (18,3 мл, 115 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Після завершення додавання, одержану суміш залишали перемішуватись при  $40^{\circ}\text{C}$  протягом 16 г. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (3 x 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного продукту. Очистка за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, елюювали 80:1 ПЕ:EtOAc, забезпечувала одержання трет-бутил 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді олії (20 г, 83%).

[00140] Розчин трет-бутил 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-карбоксилату (20 г, 63,8 ммоль) в 4:1 HCl/EtOAc (250 мл) перемішували при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 1 г. Суміш концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її HCl солі, у вигляді білої твердої речовини (15,4 г, 97 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,84 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 4,57 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 8,95 (ш д, 2H).

[00141] Приготування 3 3-флуоро-4-(піперидин-4-ілокси)бензонітрил

[00142] Розчин 3,4-дифлуоробензонітрилу (28 г, 201 ммоль) та трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (40,5 г, 201 ммоль) в ТГФ (500 мл) обробляли гібридом натрію (4 г, 100 ммоль) та перемішували при  $25^{\circ}\text{C}$  протягом 16 г. Реакційну суміш промивали водою, екстрагували EtOAc та неочищений продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з одержанням трет-бутил 4-(4-ціано-2-флуорофенокси)піперидин-1-карбоксилату (25 г, 39%).

[00143] Розчин трет-бутил 4-(4-ціано-2-флуорофенокси)піперидин-1-карбоксилату (42 г, 131 ммоль) розчиняли в 4:1 HCl/EtOAc (100 мл) перемішували протягом 5 г. Суміш концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (12 г, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,89 (м, 2H), 2,14 (м, 2H); 3,08 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 4,86 (м, 1H), 7,48 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 220,7.

[00144] Приготування 4 6 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин

[00145] До  $0^{\circ}\text{C}$  розчину трет-бутил 4-(2,4-дифлуоробензоїл)піперидин-1-карбоксилату (1,28 г, 3,93 ммоль) в MeOH (15,7 мл) додавали  $\text{NaBH}_4$  (0,372 г, 9,84 ммоль). Льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували протягом 2 г при кімнатній температурі і потім гасили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органічний шар екстрагували EtOAc, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  та сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли при пониженому тиску з одержанням трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої гігроскопічної твердої речовини.

[00146] До  $-78^{\circ}\text{C}$  розчину трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,611 ммоль) в ДХМ (3,055 мл) додавали DAST (242 мкл, 1,833 ммоль). Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв, потім гасили MeOH. Флеш хроматографія на силікагелі з використанням градієнта 0% - 100% EtOAc в гексанах забезпечувала одержання трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної олії.

[00147] До розчину рацемічного трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилату (148 мг, 0,449 ммоль) в діоксані (1,50 мл) додавали HCl (4 М в діоксані, 337 мкл, 1,348 ммоль). Суміш нагрівали при  $45^{\circ}\text{C}$  протягом 16 г потім концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її HCl солі (109 мг, 91%), у вигляді білої твердої

речовини.

[00148] Приготування 5 (R)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилат у вигляді безбарвної олії.

5 трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилат піддавали хіральному SFC розділенню з одержанням (R)-трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилату.

(R)-трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилат (2,8 г, 8,50 ммоль) розчиняли в EtOAc (20 мл) та додавали HCl (4 М в EtOAc, 21 мл). Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 2 г. Упарювання розчинника забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (2,1 г, 93%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,9.

10 Приготування 6 (S)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилат піддавали хіральному SFC розділенню з одержанням (R)-трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилату.

15 HCl сіль вказаної в заголовку сполуку одержували аналогічно Приготуванню 5а, використовуючи (S)-трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-карбоксилат. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 229,9.

[00149] Приготування 7 4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин

20 [00150] Суміш 2-флуоробензолтіолу (0,764 мл, 7,15 ммоль), трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (1,816 г, 6,5 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,348 г, 9,75 ммоль) в ACN (16,25 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні розчини сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил 4-((2-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої олії (1,98 г, 98%), яку використовували далі без очистки.

[00151] Розчин трет-бутил 4-((2-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (1,98 г, 6,36 ммоль) в ТГФ (54,5 мл) та MeOH (18,2 мл) при 0 °C обробляли холодним розчином Oxone® (9,77 г, 15,9 ммоль) у воді (54,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 г, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду та двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні розчини промивали водою і потім насиченим водним NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 10% - 50% EtOAc з 0,1% триетиламіну в гептанах з одержанням трет-бутил 4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді біло-жовтої олії (1,31 г, 60%).

[00152] Розчин трет-бутил 4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (1,31 г, 3,82 ммоль) в діоксані (12,7 мл) при кімнатній температурі обробляли 4М HCl в діоксані (9,55 мл, 38,2 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Одержану білу тверду речовину розтирали с гексанами, фільтрували, збирали та ліофілізували протягом ночі з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її HCl солі, у вигляді білої твердої речовини (815,1 мг, 76%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,95.

[00153] Приготування 8 4-((2-флуоро-4-метоксифеніл)сульфоніл)піперидин

45 Суміш 2,4-дифлуоробензолтіолу (0,810 мл, 7,15 ммоль), трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (1,816 г, 6,5 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,348 г, 9,75 ммоль) в ACN (16,25 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду та двічі екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при пониженому тиску з одержанням трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (2,141 г), у вигляді жовтої олії, яку використовували далі без очистки.

50 [00154] Розчин трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (2,141 г, 6,50 ммоль) в ТГФ/MeOH (3:1, 74 мл) при 0 °C обробляли холодним розчином Oxone® (9,99 г, 16,25 ммоль) у воді (56 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду та двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні розчини промивали водою і потім насиченим водним NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 10% - 40% EtOAc з 0,1% триетиламіну в гептанах з одержанням трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (1,32 г, 56%) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 383,80.

60 [00155] До суспензії трет-бутил 4-((2,4-дифлуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату



(50 мг, 0,138 ммоль) в MeOH (461 мкл) додавали метоксид натрію (25,6 мкл, 0,138 ммоль, 5,4 М в MeOH) по краплі. Реакційну суміш залишали перемішуватись при 45 °C протягом 20 хв потім концентрували у вакуумі. Видалення Вос проводили шляхом додавання HCl (138 мкл, 0,553 ммоль, 4 М в діоксані) до неочищеної реакційної суміші в 300 мкл діоксану. Перемішування при 50 °C протягом 24 г с наступним концентруванням у вакуумі забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (57 мг) у вигляді білої твердої речовини (10:1 суміш регіоізомерів). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 274,00.

[00156] Приготування 9 4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин

[00157] Суміш трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 3,58 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,742 г, 5,37 ммоль) та 3-флуоробензолтіолу (0,363 мл, 4,30 ммоль) в ACN (7,5 мл) перемішували при 23 °C протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 17 г, охолоджували до 23 °C та розділяли між EtOAc та водою. Шари розділяли, органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі з одержанням трет-бутил 4-((3-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (1,115 г, 100 %), у вигляді жовтої олії. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 255,9.

[00158] Суміш основного оксиду алюмінію (3,0 г, 29,4 ммоль) у воді (0,6 мл) перемішували при 23 °C протягом 5 хв. Далі, додавали ACN (12 мл) і потім розчин трет-бутил 4-((3-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (1,115 г, 3,58 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (8 мл). Далі, додавали Охоне® (6,60 г, 10,74 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 19 г. Реакційну суміш охолоджували до 23 °C, фільтрували, промивали CHCl<sub>3</sub> та фільтрат промивали водою (10 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали CHCl<sub>3</sub> та сушили у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли в толуолі (5 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском з використанням градієнта 10% - 100% EtOAc з 0,1% триетиламіну в гептані на 80 г колонці з силікагелем (Single Step™) з одержанням трет-бутил 4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (0,769 г, 62,5%) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 365,9.

[00159] До розчину трет-бутил 4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (756 мг, 2,201 ммоль) в діоксані (5,0 мл) додавали HCl (4 М в діоксані, 5,50 мл, 22,01 ммоль) при 23 °C. Реакцію перемішували при 23 °C протягом 21 г з одержанням білої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали діоксаном та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (582,6 мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,9.

[00160] Приготування 10 4-((3-метоксифеніл)сульфоніл)піперидин

[00161] Вказану в заголовку сполуку як її HCl сіль одержували аналогічно Приготуванню 11, за винятком того, що додатковий хлорооформ використовували замість ACN на другій стадії. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 255,9.

[0162] Приготування 12 4-((4-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин

[0163] Суміш трет-бутил 4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (1,42 г, 5,08 ммоль), 4-флуоробензолтіолу (0,663 мл, 6,10 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,054 г, 7,62 ммоль) в ACN (12,71 мл) перемішували при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували за допомогою відсмоктування та розчинник видаляли з одержанням трет-бутил 4-((4-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

[00164] Розчин трет-бутил 4-((4-флуорофеніл)тіо)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г) у воді (16,06 мл) та MeOH (16,06 мл) обробляли Охоне® (5,92 г, 9,63 ммоль) при кімнатній температурі та одержану реакційну суміш перемішували протягом 6 г. Розчин фільтрували за допомогою відсмоктування та розчинник видаляли з одержанням трет-бутил 4-((4-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (1,6 г, 4,66 ммоль, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини.

[00165] Розчин трет-бутил 4-((4-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (32,7 мг, 0,095 ммоль) в діоксані (238 мкл) при кімнатній температурі обробляли HCl (4 М в діоксані, 190 мкл, 0,762 ммоль) та одержану реакційну суміш перемішували протягом 4 г. Розчинник видаляли з одержанням вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (25 мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 243,95.

[00166] Приготування 13 1-(2,4-дифлуоробензил)піперазин

[00167] Суміш піперазину (26,5 г, 308 ммоль) в ТГФ (350 мл) нагрівали до 70 °C та додавали 1-(хлорометил)-2,4-дифлуоробензол (5 г, 30,8 ммоль). Суспензію нагрівали при 70 °C протягом ночі. Тверду речовину (піперазин) відфільтровували та розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар сушили та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (6 г, 92%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 213,04.

[00168] Приготування 14 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин

[00169] Розчин трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (2,496 г, 12,03 ммоль) в ТГФ (33,4 мл) при кімнатній температурі обробляли 2-флуоро-4-метоксифенолом (1,181 мл, 10,03 ммоль) та трифенілфосфіном (3,16 г, 12,03 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та DEAD (40 мас.% в толуолі, 5,95 мл, 15,04 ммоль) додавали по краплі через шприц. Одержану реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 5 г, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Флеш хроматографія на силікагелі з використанням градієнта 10% - 100% EtOAc в гексанах забезпечувала одержання трет-бутил 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоксилату (2,78 г, 85%) у вигляді світло-жовтої олії. ESI-MS m/z [M+Na]<sup>+</sup> 348,2.

[00170] Розчин трет-бутил 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-карбоксилату (2,78 г, 8,54 ммоль) в діоксані (21,36 мл) обробляли HCl (4 M в діоксані, 21,36 мл, 85 ммоль) при кімнатній температурі та одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Флеш хроматографія на силікагелі з використанням градієнта 5% - 30% MeOH в ДХМ забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки як її HCl солі (1,7 г, 76%) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 226,20.

[00171] Приготування 15 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин

[00172] Розчин 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (492 мг, 2,460 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C обробляли 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлоридом (676 мг, 2,71 ммоль) та DIPEA (1,29 мл, 7,38 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом ночі, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного NH<sub>4</sub>Cl та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 20% - 60% EtOAc в гептанах з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (736,2 мг, 79%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 377,4.

[00173] Приготування 16 4-((1-(3-хлоропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил

[00174] До розчину 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (1,00 г, 5,00 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при 0 °C додавали DIPEA (2,62 мл, 15,00 ммоль) та 3-флуоро-4-(піперидин-4-ілокси)бензонітрилу гідрохлорид (1,283 г, 5,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар, що містить жовту тверду речовину, збирали та концентрували при пониженому тиску. Тверду речовину фільтрували, промивали водою та ліофілізували протягом ночі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (1,325 г, 69%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 384,3.

[00175] Приготування 17 (R)-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин

[00176] Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно Приготуванню 18 використовуючи (R)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлорид замість 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 393,4.

[00177] Приготування 19 (S)-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин

[00178] Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно Приготуванню 20 використовуючи (S)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлорид замість 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 393,4.

[00179] Приготування 21 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин

[00180] До суміші 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (8 г, 40,0 ммоль) та 1-(2,4-дифлуоробензил)піперазину (8,49 г, 40,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали триетиламін (16,72 мл, 120 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Реакційну суміш розводили 30 мл ДХМ, двічі промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали градієнтом 50:1 - 5:1 PE:EtOAc з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 г, 80%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 376,0.

[00181] Приготування 22 3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин

[00182] Суміш 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидину гідрохлориду (144 мг, 0,550 ммоль), 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (100 мг, 0,500 ммоль) та DIPEA (260 мкл, 1,500 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш потім розділяли між EtOAc та насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар промивали насиченим розчином

хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та упарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та фільтрували через шар діоксиду кремнію. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (200,7 мг, 100%), у вигляді жовтої олії, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389,2.

5 [00183] Приготування 23 трет-бутил 4-(3-хлоропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

[00184] Об'єднували 2,3-дихлоропіридо[3,4-*b*]піразин (2,0 г, 10,00 ммоль), трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (1,955 г, 10,50 ммоль) та ДХМ (25 мл) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Далі, DIPEA (5,22 мл, 30,0 ммоль) додавали до колби протягом 1 хв при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г під нітрогеном, повільно нагрівали до 23 °C та перемішували протягом 17 г. Реакційну суміш розділяли між насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) та EtOAc (80 мл) з одержанням двох шарів. Шари розділяли та водну фазу промивали EtOAc (80 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3,35 г, 96%) як оранжевої напівтвердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,44 (с, 9H), 3,51-3,58 (м, 4H), 3,62-3,68 (м, 4H), 7,67 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,66 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,15 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  350,5.

[00185] Приготування 24 трет-бутил 4-(3-(ізопропіламіно)піридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

20 [00186] В колбу завантажували трет-бутил 4-(3-хлоропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат (3,35 г, 9,58 ммоль) та фторид калію (0,723 г, 12,45 ммоль) в ДМСО (25 мл) додавали DIPEA (3,34 мл, 19,15 ммоль) та пропан-2-амін (2,468 мл, 28,7 ммоль) при 23 °C. Реакцію перемішували при 23 °C протягом 22 г та розводили водою (100 мл) з одержанням оранжевого олійного залишку. Суміш охолоджували до 0 °C з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі. Неочищений матеріал розчиняли в EtOAc, адсорбували на NH силікагель (11 г) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском з використанням градієнта 10% - 100% EtOAc в гептані на NH 60 мкМ 400 колонці (Shoko Scientific Purif-Pack<sup>TM</sup>) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,105 г, 59,0%) як світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,26 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,43 (с, 9H), 3,30-3,33 (м, 4H), 3,52-3,60 (м, 4H), 4,32-4,42 (м, 1H), 6,54 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 8,29 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,78 (с, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  373,0.

[00187] Приготування 25 (1s,3s)-3-((2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин-3-іл)аміно)циклобутан-1-ол

35 [00188] Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин (0,75 г, 1,996 ммоль), (1s,3s)-3-аміноциклобутанолу гідрохлорид (0,740 г, 5,99 ммоль) та фторид калію (0,151 г, 2,59 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) та додавали DIPEA (1,738 мл, 9,98 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 5 днів та розводили водою (30 мл) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (690 мг, 81%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,61-2,70 (м, 6H), 3,38 (ш с, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,90-3,98 (м, 1H), 3,99-4,07 (м, 1H), 5,08 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,09 (тд,  $J = 8,4$ , 2,7 Гц, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 8,28 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,75 (с, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  427,0.

45 [00189] Приготування 26 (1s,3s)-3-((2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин-3-іл)аміно)циклобутан-1-ол

Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин (0,75 г, 1,991 ммоль), (1s,3s)-3-аміноциклобутанолу гідрохлорид (0,738 г, 5,97 ммоль), та фторид калію (0,150 г, 2,59 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) та додавали DIPEA (1,734 мл, 9,95 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 5 днів та розводили водою (30 мл) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (784 мг, 92%) як жовто-оранжевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 1,87-2,03 (м, 4H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 2H), 3,19-3,29 (м, 2H), 3,63-3,73 (м, 2H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,99-4,10 (м, 1H), 4,62 (тт,  $J = 7,9$ , 3,8 Гц, 1H), 5,08 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 6,99-7,10 (м, 2H), 7,26-7,38 (м, 2H), 7,44 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  427,9.

[00190] Приготування 27 (1r,3r)-3-((2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин-3-іл)аміно)циклобутан-1-ол

60 Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин (0,75 г, 1,991 ммоль), (1r,3r)-3-аміноциклобутанолу гідрохлорид (0,738 г, 5,97 ммоль), та фторид калію

(0,150 г, 2,59 ммоль) в ДМСО (7,5 мл) та додавали DIPEA (1,734 мл, 9,95 ммоль) при 23 °С. Реакцію перемішували при 23 °С протягом 5 днів та розводили водою (30 мл) з одержанням в'язкої коричневої суспензії. Суспензію охолоджували на льоді, перемішували протягом 30 хв при 0 °С, фільтрували, промивали водою та одержану тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (802 мг, 94%) як світло-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,86-1,96 (м, 2H), 2,07-2,15 (м, 2H), 2,23 (ддд, J = 12,6, 7,9, 4,4 Гц, 2H), 2,33-2,40 (м, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,67-3,74 (м, 2H), 4,30-4,37 (м, 1H), 4,56-4,65 (м, 2H), 5,03 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 2H), 7,29-7,37 (м, 2H), 7,44 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 427,9.

[00191] Приготування 28 N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00192] До розчину 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразину (10 г, 26,5 ммоль) в ДМФ (150 мл) додавали циклобутанамін (15,10 г, 212 ммоль) при кімнатній температурі. Потім суміш перемішували при 70 °С протягом 15 г. Після завершення реакції, реакційну суміш виливали у воду/ACN (200 мл, 7:3). Суспензію фільтрували та промивали ACN з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8,5 г, 78%). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 412,1.

[00193] Приготування 28 N-(3,3-дифлуороциклобутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-амін

Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин (0,46 г, 1,221 ммоль), 3,3-дифлуороциклобутанаміну гідрохлорид (0,526 г, 3,66 ммоль) та фторид калію (0,092 г, 1,587 ммоль) в ДМСО (5 мл) та додавали DIPEA (1,063 мл, 6,10 ммоль) при 23 °С. Реакцію перемішували при 23 °С протягом 5 днів та розводили водою (20 мл) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (516,4 мг, 95%) як жовто-оранжевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,87-1,98 (м, 2H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,77-2,91 (м, 2H), 2,96-3,07 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 1H), 4,63 (тт, J = 7,9, 3,8 Гц, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 7,24-7,40 (м, 3H), 7,48 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 447,9.

[00194] Приготування 30 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропілпіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00195] Розчин 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразину (2 г, 5,31 ммоль), пропан-2-аміну (1,36 мл, 15,92 ммоль) та DIPEA (1,85 мл, 10,62 ммоль) в діоксані (10,62 мл) нагрівали при 95 °С протягом ночі. Після концентрації, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 0% - 100% EtOAc в гептанах з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,5 г, 71%) як майже-білої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 400,00.

[00196] Приготування 31 9 (S)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00197] До суміші 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразину (2,5 г, 6,64 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали (S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид (4,10 г, 33,2 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (9,25 мл, 66,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 14 г і потім охолоджували до кімнатної температури та розводили EtOAc (80 мл), промивали водою (30 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (2 x 30 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі, потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір:EtOAc від 10:1 до 1:1) на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (2,0 г). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 428,1.

[00198] Приготування 32 (R)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00199] До суміші 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піrido[3,4-b]піразину (5,06 г, 13,46 ммоль) в ДМСО (40 мл) додавали (R)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид (4,16 г, 33,7 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (24,40 мл, 175 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 14 г і потім охолоджували до кімнатної температури та розводили EtOAc (80 мл), промивали водою (30 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (2 x 30 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі, потім залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (петролейний ефір:EtOAc від 10:1 до 1:1) на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (5,0 г). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 427,1.

[00200] Приготування 33 (S)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-амін

[0201] До розчину 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразину (3,0 г, 7,98 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (10 мл, 71,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали (S)-тетрагідрофуран-3-аміну гідрохлорид (2,96 г, 23,95 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 г і потім розділяли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію та водою, потім сушили та концентрували з одержанням неочищеної залишку, який очищали за допомогою колонки з одержанням вказаної в заголовку сполуки (800 мг), у вигляді жовтої олії. ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 427,1.

[0202] Приготування 34 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропілпіридо[3,4-*b*]піразин-3-амін

[02023] В колбу завантажували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин (2,34 г, 6,23 ммоль) та флуорид калію (0,470 г, 8,09 ммоль) в ДМСО (12 мл) додавали DIPEA (2,169 мл, 12,45 ммоль) та пропан-2-амін (1,605 мл, 18,68 ммоль) при 23 °C. Реакцію перемішували при 23 °C протягом 22 г та розводили водою (48 мл) з одержанням оранжевого олійного залишку. Неочищений продукт екстрагували EtOAc (25 мл) з одержанням суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали EtOAc та фільтрат залишали розділятися на два шари. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (5 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи 20% - 100% градієнт елюента EtOAc в гептані на колонці NH 60 мкм, розмір 400 (Shoko Scientific Purif-Pack™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,489 г, 60,0%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 2,62 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 3,34-3,41 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 4,22-4,42 (м, 1H), 6,46 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04-7,17 (м, 1H), 7,22 (тд, J = 10,0, 2,4 Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,49 (тд, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 399,0.

[02024] Приготування 35 N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин-3-амін

[02025] Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин (0,7226 г, 1,923 ммоль), циклобутанамін (0,493 мл, 5,77 ммоль) та фторид калію (0,145 г, 2,500 ммоль) в ДМСО (7,2 мл) та DIPEA (0,670 мл, 3,85 ммоль) при 23 °C. Реакцію перемішували при 23 °C протягом 16 г та розводили водою (30 мл) з одержанням жовто-оранжевої суспензії. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,62 г, 79%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,68-1,77 (м, 2H), 2,12 (квінд, J = 9,3, 2,7 Гц, 2H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 4H), 3,35-3,42 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 4,57 (секстет, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 7,22 (тд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,46-7,53 (м, 1H), 8,27 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 411,0.

[02026] Приготування 36 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин

[02027] Суміш 3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразину (93 мг, 0,239 ммоль) та (бромметил)бензолу (29 мкл, 0,239 ммоль) в ACN (1,2 мл) нагрівали при 80 °C протягом 14 г. Після охолодження суміші до кімнатної температури, до суміші при кімнатній температурі додавали триацетоксиборгідрид натрію (152 мг, 0,718 ммоль). Через 1 г, до суміші додавали насичений розчин хлориду натрію (1 мл). Після припинення виділення газу, суміш потім очищали безпосередньо ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (71,2 мг, 49,9%), у вигляді жовтої олії. ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 483,3.

[02028] Приготування 37 3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин

[02029] Вказану в заголовку сполуку як ТФК сіль (30,9 мг, 24,8 %) одержували аналогічно Приготуванню 38 використовуючи йодметан. ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 407,3.

[020210] Приготування 39 6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин

Суміш 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (247 мг, 0,929 ммоль), 2,3-дихлоропіридо[3,4-*b*]піразину (169 мг, 0,845 ммоль) та DIPEA (441 мкл, 2,53 ммоль) в ДХМ (1,69 мл) перемішували при 0 °C протягом 5 хв потім при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш потім розділяли між EtOAc та насиченим водним NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та упарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та фільтрували через шар діоксиду кремнію. Фільтрат концентрували з одержанням 3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразину (338,4 мг) у вигляді жовтої піни. ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 393,2.

[020211] Суміш 3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піридо[3,4-

b]піразину (338,4 мг, 0,861 ммоль), бензилброміду (103 мкл, 0,861 ммоль) в ACN (4,31 мл) нагрівали при 80 °C протягом 14 г. Після охолодження суміші до кімнатної температури, додавали триацетоксиборгідрид натрію (548 мг, 2,58 ммоль). Через 1 г, додавали до суміші насичений розчин хлориду натрію (1 мл). Після припинення виділення газу, суміш потім

очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки як її ТФК солі (141,7 мг, 27,4%) як оранжеву олію. ECI-MC m/z [M+H]<sup>+</sup> 487,3.

[00212] Приготування 40 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-

метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин  
[00213] Об'єднували 2,3-дихлоро-5-метилпіrido[3,4-b]піразин (1 г, 4,67 ммоль), DIPEA (2,04 мл, 11,68 ммоль) та 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлорид (1,225 г, 4,91 ммоль) в ДХМ (9,34 мл) на бані з льодом і потім нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 1 М NaOH, екстрагували EtOAc (2x), фільтрували через MgSO<sub>4</sub>, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метилпіrido[3,4-b]піразину, як ТФК солі (1,6 г).

[00214] Об'єднували 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метилпіrido[3,4-b]піразин (400 мг, 1,024 ммоль) та бензилбромід (122 мкл, 1,024 ммоль) в ACN (5,12 мл) нагрівали при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали триацетоксиборгідрид натрію (651 мг, 3,07 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакцію виливали в 1 М NaOH, екстрагували EtOAc (2x), фільтрували через MgSO<sub>4</sub>, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (150 мг).

[00215] Приготування 41 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин

[00216] Бензилбромід перед використанням очищали за допомогою пропускання через шар основного оксиду алюмінію. Розчин 3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразину (736,2 мг, 1,954 ммоль) в ACN (9,77 мл) розділяли на дві еквівалентні порції. Кожний розчин обробляли половиною порції бензилброміду (232 мкл, 1,954 ммоль) та перемішували при 80 °C протягом 3 г. Реакційні суміші залишали охолоджуватись до кімнатної температури та кожний розчин обробляли половиною порції триацетоксиборгідриду натрію (1,242 г, 5,86 ммоль). Реакційні суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім гасили насиченим водним NaCl. Реакційні суміші об'єднували та розділяли між EtOAc з Et<sub>2</sub>O, доданим для допомоги в розділенні фаз, та насиченим водним NaCl. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи 20% - 60% градієнт EtOAc в гептанах з одержанням вказаної в заголовку сполуки (522,2 мг, 56,8%). ECI-MC m/z [M+H]<sup>+</sup> 471,4.

[00217] Приготування 42 4-((1-(6-бензил-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил

[00218] Бензилбромід перед використанням очищали за допомогою пропускання через шар основного оксиду алюмінію. Розчин 4-((1-(3-хлоропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрилу (200 мг, 0,521 ммоль) та бензилброміду (0,062 мл, 0,521 ммоль) в ACN (2,60 мл) нагрівали при 80 °C протягом 3 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та додавали триацетоксиборгідрид натрію (331 мг, 1,563 ммоль). Після перемішування протягом 1 г при кімнатній температурі, реакційну суміш гасили насиченим водним NaCl (1 мл). Після припинення виділення газу, реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 35% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (117,9 мг, 38,2%). ECI-MC m/z [M+H]<sup>+</sup> 478,5.

[00219] Приготування 43 (R)-6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин

[00220] Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно Приготуванню 44 використовуючи (R)-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин. Продукт двічі очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи 10% - 60% градієнт EtOAc в гептанах. ECI-MC m/z [M+H]<sup>+</sup> 487,4.

[00221] Приготування 45 (S)-6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин

Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно Приготуванню 46 використовуючи (S)-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин. Продукт двічі очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи 10% - 50% градієнт EtOAc в гептанах. ECI-MC m/z [M+H]<sup>+</sup> 487,3.

- [00222] Приготування 47 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00223] Розчин 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (261,1 мг, 0,554 ммоль) та 2,2-дифлуороетанаміну (156 мкл, 2,22 ммоль) в толуолі (1,85 мл) обробляли трет-бутоксидом натрію (107 мг, 1,11 ммоль), BINAP (69,0 мг, 0,111 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (50,8 мг, 0,055 ммоль). Нітроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш закривали та перемішували при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та відкривали для доступу повітря та розчин концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в MeOH, фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 35% - 60% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (181,2 мг, 51,9%). ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  516,4.
- [00224] Приготування 48 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00225] До жовто-оранжевої суспензії 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропілпіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (5,1 г, 12,77 ммоль) в ACN (63,8 мл) додавали бензилбромід (2,184 г, 12,77 ммоль) протягом 1 хвилини при 23 °C. Суміш перемішували при 80 °C протягом 4 г з одержанням червоно-коричневого розчину, охолоджували до 23 °C і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику з одержанням 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)піrido[3,4-b]піразин-6-ій броміду (7,30 г) як червоно-коричневої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткової очистки.
- [00226] До розчину 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)піrido[3,4-b]піразин-6-ій броміду (7,2 г, 12,62 ммоль) в ДХМ (126 мл) додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (16,05 г, 76 ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Після видалення ДХМ у вакуумі, додавали EtOAc (200 мл) для розчинення залишку. Потім додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл) та суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хв. Органічний шар промивали водою (50 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (50 мл) та сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  протягом ночі. Видалення розчинника забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки (6,43 г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  494,10.
- [00227] Приготування 50 6-бензил-N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 51 використовуючи циклобутанамін замість 2,2-дифлуороетанаміну та ВЕРХ Спосіб А. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  506,00.
- [00228] Приготування 52 (S)-6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00229] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 53 використовуючи (S)-1-метоксипропан-2-амін замість 2,2-дифлуороетанаміну та ВЕРХ Спосіб А. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  524,00.
- [00230] Приготування 54 (R)-6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00231] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 55 використовуючи (R)-1-метоксипропан-2-аміну гідрохлорид замість 2,2-дифлуороетанаміну та ВЕРХ Спосіб А. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  524,00.
- [00232] Приготування 56 (S)-6-бензил-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00233] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 57 використовуючи (S)-бутан-2-амін замість 2,2-дифлуороетанаміну та ВЕРХ Спосіб А. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  508,00.
- [00234] Приготування 58 (R)-6-бензил-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін
- [00235] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 59 використовуючи (R)-бутан-2-амін замість 2,2-дифлуороетанаміну та ВЕРХ Спосіб А. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  508,00.
- [00236] Приготування 60 4-((1-(6-бензил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил
- [00237] Розчин ТФК солі 4-((1-(6-бензил-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрилу (213,9 мг, 0,361 ммоль) в толуолі (1,44 мл)

обробляли пропан-2-аміном (0,118 мл, 1,445 ммоль), трет-бутоксидом натрію (69,4 мг, 0,723 ммоль), BINAP (22,5 мг, 0,036 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16,5 мг, 0,018 ммоль). Нітроген барботували через розчин протягом 5 хв. Реакційну суміш потім закривали та реакційну суміш нагрівали до 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури.

5 Розчинник видаляли при пониженому тиску та залишок очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 40% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (105 мг, 47,3%). ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  501,5.

10 [00238] Приготування 61 (R)-6-бензил-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00239] Розчин (R)-6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (293 мг, 0,602 ммоль) та пропан-2-аміну (197 мкл, 2,407 ммоль) в толуолі (2,01 мл) обробляли трет-бутоксидом натрію (116 мг, 1,203 ммоль), BINAP (74,9 мг, 0,120 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55,1 мг, 0,060 ммоль). Нітроген (балон) барботували 15 через реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш закривали та реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом ночі. Реакцію відкривали та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в MeOH, фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 40% - 65% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (183,1 мг, 48,8%), у вигляді жовтої олії. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  510,4.

20 [00240] Приготування 62 (S)-6-бензил-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00241] Розчин (S)-6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (500 мг, 1,027 ммоль) та пропан-2-аміну (350 мкл, 4,11 ммоль) в толуолі (3,42 мл) обробляли трет-бутоксидом натрію (197 мг, 2,054 ммоль), 25 BINAP (102 мг, 0,164 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (75 мг, 0,082 ммоль). Нітроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш потім закривали та нагрівали при 90 °C протягом 16 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та відкривали для доступу повітря. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та переносили в MeOH, фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 30 вказаної в заголовку сполуки як ТФК сіль (266 мг) як оранжевої олії. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  510,4.

[00242] Приготування 63 3-флуоро-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил

[00243] До розчину ТФК солі 4-((1-(6-бензил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрилу (98,8 мг, 0,161 ммоль) в ТГФ (1,61 мл) 35 додавали  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 33,9 мг, 0,048 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш залишали перемішуватись в атмосфері гідрогену протягом 6 г. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite™, елюювали MeOH. Фільтрат збирали та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 40 30 x 75 мм, використовуючи 25% - 60% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (12,8 мг), яку використовували далі без додаткової очистки. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411,5.

[00244] Приготування 64 N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

45 [00245] Розчин ТФК солі 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (132,5 мг, 0,210 ммоль) в ТГФ (2,1 мл) обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 29,6 мг, 0,042 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Голку для введення видаляли та реакцію перемішували в атмосфері гідрогену 1 г. Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та 50 фільтрували через шар Celite™, елюювали EtOAc та MeOH. Фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (114 мг), яку використовували без додаткової очистки. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  426,5.

[00246] Приготування 65 N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

55 Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 66, за винятком того, що реакцію перемішували в атмосфері гідрогену протягом 2 г. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  416,5.

[00247] Приготування 67 (R)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

60 [00248] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 68,



за винятком того, що реакцію перемішували в атмосфері водню протягом 2 г. ТФК сіль розчиняли в ДХМ та промивали насиченим водним  $K_2CO_3$ . Органічні частини сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки як вільної основи. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  420,5.

5 [00249] Приготування 69 (S)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00250] Вказану в заголовку сполуку, як ТФК сіль, одержували аналогічно Приготуванню 70. ТФК сіль розчиняли в ДХМ та промивали насиченим водним  $K_2CO_3$ . Органічні частини сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки як вільної основи. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  420,5.

10 [00251] Приготування 71 N-циклобутил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифеноксипіперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00252] Суміш циклобутанаміну (49,9 мкл, 0,584 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифеноксипіперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (116,2 мг, 0,195 ммоль), трет-бутоксиду натрію (56,1 мг, 0,584 ммоль), BINAP (18,2 мг, 0,029 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (26,7 мг, 0,029 ммоль) в толуолі (649 мкл) нагрівали при 90 °C в закритій пробірці протягом 16 г. Суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-N-циклобутил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифеноксипіперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну як його ТФК солі (103,4 мг, 84%) у вигляді жовтої піни. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  518,4

20 [00253] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклобутил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифеноксипіперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (103,4 мг, 0,164 ммоль) та  $Pd(OH)_2$  на вугіллі (10 мг, 0,014 ммоль) в ТГФ (818 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон) протягом 4 г. Суміш фільтрували через шар Celite™, промивали MeOH та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки як її ТФК солі (89 мг, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  428,4.

[00254] Приготування 72 1-(3-(ізопропіламіно)-2-(піперазин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он

30 [00255] В колбу завантажували трет-бутил 4-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат (1,015 г, 2,425 ммоль) та додавали HCl (4 М в діоксані, 4,85 мл, 19,40 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 1 г, розводили діоксаном (20 мл), фільтрували, промивали діоксаном та сушили у вакуумі з одержанням HCl солі вказаної в заголовку сполуки (0,861 г, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  319,5.

35 [00256] Приготування 73 2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00257] Об'єднували ТФК сіль 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (280 мг, 0,467 ммоль), ізопропіламін (200 мкл, 2,337 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (42,8 мг, 0,047 ммоль), BINAP (58,2 мг, 0,093 ммоль) та трет-бутоксид натрію (112 мг, 1,169 ммоль) в толуолі (2,34 мл) та нагрівали при 100 °C протягом 30 хв при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш охолоджували, концентрували у вакуумі та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну як ТФК солі (175 мг) у вигляді коричневої олії.

45 [00258] 50 мл круглодонну колбу, що містить ТФК сіль 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (175 мг, 0,282 ммоль) та  $Pd(OH)_2$  (20 мас.%, 39,5 мг, 0,056 ммоль) в ТГФ (2,82 мл) промивали та поміщали в атмосферу водню (балон) на 3 г. Фільтрування через Celite™ (промивали EtOAc) та концентрування у вакуумі забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (150 мг), у вигляді коричневої олії.

[00259] Приготування 74 N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00260] Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували аналогічно Приготуванню 75 використовуючи 2,2-дифлуороетан-1-амін.

55 [0261] Приготування 76 (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанон

[0262] Суміш (5-хлоро-2-флуорофеніл)(піперидин-4-іл)метанону гідрохлориду (153 мг, 0,550 ммоль), 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (100 мг, 0,500 ммоль) та DIPEA (261 мкл, 1,500 ммоль) в ДХМ (1,67 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш розділяли між водним  $NH_4Cl$  та EtOAc. Органічний шар фільтрували через шар діоксиду

кремнію, промивали EtOAc та фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-хлоропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанону (205,5 мг) у вигляді оранжевої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  405,2.

[00263] Суміш (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-хлоропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанону (205,5 мг, 0,507 ммоль) та бензилброміду (63,7 мкл, 0,532 ммоль) в ACN (1,69 мл) нагрівали при 80 °C протягом 4 г. Після охолодження суміші до кімнатної температури, додавали однією порцією триацетоксиборгідрид натрію (537 мг, 2,54 ммоль). Через 1 г, суміш гасили насиченим розчином хлориду натрію, екстрагували EtOAc, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням (1-(6-бензил-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону, як його ТФК солі (112,4 мг, 36,1%), у вигляді жовтої олії. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  499,2.

[00264] Суміш пропан-2-аміну (31,5 мкл, 0,366 ммоль), ТФК солі (1-(6-бензил-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону (112,4 мг, 0,183 ммоль), трет-бутоксиду натрію (35,2 мг, 0,366 ммоль), BINAP (17,1 мг, 0,027 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (8,4 мг, 9,16 мкмоль) в толуолі (611 мкл) нагрівали при 100 °C протягом 16 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням (1-(6-бензил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону, як його ТФК солі (41,7 мг, 35,8%), у вигляді жовтої піни. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  522,4.

[00265] Суміш ТФК солі (1-(6-бензил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону (41,7 мг, 0,066 ммоль) та  $Pd(OH)_2$  на вугіллі (20 мас.%, 5 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (328 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон). Через 3 г, суміш розводили MeOH, фільтрували через шар Celite™, промивали MeOH та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (36 мг, 100%), у вигляді жовтої піни, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  432,3.

[00266] Приготування 77 3-хлоро-N-ізопропілпіридо[3,4-*b*]піразин-2-амін

До розчину 2,3-дихлоропіридо[3,4-*b*]піразину (2,5 г, 12,50 ммоль) та DIPEA (6,53 мл, 37,5 ммоль) в ДХМ (25 мл) додавали пропан-2-амін (1,065 мл, 12,50 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, повільно нагрівали до 23 °C та перемішували протягом 12 г. Неочищену суміш розділяли між EtOAc (100 мл) та насиченим водним  $NH_4Cl$  (100 мл). Шари розділяли та водну фазу промивали EtOAc (4 x 100 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (5 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи градієнт елюента 50% - 75% EtOAc в гептані на 80 г колонці з силікагелем (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,828 г, 65,7%) як жовто-оранжевої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,28 (д,  $J$  = 6,6 Гц, 6H), 4,39-4,49 (м, 1H), 7,49 (дд,  $J$  = 5,8, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 8,52 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 8,95 (д,  $J$  = 0,8 Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  223,1.

[00267] Приготування 78 3-хлоро-N-циклопропілпіридо[3,4-*b*]піразин-2-амін

[00268] Розчин 2,3-дихлоропіридо[3,4-*b*]піразину (3,55 г, 17,75 ммоль) в діоксані (71,0 мл) при кімнатній температурі обробляли циклопропанаміном (1,63 мл, 23,07 ммоль), після чого по краплі додавали DIPEA (6,51 мл, 37,3 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Очистка за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 25% - 100% EtOAc в гексанах забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки (3,15 г, 80%) у вигляді оранжевої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  221,1.

[00269] Приготування 79 3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)піридо[3,4-*b*]піразин-2-амін

[00270] Розчин 2,3-дихлоропіридо[3,4-*b*]піразину (50 мг, 0,250 ммоль) в діоксані (250 мкл) обробляли 2,2-дифлуороетанаміном (21,0 мкл, 0,275 ммоль) та DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 1 г потім очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 0% - 60% EtOAc в гексанах з одержанням вказаної в заголовку сполуки (52 мг, 85%) як світло-жовтої твердої речовини.

[00271] Приготування 80 6-бензил-3-хлоро-N-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-2-амін

[00272] Суміш 3-хлоро-N-циклопропілпіридо[3,4-*b*]піразин-2-аміну (301,8 мг, 1,368 ммоль) та (бромметил)бензолу (170 мкл, 1,436 ммоль) в ACN (4,5 мл) нагрівали при 80 °C протягом 3 г. До суміші при кімнатній температурі додавали триацетоксиборгідрид натрію (1449 мг, 6,8 ммоль). Через 30 хв, до суміші додавали насичений розчин хлориду натрію. Після перемішування протягом 1 г, шари розділяли та органічний шар очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (290,6 мг, 49,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  315,2.

[00273] Приготування 81 3-хлоро-N-циклопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00274] Вказану в заголовку сполуку як ТФК сіль (22 мг, 17,2 %) одержували аналогічно Приготуванню 82 використовуючи йодметан. ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  239,2.

5 [00275] Приготування 83 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00276] Вказану в заголовку сполуку як ТФК сіль (240 мг, 41,3%) одержували аналогічно Приготуванню 84 використовуючи 3-хлоро-N-ізопропілпіrido[3,4-b]піразин-2-амін. ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  317,3.

10 [00277] Приготування 85 6-бензил-3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00278] Розчин 3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)піrido[3,4-b]піразин-2-аміну (200 мг, 0,818 ммоль) та бензилброміду (99 мкл, 0,818 ммоль) в ACN (4,09 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 г, потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та обробляли триацетоксигідроборатом натрію (520 мг, 2,453 ммоль). Через 1 г розчин виливали в 0,5 М NaOH та двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, концентрували, розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (150 мг, 40,5%).

20 [00279] Приготування 86 6-бензил-N-(трет-бутил)-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00280] N-(трет-бутил)-3-хлоропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00281] Об'єднували 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразин (1 г, 5,00 ммоль) та DIPEA (1,75 мл, 10,00 ммоль) в ДХМ (10,00 мл) та охолоджували до 0 °C та додавали трет-бутиламін (1,590 мл, 15,00 ммоль) та перемішували протягом 48 г. Реакційну суміш виливали в насичений водний  $NH_4Cl$  та двічі екстрагували EtOAc. Органічні екстракти об'єднували, фільтрували через  $MgSO_4$  та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc, фільтрували через шар діоксиду кремнію висотою один дюйм, промивали EtOAc та концентрували з одержанням N-(трет-бутил)-3-хлоропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (1,04 г, 88%).

30 [00282] Розчин N-(трет-бутил)-3-хлоропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (200 мг, 0,845 ммоль) та бензилброміду (145 мг, 0,845 ммоль) в ACN (4,22 мл) нагрівали до 80 °C протягом 3 г. Реакцію охолоджували та додавали триацетоксигідрид натрію (537 мг, 2,53 ммоль). Через 1 г, реакцію виливали в 0,5 М NaOH та двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, концентрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (125 мг, 33,3%).

35 [00283] Приготування 87 6-бензил-3-(4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00284] Суспензію 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (117,2 мг, 0,370 ммоль) та 4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидину гідрохлориду (124 мг, 0,444 ммоль) в толуолі (1,85 мл) обробляли трет-бутоксидом натрію (107 мг, 1,110 ммоль), BINAP (34,6 мг, 0,055 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (16,9 мг, 0,018 ммоль). Нітроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш потім закривали та нагрівали при 90 °C протягом 18 г. Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в ДМФ/MeOH, фільтрували через 0,45 мкм фільтр-шприц та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (99,7 мг, 42,3%). ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  523,90.

[00285] Приготування 88 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00286] Суміш 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидину гідрохлориду (73,2 мг, 0,280 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (100 мг, 0,233 ммоль), трет-бутоксиду натрію (67,2 мг, 0,700 ммоль), BINAP (21,8 мг, 0,035 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (10,7 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (1,2 мл) нагрівали при 90 °C протягом 14 г. Суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (114,2 мг, 97%) у вигляді жовтої піни.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,53-0,60 (м, 2H), 0,78-0,85 (м, 2H), 1,84 - 1,95 (м, 2H), 1,99-2,09 (м, 2H), 2,65-2,73 (м, 1H), 2,90-2,98 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 3H), 3,33 - 3,42 (м, 2H), 3,55-3,68 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,16-4,24 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 2H), 4,50-4,59 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,73 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,01-7,09 (м, 1H), 7,52-7,61 (м, 5H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  504,4.

60 [00287] Приготування 88 6-бензил-N-циклопропіл-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00288] Суміш циклопропанаміну (27,2 мг, 0,477 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (71,2 мг, 0,119 ммоль), трет-бутоксиду натрію (22,9 мг, 0,239 ммоль), BINAP (11,1 мг, 0,018 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5,5 мг, 5,96 мкмоль) в толуолі (400 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (49,2 мг, 66,8%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,50-0,55 (м, 2H), 0,76 (дд, J = 7,0, 1,9 Гц, 2H), 1,86-1,96 (м, 2H), 2,01-2,10 (м, 2H), 2,63 (тт, J = 7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,93-3,01 (м, 2H), 3,07 (ш с, 2H), 3,34-3,41 (м, 2H), 3,56 (ш с, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,23 (ш с, 2H), 4,30-4,37 (м, 1H), 4,53 (ш с, 2H), 6,63-6,68 (м, 1H), 6,73 (дд, J = 12,8, 2,9 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52-7,61 (м, 5H); ESI-MS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  504,4.

[00289] Приготування 90 N-циклопропіл-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00290] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (5 мг, 8,10 мкмоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (20 мас.%, 1 мг, 7,12 мкмоль) в ТГФ (80 мкл) перемішували в атмосфері водню (балон) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4,6 мг, 100 %), у вигляді жовтої піни; ESI-MS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,4.

[00291] Приготування 91 N-циклопропіл-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00292] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклопропіл-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (46,8 мг, 0,076 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (20 мас.%, 5 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (760 мкл) перемішували в атмосфері водню (балон) при кімнатній температурі. Через 2 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (39,6 мг, 99 %), у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,52-0,59 (м, 2H), 0,75-0,83 (м, 2H), 1,84-1,97 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 2H), 2,64-2,71 (м, 1H), 2,93-3,16 (м, 4H), 3,35 (с, 2H), 3,52-3,63 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,20-4,31 (м, 2H), 4,32-4,40 (м, 1H), 6,63-6,69 (м, 1H), 6,73 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H); ESI-MS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,3.

[00293] Приготування 92 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00294] Суміш 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (101 мг, 0,381 ммоль), 6-бензил-3-хлоро-N-циклопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (100 мг, 0,318 ммоль), трет-бутоксиду натрію (92 мг, 0,953 ммоль), BINAP (29,7 мг, 0,048 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14,5 мг, 0,016 ммоль) в толуолі (1,6 мл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (135,9 мг, 68,8%), у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,55 (дт, J = 3,5, 1,4 Гц, 2H), 0,77-0,84 (м, 2H), 1,35-1,43 (м, 1H), 1,50-1,71 (м, 2H), 1,91-2,11 (м, 2H), 2,56-2,72 (м, 3H), 3,06-3,15 (м, 2H), 3,36-3,51 (м, 3H), 3,52-3,76 (м, 1H), 4,17 (ш с, 2H), 4,52 (с, 2H), 5,50 (дд, J = 46,2, 7,6 Гц, 1H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,44-7,60 (м, 6H); ESI-MS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  508,4.

[00295] Приготування 93 91 6-бензил-N-циклопропіл-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00296] Суміш циклопропанаміну (65 мкл, 0,943 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (141,7 мг, 0,236 ммоль), трет-бутоксиду натрію (45,3 мг, 0,472 ммоль), BINAP (22,0 мг, 0,035 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10,8 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (800 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (98,1 мг, 66,9%), у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,48-0,54 (м, 2H), 0,71-0,78 (м, 2H), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,50-1,72 (м, 2H), 1,92-2,12 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 3H), 2,97-3,10 (м, 2H), 3,39-3,55 (м, 3H), 3,75-3,89 (м, 1H), 4,22 (ш с, 2H), 4,53 (ш с, 2H), 5,50 (дд, J = 46,5, 7,6 Гц, 1H), 6,96-7,07 (м, 2H), 7,45-7,61 (м, 6H); ESI-MS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  508,4.

[00297] Приготування 94 N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00298] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (132,1 мг, 0,213 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 15 мг, 0,021 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон). Через 2 г, суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (91,1 мг, 81%), у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,55-0,61 (м, 2H),

0,80-0,86 (м, 2H), 1,41 (ш д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,52-1,73 (м, 2 H), 1,93-2,13 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 3H), 3,05 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,39-3,52 (м, 2H), 3,55 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,98 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 5,51 (дд, J = 46,7, 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 418,3.

[00299] Приготування 95 N-циклопропіл-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00300] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклопропіл-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (93,5 мг, 0,150 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> (20 мас.%, 10 мг, 0,014 ммоль) в ТГФ (750 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон). Через 2 г, суміш безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (67,7 мг, 85%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,51-0,57 (м, 2H), 0,75-0,81 (м, 2H), 1,43 (ш д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,52-1,72 (м, 2H), 1,94-2,13 (м, 2H), 2,59-2,72 (м, 3H), 2,97 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,40-3,50 (м, 2H), 3,51-3,56 (м, 2H), 3,98 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 5,51 (дд, J = 46,2, 7,3 Гц, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 7,46-7,54 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 418,3.

[00301] Приготування 96 6-бензил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00302] Суміш 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидину гідрохлориду (72,9 мг, 0,279 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (100 мг, 0,232 ммоль), трет-бутоксиду натрію (66,9 мг, 0,696 ммоль), BINAP (21,7 мг, 0,035 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10,6 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (1,16 мл) нагрівали при 100 °C в закритій пробірці протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (122,1 мг, 85%), у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,86-1,97 (м, 2H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,95 (ш с, 2H), 3,01-3,12 (м, 2H), 3,33-3,38 (м, 2H), 3,53 (ш с, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,13-4,24 (м, 3H), 4,31-4,38 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 6,63-6,69 (м, 1H), 6,73 (дд, J = 12,8, 2,9 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 5H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 506,4.

[00303] Приготування 97 6-бензил-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00304] Суміш 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (74,0 мг, 0,279 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (100 мг, 0,232 ммоль), трет-бутоксиду натрію (66,9 мг, 0,696 ммоль), BINAP (21,7 мг, 0,035 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10,6 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (1,2 мл) нагрівали при 100 °C в закритій пробірці протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (108,3 мг, 74,8%), у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,23 (дд, J = 6,4, 2,4 Гц, 6H), 1,39-1,47 (м, 1H), 1,51-1,72 (м, 2H), 1,95-2,12 (м, 2H), 2,58-2,70 (м, 2H), 3,04 (ш с, 2H), 3,36-3,83 (м, 4H), 4,09-4,21 (м, 3H), 4,51 (ш с, 2H), 5,52 (дд, J = 46,2, 7,3 Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 7,45-7,59 (м, 6H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 510,4.

[00305] Приготування 98 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00306] Суміш ТФК солі 6-бензил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (122 мг, 0,197 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (20 мас.%, 12 мг, 0,017 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) перемішували в атмосфері водню (балон) при кімнатній температурі. Через 2 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (83,2 мг, 80%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,25 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,04-2,13 (м, 2H), 2,93-3,03 (м, 4H), 3,35-3,41 (м, 3H), 3,54 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,14-4,18 (м, 2H), 4,18-4,23 (м, 1H), 4,32-4,40 (м, 1H), 6,67 (ддд, J = 9,0, 3,0, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 9,2 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 416,3.

[00307] Приготування 99 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00308] Суміш ТФК солі 6-бензил-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (108,3 мг, 0,174 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі, (20 мас.%, 11 мг, 0,016 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) перемішували в атмосфері водню (балон) при кімнатній температурі. Через 2 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (67,5 мг, 72,9%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,24 (дд, J = 6,6, 2,3 Гц, 6H), 1,41-1,48 (ш м, 1H), 1,52-1,74 (м, 2H), 1,97-2,14 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 2H), 2,99 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,38-3,49 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,14-4,21 (м, 1H), 5,53 (дд, J = 46,5, 7,3 Гц, 1H), 6,95-7,10 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 420,3.

[00309] Приготування 100 6-бензил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-

ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00310] Суміш пропан-2-аміну (71 мкл, 0,827 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (123,4 мг, 0,207 ммоль), трет-бутоксиду натрію (39,7 мг, 0,413 ммоль), BINAP (19,3 мг, 0,031 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9,5 мг, 10,33 мкмоль) в толуолі (690 мкл) нагрівали при 100 °C протягом 16 г. Суміш потім очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (54,7 мг, 42,7%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,22 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,87-2,13 (м, 4H), 2,94-3,10 (м, 4H), 3,35-3,53 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,79-3,88 (м, 1H), 4,07-4,27 (м, 3H), 4,31-4,39 (м, 1H), 4,52 (ш с, 2H), 6,66 (ддд, J = 8,9, 3,0, 1,5 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 5H); ESI-МС m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  506,4.

[00311] Приготування 101 6-бензил-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00312] Суміш пропан-2-аміну (82 мкл, 0,954 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразину (143,3 мг, 0,238 ммоль), трет-бутоксиду натрію (45,8 мг, 0,477 ммоль), BINAP (22,3 мг, 0,036 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10,9 мг, 0,012 ммоль) в толуолі (800 мкл) при 100 °C протягом 16 г. Суміш потім очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (63,8 мг, 42,9%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,21 (дд, J = 6,4, 2,4 Гц, 6H), 1,40-1,48 (м, 1H), 1,51-1,74 (м, 2H), 1,95-2,16 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 2H), 3,00 (ш с, 2H), 3,40-3,57 (м, 3H), 4,06-4,13 (м, 2H), 4,15-4,20 (ш м, 1H), 4,51 (ш с, 2H), 5,52 (дд, J = 46,0, 7,3 Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,46-7,62 (м, 6H); ESI-МС m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  510,4.

[00313] Приготування 102 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00314] Суміш ТФК солі 6-бензил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (51 мг, 0,082 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (20 мас.%, 5 мг, 7,12 мкмоль) в ТГФ (820 мкл) перемішували в атмосфері гідрогену (балон) при кімнатній температурі. Через 2 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (41,2 мг, 95%) у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,05-2,14 (м, 2H), 2,94-3,03 (м, 4H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,54 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,10-4,21 (м, 3H), 4,32-4,39 (м, 1H), 6,67 (ддд, J = 8,9, 3,0, 1,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 12,8, 2,9 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 9,2 Гц, 1H); ESI-МС m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  416,3.

[00315] Приготування 103 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00316] Суміш ТФК солі 6-бензил-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (60 мг, 0,096 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі, (20 мас.%, 6 мг, 8,54 мкмоль) в ТГФ (960 мкл) перемішували в атмосфері гідрогену (балон) при кімнатній температурі. Через 2 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (47,6 мг, 93%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,23 (дд, J = 6,4, 2,4 Гц, 6H), 1,41-1,49 (м, 1H), 1,52-1,74 (м, 2H), 1,98-2,14 (м, 2H), 2,68 (кд, J = 12,6, 2,5 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,52 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,10-4,16 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 5,53 (дд, J = 46,5, 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H); ESI-МС m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,3.

[00317] Приготування 104 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00318] Суміш 6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (6,43 г, 13,03 ммоль) та 10%  $\text{Pd}/\text{C}$  (640 мг) в  $\text{MeOH}$  (86 мл) під  $\text{H}_2$  в балоні перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Видалення розчинника забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки (4,4 г, 84%), у вигляді жовтої олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,89-1,99 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,74 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,95 (ддд, J = 12,3, 8,7, 3,4 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 4,14 (септет, J = 6,4 Гц, 1H), 4,46 (тт, J = 7,7, 3,5 Гц, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-МС m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,0.

[00319] Приготування 105 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін

[00320] До розчину 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанону (0,367 г, 0,826 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (4 мл) додавали  $\text{NaOH}$ , 15 % розчин (2,201 г, 8,26 ммоль) при 23 °C. Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 16 г, охолоджували до 23 °C, та нейтралізували 1N  $\text{HCl}$  (9,5 мл) з одержанням суспензії. Неочищену суміш концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику,

охолоджували до 23 °С та перемішували протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (253 мг, 76%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,15 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 2,42 (ш с, 1H), 2,51-2,61 (м, 6H), 2,89-3,00 (м, 6H), 3,58 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 4,00-4,10 (м, 1H), 5,15 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,04-7,11 (м, 1H), 7,21 (тд, J = 10,0, 2,4 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 403,0.

[00321] Приготування 106 4-((1-(6-бензил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил

[00322] Суміш ацетату 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (2,765 г, 2,93 ммоль), 3-флуоро-4-(піперидин-4-ілокси)бензонітрилу гідрохлориду (0,904 г, 3,52 ммоль), трет-бутоксиду натрію (1,128 г, 11,74 ммоль), BINAP (0,274 г, 0,440 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,134 г, 0,147 ммоль) в толуолі (25 мл) перемішували при 100 °С протягом 22 г. До колби додавали ще порції BINAP (0,219 г, 0,352 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,107 г, 0,117 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ще 2 днів при 100 °С. Суміш охолоджували до 23 °С, фільтрували через Celite™, промивали толуолом та фільтрат концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в ДМСО (10 мл), фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (581 мг, вихід 32,2%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,05-1,33 (м, 6H), 1,81-1,96 (м, 2H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,84-3,00 (м, 3H), 3,01-3,17 (м, 1H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,33-3,46 (м, 1H), 3,65-3,77 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 1H), 4,08-4,30 (м, 2H), 4,43-4,57 (м, 2H), 4,80-4,87 (м, 1H), 5,91 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44-7,60 (м, 6H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 1H), 10,13 (ш с, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 501,5.

[00323] Приготування 107 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил

[00324] Суміш 4-((1-(6-бензил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил 2,2,2-трифлуороацетату (579 мг, 0,942 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> (20 мас.% Pd (суха речовина) на вугіллі, вологий, тип Дегусса Е101 NE/W, 198 мг, 0,283 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемішували під Н<sub>2</sub> (1,899 мг, 0,942 ммоль) при 23 °С протягом 4 г. Суміш фільтрували, промивали ТГФ, концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (494 мг, 100%) у вигляді коричневої олії. ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 411,4.

[00325] Приготування 108 (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанон

[00326] Суміш (5-хлоро-2-флуорофеніл)(піперидин-4-іл)метанону гідрохлориду (69,7 мг, 0,251 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (90 мг, 0,209 ммоль), трет-бутоксиду натрію (60,2 мг, 0,627 ммоль), BINAP (19,5 мг, 0,031 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,6 мг, 10,4 мкмоль) в толуолі (1,04 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням (1-(6-бензил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону, як його ТФК солі (48,9 мг, 36,8%), у вигляді жовтої олії. ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 523,4.

[00327] Суміш ТФК солі (1-(6-бензил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)(5-хлоро-2-флуорофеніл)метанону (48,9 мг, 0,077 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (20 мас.%, 5 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (384 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон). Через 3 г, суміш розводили MeOH, фільтрували через шар Celite™, промивали MeOH та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (37,1 мг, 88%), у вигляді жовтої піни, яку використовували без додаткової очистки. ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,3.

[00328] Приготування 109 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00329] Суміш 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду (62,6 мг, 0,251 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (90 мг, 0,209 ммоль), трет-бутоксиду натрію (60,2 мг, 0,627 ммоль), BINAP (19,5 мг, 0,031 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,6 мг, 10,4 мкмоль) в толуолі (1,04 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як його ТФК солі (73,0 мг, 57,5%), у вигляді жовтої олії. ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 494,4.

[00330] Суміш ТФК солі 6-бензил-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (73,0 мг, 0,120 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (20

мас.%, 7 мг, 9,97 мкмоль) в ТГФ (601 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері гідрогену (балон). Через 3 г, суміш розводили MeOH, фільтрували через шар Celite™, промивали MeOH та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (62,3 мг, 100%), у вигляді жовтої олії, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 404,3.

[00331] Приготування 110 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну

[00332] Розчин ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (150 мг, 0,331 ммоль), 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду (99 мг, 0,398 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15,2 мг, 0,017 ммоль), BINAP (20,63 мг, 0,033 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (96 мг, 0,994 ммоль) в толуолі (1104 мкл) перемішували при 90 °C протягом ночі. Розчинник видаляли та неочищений продукт розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (152 мг).

[00333] Розчин ТФК солі 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (152 мг, 0,241 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (33,9 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (2,41 мл) промивали та поміщали в атмосферу гідрогену (балон) при кімнатній температурі протягом 2 г. Суміш потім фільтрували через Celite™ та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (115 мг, 0,213 ммоль).

[00334] Приготування 111 N-(трет-бутил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну

[00335] Розчин трет-бутоксиду натрію (81 мг, 0,843 ммоль), ТФК солі 6-бензил-N-(трет-бутил)-3-хлоро-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (125 мг, 0,281 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12,86 мг, 0,014 ммоль), 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду (84 мг, 0,337 ммоль) та BINAP (17,50 мг, 0,028 ммоль) в толуолі (937 мкл) перемішували при 90 °C протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR), та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-N-(трет-бутил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (155 мг).

[00336] Розчин ТФК солі 6-бензил-N-(трет-бутил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (155 мг, 0,249 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (35,0 мг, 0,050 ммоль) в ТГФ (2,49 мл) промивали та поміщали в атмосферу гідрогену (балон) протягом 2 г. Фільтрування через Celite™ та концентрування забезпечувало одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (125 мг).

[00337] Приготування 112 N-циклобутил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну

[00338] Суміш 2,3-дихлоропіrido[3,4-b]піразину (100 мг, 0,500 ммоль), циклобутанаміну (47,0 мкл, 0,550 ммоль) та DIPEA (260 мкл, 1,500 ммоль) перемішували при 0 °C протягом 15 хв і потім при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суміші додавали насичений водний NH<sub>4</sub>Cl та продукт екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари фільтрували через шар діоксиду кремнію (промивали EtOAc) та фільтрат концентрували з одержанням 3-хлоро-N-циклобутилпіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (116,1 мг, 99%), у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 235,2.

[00339] Суміш 3-хлоро-N-циклобутилпіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (116 мг, 0,494 ммоль) та бензилброміду (59,1 мкл, 0,494 ммоль) в ACN (2,47 мл) нагрівали при 80 °C протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш обробляли триацетоксиборгідридом натрію (314 мг, 1,483 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-3-хлоро-N-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну як його ТФК солі (135,3 мг, 61,8%) у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 329,3.

[00340] Суміш 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидину гідрохлориду (56,7 мг, 0,217 ммоль), ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-циклобутил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (80 мг, 0,181 ммоль), трет-бутоксиду натрію (52,1 мг, 0,542 ммоль), BINAP (16,9 мг, 0,027 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24,8 мг, 0,027 ммоль) в толуолі (602 мкл) нагрівали при 90 °C в закритій пробірці протягом 16 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-N-циклобутил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну як його ТФК солі (85,2 мг, 74,7%) у вигляді жовтої піни. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 518,4.



[00341] Суміш ТФК солі 6-бензил-N-циклобутил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (85,2 мг, 0,135 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (10 мг, 0,071 ммоль) в ТГФ (674 мкл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (балон). Через 4 г, суміш фільтрували, промивали MeOH та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (73 мг, 100%), у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткової очистки. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  428,4.

[00342] Приготування 113 N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00343] 2,3-Дихлоро-5-метилпіrido[3,4-b]піразин (1,700 г, 7,94 ммоль) додавали к діоксану (15,88 мл), потім послідовно додавали циклопропанамін (0,864 мл, 12,71 ммоль) та DIPEA (2,24 мл, 13,50 ммоль). Суміш перемішували протягом 12 г при кімнатній температурі і потім концентрували при пониженому тиску. Колонкова хроматографія з використанням градієнта 10% - 75% EtOAc в гексанах забезпечувала одержання 3-хлоро-N-циклопропіл-5-метилпіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (1,3 г), у вигляді коричневої твердої речовини.

[00344] Об'єднували 3-хлоро-N-циклопропіл-5-метилпіrido[3,4-b]піразин-2-амін (350 мг, 1,491 ммоль) та бензилбромід (177 мкл, 1,491 ммоль) в ACN (5,97 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури та додавали триацетоксиборгідрид натрію (948 мг, 4,47 ммоль). Після перемішування протягом 1 г, реакційну суміш виливали в 1 M NaOH, екстрагували етилацетатом (2x), концентрували у вакуумі та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-3-хлоро-N-циклопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (424 мг).

[00345] Об'єднували ТФК сіль 6-бензил-3-хлоро-N-циклопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (106 мг, 0,239 ммоль), 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду (65,7 мг, 0,263 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (21,9 мг, 0,024 ммоль), трет-бутоксид натрію (57,5 мг, 0,598 ммоль) та BINAP (29,8 мг, 0,048 ммоль) в толуолі (798 мкл) нагрівали при 90 °C протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (110 мг).

[00346] Об'єднували ТФК сіль 6-бензил-N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (110 мг, 0,178 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 12,5 мг, 0,018 ммоль) в ТГФ (888 мкл) промивали воднем та залишали перемішуватись під воднем (балон) протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через Celite™, промивали EtOAc та концентрували при пониженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (78 мг).

[00347] Приготування 114 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00348] Розчин ТФК солі 6-бензил-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (150 мг, 0,241 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (16,9 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ (1,21 мл) промивали та поміщали в атмосферу водню (балон) на ніч. Суміш потім фільтрували через Celite™ та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (132 мг).

[00349] Приготування 115 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00350] Розчин ТФК солі 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (160 мг, 0,249 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (17,5 мг, 0,025 ммоль) в ТГФ (1,24 мл) промивали та поміщали в атмосферу водню (балон) на ніч. Суміш фільтрували через Celite™ та концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як її ТФК солі (136 мг).

[00351] Приготування 116 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

[00352] Розчин 2,3-дихлоро-7-метилпіrido[3,4-b]піразину (125 мг, 0,584 ммоль), 2,2-дифлуороетанаміну (53,6 мкл, 0,701 ммоль) та DIPEA (306 мкл, 1,752 ммоль) в ДХМ (1,17 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г, потім виливали в насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та двічі екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, фільтрували через  $\text{MgSO}_4$  та концентрували з одержанням 3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)-7-метилпіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (143 мг, 95%).

[00353] Розчин 3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)-7-метилпіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (143 мг, 0,553 ммоль) та бензилброміду (65,8 мкл, 0,553 ммоль) в ACN (2,76 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, потім обробляли

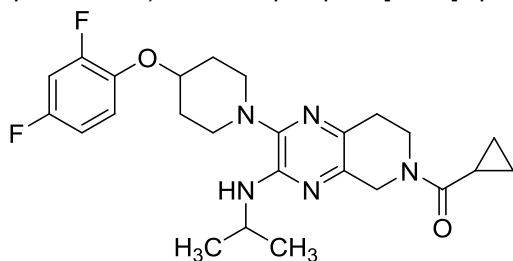
триацетоксигідроборатом натрію (352 мг, 1,659 ммоль) та перемішували протягом 3 г. Суміш виливали в 1 М NaOH, двічі екстрагували EtOAc та EtOAc Екстракти об'єднували та концентрували. Неочищений матеріал розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням

6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (120 мг, 46,5%).

[00354] Розчин ТФК солі 6-бензил-3-хлоро-N-(2,2-дифлуороетил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (120 мг, 0,257 ммоль), 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидину гідрохлориду (77 мг, 0,308 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23,5 мг, 0,026 ммоль), BINAP (32,0 мг, 0,051 ммоль) та трет-бутоксиду натрію (74,1 мг, 0,771 ммоль) в толуолі (1,28 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну, як ТФК солі (135 мг, 82 %).

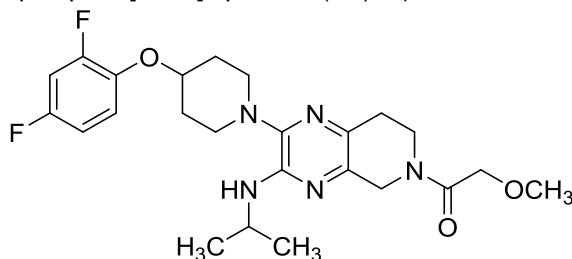
[00355] Розчин ТФК солі 6-бензил-N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (135 мг, 0,210 ммоль) та Pd(OH)<sub>2</sub> на вугіллі (14,7 мг, 0,021 ммоль) в ТГФ (1,05 мл) промивали та перемішували в атмосфері водню протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували через Celite™ та розчинник видаляли з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (107 мг, 92%).

[00356] Приклад 1 циклопропіл(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



[00357] До розчину ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (18,0 мг, 0,035 ммоль) в ДХМ (348 мкл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (14,5 мкл, 0,104 ммоль) та циклопропанкарбонілхлорид (6,4 мкл, 0,070 ммоль). Реакцію перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 50% - 90% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої піни (3,3 мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,81-0,96 (м, 4H), 1,29 (м, 7H), 1,90-2,18 (м, 4H), 2,73 (м, 0,7H), 2,87 (м, 1,3H), 3,07 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,88 (м, 0,7H), 4,06 (т, J = 5,7 Гц, 1,3H), 4,14 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,62 (с, 1,3H), 4,80 (с, 0,7H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 м.д. (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 472,5.

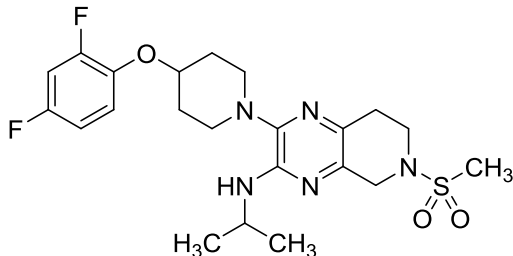
[00358] Приклад 2 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксietан-1-он



[00359] До розчину ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (39,0 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (754 мкл) при 0 °С додавали триетиламін (31,5 мкл, 0,226 ммоль) та 2-метоксиацетилхлорид (13,8 мкл, 0,151 ммоль). Реакцію перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 55% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої

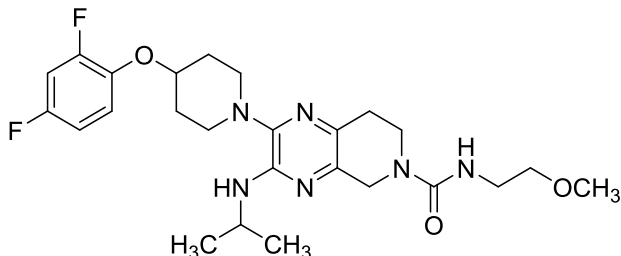
олії (14,0 мг, 31,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,30 (м, 6H), 1,96 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,75 (т,  $J = 5,7$  Гц, 0,7H), 2,83 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1,3H), 3,08 (м, 2H), 3,44 (м, 5H), 3,77 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1,3H), 3,88 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H), 4,14 (м, 1H), 4,24 (с, 0,7H), 4,28 (с, 1,3H), 4,49 (тд,  $J = 7,1, 3,5$  Гц, 1H), 4,56 (с, 0,7H), 4,63 (с, 1,3H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,5.

[00360] Приклад 3 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



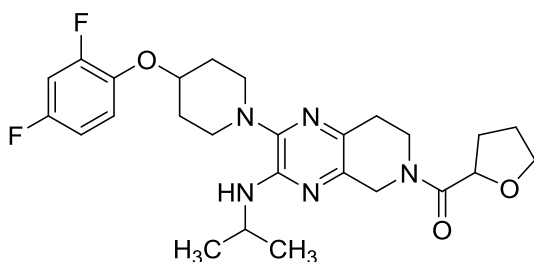
[00361] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (735,3 мг, 1,421 ммоль) в ДХМ (14,2 мл) при 0 °C обробляли триетиламіном (0,594 мл, 4,26 ммоль), після чого метансульфонілхлоридом (0,221 мл, 2,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в MeOH, фільтрували через Millipore® 0,45 мкм фільтр-шприц та очищали за допомогою ВЕРХ Спосіб А. Відповідні фракції збирали та концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили в ДХМ та промивали насиченим водним  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з одержанням вільної основи. Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та фільтрували. Упарювання фільтрату та ліофілізація забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки як майже-білої твердої речовини (229,6 мг, 33,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1,18 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,88 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,75 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,29 (м, 2H), 3,45 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,09 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,52 (тт,  $J = 8,1, 3,9$  Гц, 1H), 5,57 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 7,30 (м, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  481,90.

[00362] Приклад 4 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N-(2-метоксиетил)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



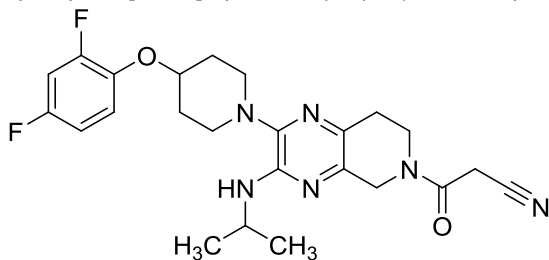
[00363] До розчину ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (39,0 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (754 мкл) при 0 °C додавали триетиламін (31,5 мкл, 0,226 ммоль) та 1-ізоціанато-2-метоксиетан (11,8 мкл, 0,113 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г при 0 °C. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 45% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (24,5 мг, 52,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,32 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 1,97 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 2,77 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,37 (м, 5H), 3,46 (м, 4H), 3,71 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,13 (м, 1H), 4,50 (м, 3H), 6,88 (м, 1H), 6,98 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  505,6.

[00364] Приклад 5 (2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)(тетрагідрофуран-2-іл)метанон



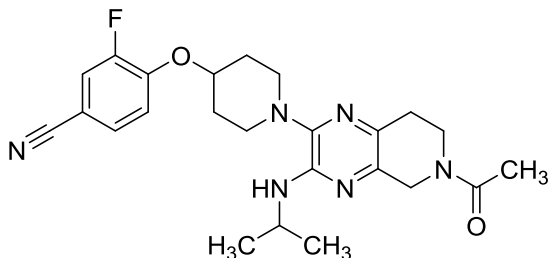
[00365] До розчину тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (10,9 мкл, 0,113 ммоль) в DMA (0,35 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (39,5 мкл, 0,226 ммоль), після чого HATU (43,0 мг, 0,113 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв, реакційну суміш обробляли розчином ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-3-аміну (39,0 мг, 0,075 ммоль) в DMA (0,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 55% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (16,0 мг, 34,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ м.д. 1,31 (м, 6H), 1,97 (м, 4H), 2,16 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,89 (м, 4H), 4,14 (м, 1H), 4,44-4,87 (м, 4H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ддд, *J* = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, *J* = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 502,6.

[00366] Приклад 6 3-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)-3-оксопропаннітрил



[00367] До розчину 2-ціанооцтової кислоти (8,3 мг, 0,097 ммоль) в DMA (0,3 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (33,9 мкл, 0,194 ммоль), після чого HATU (36,9 мг, 0,097 ммоль). Цю суміш перемішували протягом 5 хв, потім обробляли розчином ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-3-аміну (33,5 мг, 0,065 ммоль) в DMA (0,35 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 55% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (5,5 мг, 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,27 (м, 6H), 1,96 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,75 (т, *J* = 5,9 Гц, 0,8H), 2,85 (м, 1,2H), 3,01 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 3,75 (т, *J* = 5,8 Гц, 1,2H), 3,89 (т, *J* = 5,9 Гц, 0,8H), 4,00 (м, 2H); 4,14 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,50 (с, 0,8H), 4,60 (с, 1,2H), 6,88 (м, 1H), 6,98 (ддд, *J* = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, *J* = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 471,5.

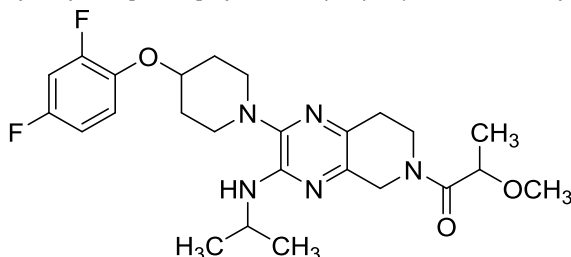
[00368] Приклад 7 4-((1-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил



[00369] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (33,5 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (639 мкл) при 0 °C додавали піридин (15,5 мкл, 0,192 ммоль), після чого оцтовий ангідрид (12,0 мкл, 0,128 ммоль). Реакцію залишали перемішуватись протягом 45 хв, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакцію концентрували при пониженому тиску та очищали безпосередньо за

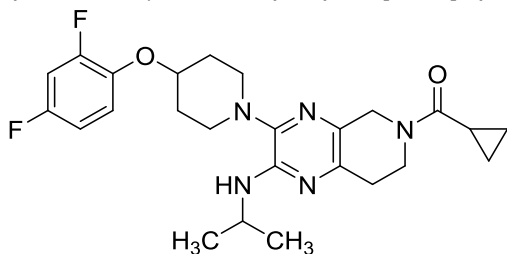
допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 40% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (7,1 мг, 20%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,31 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 2,20 (м, 5H), 2,74 (т, J = 5,9 Гц, 0,7H), 2,85 (м, 1,3H), 3,14 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,83 (т, J = 5,9 Гц, 1,3H), 3,87 (т, J = 5,9 Гц, 0,7H), 4,14 (м, 1H), 4,60 (с, 0,7H), 4,64 (с, 1,3H), 4,80 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,54 (м, 2H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 453,5.

[00370] Приклад 8 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



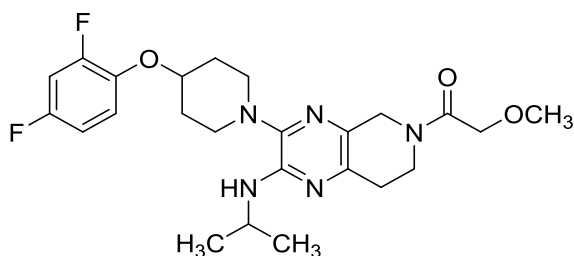
[00371] До розчину 2-метоксипропанової кислоти (10,8 мкл, 0,113 ммоль) в DMA (0,4 мл) при кімнатній температурі додавали DIPEA (45,5 мкл, 0,261 ммоль) та HATU (42,9 мг, 0,113 ммоль). До неї додавали розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (45,0 мг, 0,087 ммоль) в DMA (0,47 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 45 хв. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 50% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (11,2 мг, 21,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,36 (м, 9H), 1,98 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,49 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,93 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,59-4,79 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,5.

[00372] Приклад 9 циклопропіл(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



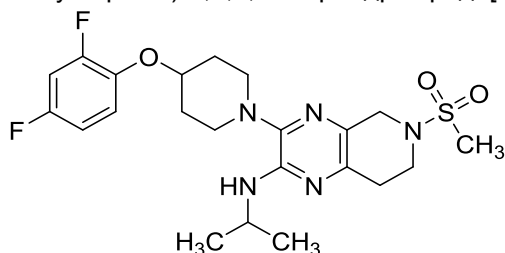
[00373] До розчину 2ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (34,2 мг, 0,059 ммоль) та триетиламіну (0,025 мл, 0,178 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали хлорид циклопропанкарбонової кислоти (10,8 мкл, 0,119 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи ACN градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (17,7 мг, 51,0%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,67-0,81 (м, 4H), 1,19 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,01-2,07 (м, 2H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,57-2,66 (м, 0,9H), 2,72-2,79 (м, 1,1H), 2,84-2,94 (м, 2H), 3,23-3,33 (м, 2H), 3,70-3,79 (м, 0,9H), 3,92-3,98 (м, 1,1H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,42 (ш с, 1,1H), 4,48-4,56 (м, 1H), 4,67 (ш с, 0,9H), 5,71 (ш с, 1H), 6,99-7,05 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 472,5.

[00374] Приклад 10 1-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетан-1-он



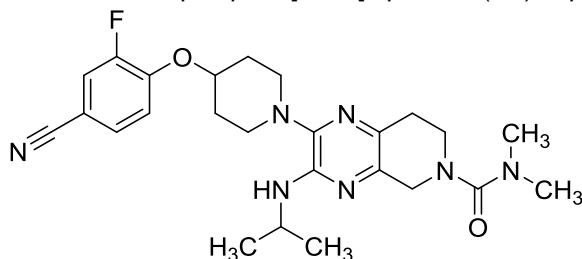
[00375] До розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (34,2 мг, 0,059 ммоль) та триетиламіну (0,025 мл, 0,178 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали метоксиацетилхлорид (10,8 мкл, 0,119 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (19,0 мг, 54,4%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 6Н), 1,83-1,93 (м, 2Н), 2,03-2,11 (м, 2Н), 2,63 (т, J = 5,8 Гц, 0,9Н), 2,72 (т, J = 5,3 Гц, 1,1Н), 2,84-2,93 (м, 2Н), 3,22-3,36 (м, 5Н), 3,66 (т, J = 5,8 Гц, 1,1Н), 3,74 (т, J = 6,1 Гц, 0,9Н), 4,10-4,16 (м, 1Н), 4,17 (ш с, 0,9Н), 4,19 (с, 1,1Н), 4,49-4,56 (м, 1Н), 5,65-5,72 (м, 1Н), 6,99-7,05 (м, 1Н), 7,26-7,35 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,5.

[00376] Приклад 11 3-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00377] До розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (34,2 мг, 0,059 ммоль) та триетиламіну (0,025 мл, 0,178 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали метансульфонілхлорид (6,9 мкл, 0,089 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (14,7 мг, 41,6%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,6 Гц, 6Н), 1,82-1,93 (м, 2Н), 2,02-2,08 (м, 2Н), 2,77 (т, J = 5,7 Гц, 2Н), 2,84-2,93 (м, 2Н), 2,98 (с, 3Н), 3,24-3,32 (м, 2Н), 3,45 (т, J = 5,9 Гц, 2Н), 4,10-4,18 (м, 3Н), 4,50-4,55 (м, 1Н), 5,67 (ш с, 1Н), 6,99-7,04 (м, 1Н), 7,26-7,35 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 482,4.

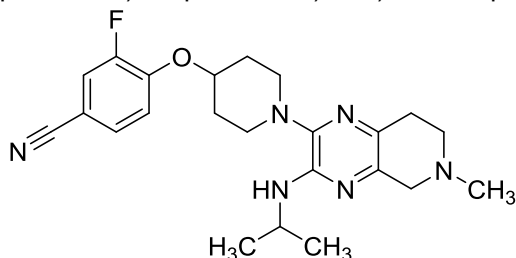
[00378] Приклад 12 2-(4-(4-ціано-2-флуорофеноксипіперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5Н)-карбоксамід



[00379] Розчин ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (32,5 мг, 0,062 ммоль) в ДХМ (620 мкл) при 0 °С обробляли триетиламіном (25,9 мкл, 0,186 ммоль) та хлоридом диметилкарбамінової кислоти (11,4 мкл, 0,124 ммоль). Реакційну суміш залишали поступово нагріватись до кімнатної температури та перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що

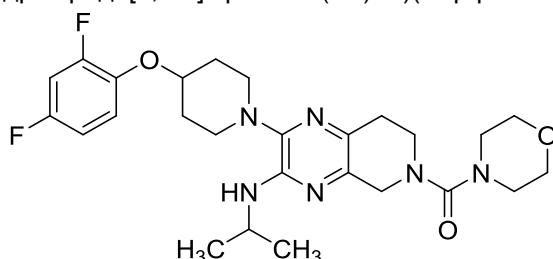
використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 40% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (чистота близько 90%), як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (6,8 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,29 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,81 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,91 (с, 5H), 3,17 (м, 3H), 3,43 (м, 2H), 3,56 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,54 (т, J = 10,9 Гц, 2H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 482,5.

[00380] Приклад 13 3-флуоро-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил



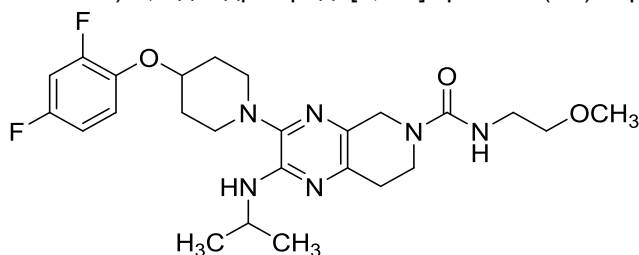
[00381] Розчин ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (12,8 мг, 0,024 ммоль) та формальдегіду (2,2 мг, 0,027 ммоль) в MeOH (244 мкл) при кімнатній температурі обробляли DIPEA (8,5 мкл, 0,049 ммоль) та триацетоксигідроборатом натрію (10,3 мг, 0,049 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хв при кімнатній температурі. Неочищену реакційну суміш очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 30% - 55% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (чистота близько 90%), як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. (6,0 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,98 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 3,08 (м, 7H), 3,38 (м, 3H), 3,76 (ш с, 1H), 4,16 (м, 1H), 4,29 (м, 2H), 4,79 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,53 (м, 2H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 425,5.

[00382] Приклад 14 (2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)(морфоліно)метанон



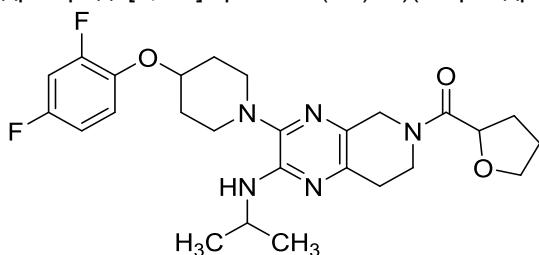
[00383] До розчину ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (38,1 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (736 мкл) при 0 °C додавали триетиламін (30,8 мкл, 0,221 ммоль), після чого морфолін-4-карбонілхлорид (17,2 мкл, 0,147 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 50% - 75% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (11,9 мг, 25,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,31 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,96 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,81 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,33 (м, 4H), 3,45 (м, 2H), 3,59 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,70 (м, 4H), 4,13 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,50 (тт, J = 7,2, 3,5 Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 517,5.

[00384] Приклад 15 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N-(2-метоксиетил)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



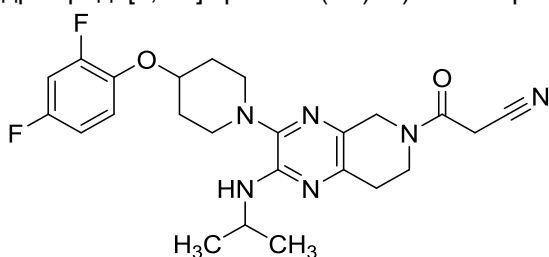
[00385] До розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (42,8 мг, 0,070 ммоль) та триетиламіну (0,029 мл, 0,211 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) додавали 1-ізоціанато-2-метоксиетан (11,0 мкл, 0,105 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (26,3 мг, 60,5%) у вигляді гігроскопічної жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,18 (д, J = 6,3 Гц, 6Н), 1,83-1,93 (м, 2Н), 2,02-2,11 (м, 2Н), 2,61 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,82-2,93 (м, 2Н), 3,14-3,21 (м, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 3,24-3,31 (м, 2Н), 3,31-3,37 (м, 2Н), 3,60 (т, J = 5,8 Гц, 2Н), 4,08-4,17 (м, 1Н), 4,29 (с, 2Н), 4,49-4,56 (м, 1Н), 5,61-5,70 (м, 1Н), 6,66-6,73 (м, 1Н), 6,99-7,05 (м, 1Н), 7,26-7,34 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 505,0.

[00386] Приклад 16 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5Н)-іл(тетрагідрофуран-2-іл)метанон



[00387] До суспензії ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (42,8 мг, 0,070 ммоль), 2-тетрагідрофуранової кислоти (10,1 мкл, 0,105 ммоль), НАТУ (40,0 мг, 0,105 ммоль) в DMA (0,75 мл) додавали DIPEA (0,037 мл, 0,211 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв, охолоджували до 23 °С, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (20,8 мг, 48,1%) у вигляді гігроскопічної жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,3 Гц, 6Н), 1,78-1,94 (м, 4Н), 1,97-2,13 (м, 4Н), 2,63 (т, J = 5,7 Гц, 0,9Н), 2,71-2,77 (м, 1,1Н), 2,85-2,95 (м, 2Н), 3,24-3,33 (м, 2Н), 3,69-3,85 (м, 4Н), 4,11 (дт, J = 12,9, 6,4 Гц, 1Н), 4,38-4,57 (м, 3Н), 4,75 (ддд, J = 14,0, 7,8, 5,7 Гц, 1Н), 5,81 (ш с, 1Н), 6,99-7,05 (м, 1Н), 7,25-7,34 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 502,5.

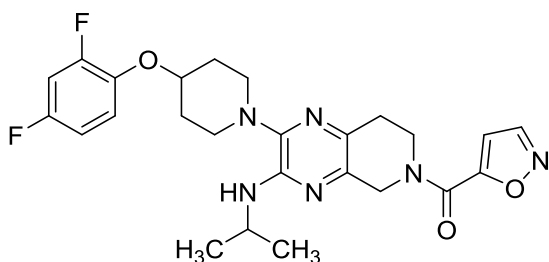
[00388] Приклад 17 3-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5Н)-іл)-3-оксопропаннітрил



[00389] До суспензії ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (42,8 мг, 0,070 ммоль), ціанооцтової кислоти (9,0 мг, 0,105 ммоль), НАТУ (40,0 мг, 0,105 ммоль) в DMA додавали DIPEA (36,7 мкл, 0,211 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хв, охолоджували до 23 °С, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (21,0 мг, 51,2%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,6 Гц, 6Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,17 (м, 2Н), 2,64 (т, J = 5,6 Гц, 0,9Н), 2,76 (т, J = 5,7 Гц, 1,1Н), 2,84-2,97 (м, 2Н), 3,22-3,34 (м, 2Н), 3,64 (т, J = 5,8 Гц, 1,1Н), 3,75 (т, J = 5,9 Гц, 0,9Н), 4,08-4,14 (м, 1Н), 4,16 (с, 0,9Н), 4,17 (с, 1,1Н), 4,37 (с, 0,9Н), 4,43 (с, 1,1Н), 4,48-4,57 (м, 1Н), 5,76 (ш с, 1Н), 6,98-7,06 (м, 1Н), 7,24-7,36 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 471,5.

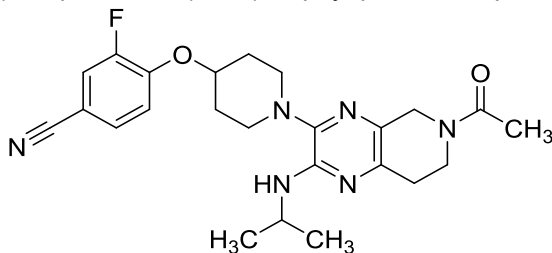
[00390] Приклад 18 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5Н)-іл(ізоксазол-5-іл)метанон





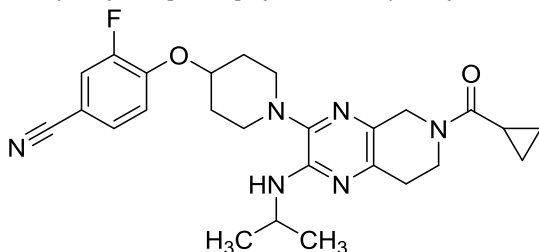
[00392] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (38,1 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (736 мкл) при 0 °С обробляли триетиламіном (30,8 мкл, 0,221 ммоль), після чого ізоксазол-5-карбонілхлоридом (14,2 мкл, 0,147 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури та перемішували протягом 45 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 55% - 90% АСН градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді червоно-коричневої олії (18,6 мг, 41,2%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,30 (м, 6Н), 1,96 (м, 2Н), 2,13 (м, 2Н), 2,89 (м, 2Н), 3,11 (м, 2Н), 3,46 (м, 2Н), 3,91-4,21 (м, 3Н), 4,49 (м, 1Н), 4,78 (ш с, 2Н), 6,87 (м, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 6,98 (ddd, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1Н), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1Н), 8,55 (с, 1Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 499,5.

[00392] Приклад 19 4-((1-(6-ацетил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил



[00393] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (98,6 мг, 0,094 ммоль) та триетиламіну (0,039 мл, 0,283 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали ацетилхлорид (0,013 мл, 0,188 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи АСН градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,7 мг, 16%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 6Н), 1,86-1,96 (м, 2Н), 2,08 (с, 1,3Н), 2,09 (с, 1,7Н), 2,10-2,21 (м, 2Н), 2,61 (т, J = 5,6 Гц, 0,9Н), 2,73 (т, J = 5,2 Гц, 1,1Н), 2,88-2,98 (м, 2Н), 3,23-3,31 (м, 2Н), 3,66-3,76 (м, 2Н), 4,09-4,17 (м, 1Н), 4,40 (с, 1,1Н), 4,43 (с, 0,9Н), 4,80-4,87 (м, 1Н), 5,59-5,67 (м, 1Н), 7,50 (т, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,68 (дк, J = 8,6, 1,7 Гц, 1Н), 7,86 (дт, J = 11,2, 1,7 Гц, 1Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 453,5.

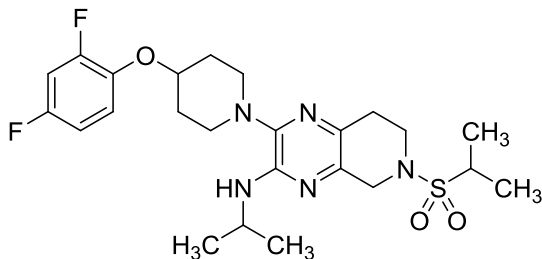
[00394] Приклад 20 4-((1-(6-(циклопропанкарбоніл)-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)-3-флуоробензонітрил



[00395] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (98,6 мг, 0,094 ммоль) та триетиламіну (0,039 мл, 0,283 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали циклопропанкарбоненової кислоти хлорид (0,017 мл, 0,188 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що

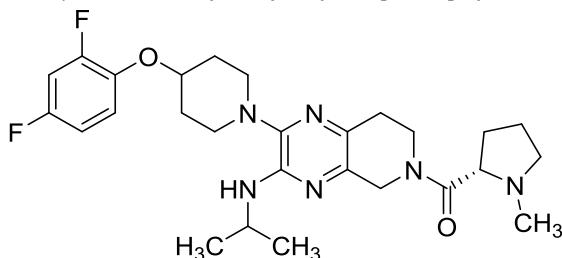
використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи ACN градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,1 мг, 15%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,69-0,79 (м, 4H), 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,91 (дд, J = 19,5, 5,6 Гц, 2H), 2,13 (дд, J = 14,3, 6,2 Гц, 2H), 2,52-2,53 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 0,9H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 1,1H), 2,88-2,99 (м, 2H), 3,22-3,31 (м, 2H), 3,72-3,77 (м, 0,9H), 3,95 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,10-4,16 (м, 1H), 4,42 (ш с, 1,1H), 4,67 (ш с, 0,9H), 4,80-4,87 (м, 1H), 5,61-5,67 (м, 1H), 7,50 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,86 (дд, J = 11,2, 1,9 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 479,5.

[00396] Приклад 21 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(ізопропілсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



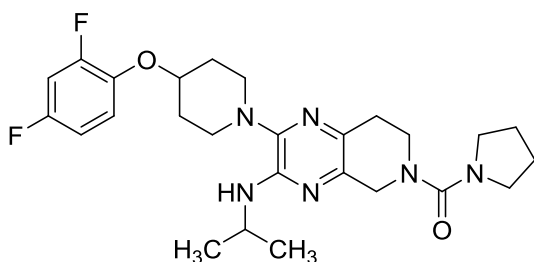
[0397] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (47 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (908 мкл) при 0 °С обробляли триетиламіном (38,0 мкл, 0,272 ммоль), після чого пропан-2-сульфонілхлоридом (15,3 мкл, 0,136 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 45 хв, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Waters SunFire™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 60% - 95% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії (16,4 мг, 29,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,29 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,95 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,82 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,07 (м, 2H), 3,42 (м, 3H), 3,67 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,12 (септет, J = 6,5 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,48 (дт, J = 7,5, 3,6 Гц, 1H) 6,87 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,3, 8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 510,5.

[00398] Приклад 22 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-6-(метил-L-пропіл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин



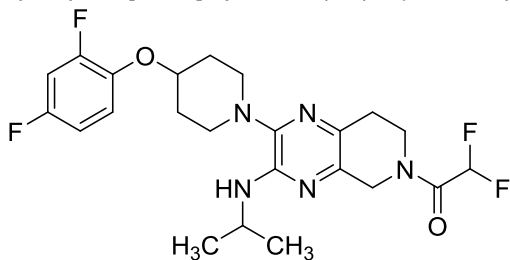
[00399] Розчин (S)-1-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (16,8 мг, 0,130 ммоль) в DMA (0,4 мл) обробляли НАТУ (49,6 мг, 0,130 ммоль) та DIPEA (45,6 мкл, 0,261 ммоль) при кімнатній температурі. До неї додавали розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (45 мг, 0,087 ммоль) в DMA (0,47 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 45 хв. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 25% - 60% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді білої твердої речовини (2,8 мг, 5,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,26 (дд, J = 6,6, 4,5 Гц, 6H), 1,97 (м, 4H), 2,09 (м, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,76 (м, 3H), 2,93 (приб д, J = 7,6 Гц, 3H), 3,03 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,69-4,19 (м, 4H), 4,48 (м, 2H), 4,66 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 515,6.

[00400] Приклад 23 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)(піролідін-1-іл)метанон



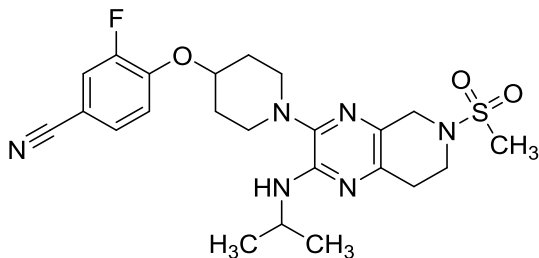
[00401] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (45 мг, 0,087 ммоль) в ДХМ (870 мкл) при 0 °С обробляли триетиламіном (36,4 мкл, 0,261 ммоль), після чого піролідин-1-карбонілхлоридом (19,2 мкл, 0,174 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватись протягом 30 хв, поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 50% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (10,6 мг, 19,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,33 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,89 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 2,81 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,46 (м, 6H), 3,61 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,12 (септет, J = 6,4 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,51 (тт, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,4, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 501,6.

[00402] Приклад 24 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетан-1-он



[00403] Розчин 2,2-дифлуорооцтової кислоти (8,2 мкл, 0,13 ммоль) в DMA (0,4 мл) обробляли НАТУ (49,6 мг, 0,130 ммоль) та DIPEA (45,6 мкл, 0,261 ммоль). До неї додавали розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (45 мг, 0,087 ммоль) в DMA (0,47 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 50 хв. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури та очищали безпосередньо за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували колонку Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм, використовуючи 55% - 90% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (10,0 мг, 19,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,28 (м, 6H), 1,96 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,79 (т, J = 5,9 Гц, 0,7H), 2,85 (т, J = 5,8 Гц, 1,3H), 3,05 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,92 (дт, J = 11,3, 5,8 Гц, 2H), 4,15 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 6,56 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,98 (ddd, J = 11,3, 8,5, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 482,5.

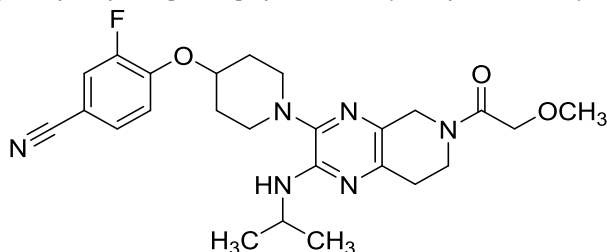
[00404] Приклад 25 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил



[00405] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (98,6 мг, 0,094 ммоль) та триетиламіну (0,039 мл, 0,283 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали метансульфонілхлорид (10,9 мкл, 0,141 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на ротаторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали

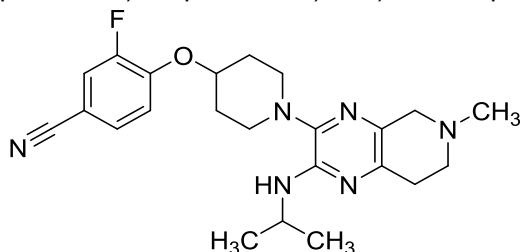
ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи ACN градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3,5 мг, 6,2%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,18 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,88-1,96 (м, 2H), 2,09-2,16 (м, 2H), 2,76 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,89-2,96 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,24-3,30 (м, 2H), 3,45 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,10-4,16 (м, 3H), 4,81-4,85 (м, 1H), 5,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 8,6, 2,0, 1,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 11,4, 2,0 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 489,5.

[00406] Приклад 26 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-(2-метоксиацетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил



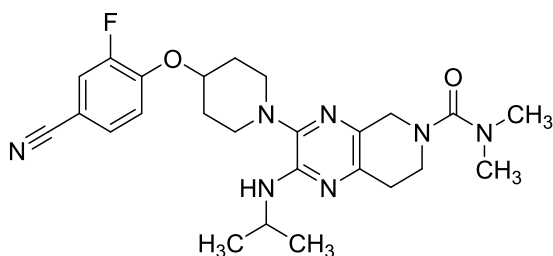
[00407] До розчину 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу 2,2,2-трифлуороацетату (98,6 мг, 0,094 ммоль) та триетиламіну (0,039 мл, 0,283 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) додавали метоксиацетилхлорид (0,017 мл, 0,188 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи ACN градієнт 30% - 70% з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (2,9 мг, 5,2%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,18 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,87-1,97 (м, 2H), 2,08-2,16 (м, 2H), 2,62 (т, J = 5,8 Гц, 0,9H), 2,72 (т, J = 6,1 Гц, 1,1H), 2,89-2,97 (м, 2H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,29 (ш с, 1,3H), 3,30 (с, 1,7H), 3,64-3,67 (м, 1,1H), 3,72-3,75 (м, 0,9H), 4,10-4,16 (м, 1H), 4,17 (ш с, 0,9H), 4,19 (с, 1,1H), 4,36 (ш с, 0,9H), 4,41 (с, 1,1H), 4,80-4,86 (м, 1H), 5,58-5,63 (м, 1H), 7,50 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 11,2, 1,9 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 483,5.

[00408] Приклад 27 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил



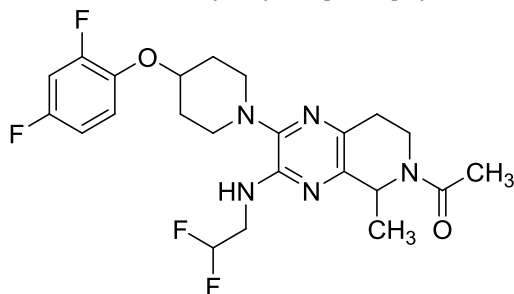
[00409] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (20,7 мг, 0,039 ммоль) та формальдегіду (3,2 мкл, 0,043 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали DIPEA (0,014 мл, 0,079 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (16,7 мг, 0,079 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували при 23 °С протягом 2 г і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи 30% - 40% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5,3 мг, 25%) як світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,16-1,24 (м, 6H), 1,87-1,96 (м, 2H), 2,08-2,16 (м, 2H), 2,74-2,85 (м, 0,9H), 2,85-2,92 (м, 1,1H), 2,95 (ш с, 1,3H), 2,96 (ш с, 1,7H), 2,97-3,00 (м, 1H), 3,25-3,42 (м, 3H), 3,65-3,71 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,82-4,88 (м, 1H), 5,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 11,4, 2,0 Гц, 1H), 9,96 (ш с, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 425,5.

[00410] Приклад 28 3-(4-(4-ціано-2-флуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



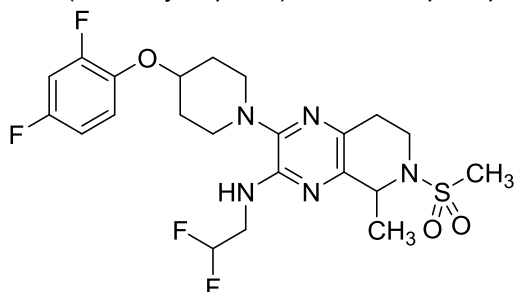
[00411] До розчину ТФК солі 3-флуоро-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрилу (20,7 мг, 0,039 ммоль) та триетиламіну (0,017 мл, 0,118 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали диметилкарбамоїлхлорид (7,3 мкл, 0,079 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і потім концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розводили ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, за винятком того, що використовували Waters XSelect® CSH C18, 5 мкм, ВД 4,6 x 50 мм, використовуючи 30% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (11,6 мг, 49,4%), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,13-1,26 (м, 6H), 1,87-1,96 (м, 2H), 2,08-2,16 (м, 2H), 2,81-2,99 (м, 6H), 3,25-3,42 (м, 3H), 3,65-3,71 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,82-4,88 (м, 1H), 5,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,87 (дд, J = 11,4, 2,0 Гц, 1H), 9,96 (ш с, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 482,5.

[00412] Приклад 29 1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00413] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,027 ммоль), DIPEA (14,20 мкл, 0,081 ммоль) та оцтового ангідриду (3,8 мкл, 0,041 ммоль) в ДХМ (271 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,9 мг), у вигляді майже-білої плівки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 1,9H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 1,1H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,14 (дд, J = 12,7, 3,4 Гц, 2H), 2,19-2,23 (м, 3H), 2,62-2,83 (м, 1,5H), 2,87-3,08 (м, 3,2H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,48-3,55 (м, 0,7H), 3,78 (секд, J = 14,4, 4,2 Гц, 2H), 4,06 (дд, J = 14,2, 5,4 Гц, 0,6H), 4,46 (дт, J = 7,6, 3,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 13,2, 5,4 Гц, 0,4H), 5,34 (к, J = 6,8 Гц, 0,6H), 5,92-5,97 (м, 1H), 6,06 (дт, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 6,15-6,20 (м, 1H), 6,86-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 482.

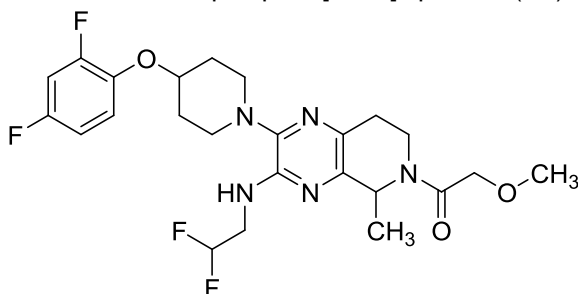
[00414] Приклад 30 N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



[00415] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,027 ммоль), DIPEA (14,2 мкл, 0,081 ммоль) та метансульфонілхлориду (3,2 мкл, 0,041 ммоль) в ДХМ (271 мкл) перемішували протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6,4 мг), у вигляді білої плівки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,

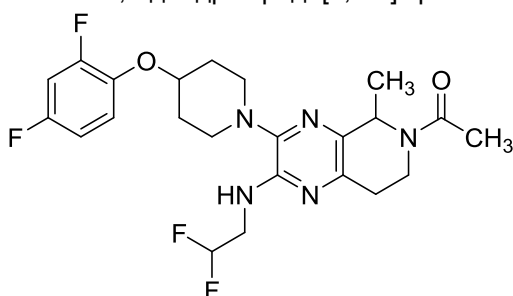
метанол-d4) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,91-2,02 (м, 2H), 2,07-2,19 (м, 2H), 2,66 (дд, J = 16,8, 3,2 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,93-3,06 (м, 3H), 3,34-3,48 (м, 3H), 3,68-3,88 (м, 2H), 3,98 (дд, J = 14,2, 6,4 Гц, 1H), 4,45 (дт, J = 7,4, 3,8, Гц, 1H), 4,77 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 5,87-6,21 (м, 1H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,4, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 518,80.

5 [00416] Приклад 31 1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетанон



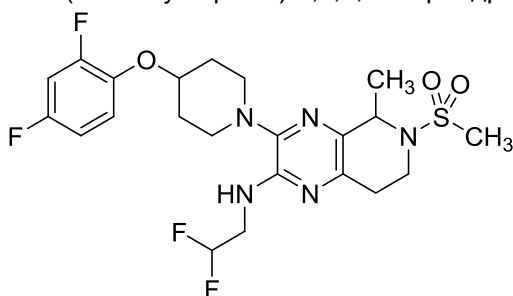
[00417] Розчин 2-метоксиоцтової кислоти (2,4 мг, 0,027 ммоль), НАТУ (10,3 мг, 0,027 ммоль) та DIPEA (14,2 мкл, 0,081 ммоль) в ДМФ (271 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. До нього потім додавали ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (271 мкл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, (7,4 мг), у вигляді майже-білої плівки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 1,47 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 1,93-2,03 (м, 2H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,63-3,06 (м, 4,1H), 3,12 (тд, J = 12,9, 3,9 Гц, 0,3H), 3,36-3,51 (м, 5,6H), 3,70-3,88 (м, 2H), 4,02 (дд, J = 13,9, 5,6 Гц, 0,7H), 4,18-4,33 (м, 2H), 4,46 (дт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 13,4, 5,6 Гц, 0,3H), 4,79-4,84 (м, 0,3H), 5,30 (к, J = 6,8 Гц, 0,7H), 5,91-6,21 (м, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,85.

20 [00418] Приклад 32 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00419] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 29 використовуючи N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 1,56 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H), 1,95-2,03 (м, 2H), 2,10-2,23 (м, 5H), 2,63-2,83 (м, 1,6H), 2,88-3,10 (м, 3,2H), 3,35-3,47 (м, 2H), 3,48-3,57 (м, 0,5H), 3,78 (тд, J = 14,4, 4,4 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 13,9, 5,6 Гц, 0,6H), 4,42-4,51 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 13,7, 5,9 Гц, 0,6H), 5,35 (к, J = 6,7 Гц, 0,5H), 5,92-6,20 (м, 1H), 6,84-6,93 (м, 1H), 6,96-7,04 (м, 1H), 7,14-7,23 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 482.

30 [00420] Приклад 33 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін

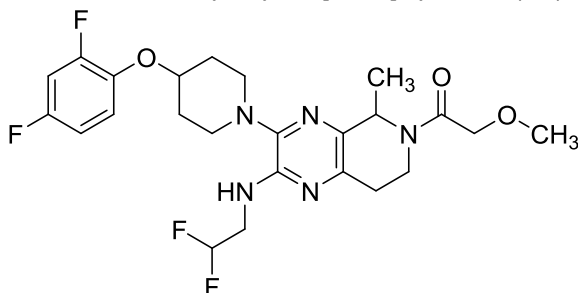


[00421] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білої плівки по способу

аналогічному Прикладу 30 використовуючи N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,52 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,08-2,19 (м, 2H), 2,66 (дд, J = 17,1, 2,9 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,93-3,08 (м, 3H), 3,34-3,48 (м, 3H), 3,77 (тд, J = 14,4, 4,4 Гц, 2H), 3,97 (дд, J = 14,2, 6,4 Гц, 1H), 4,40-4,51 (м, 1H), 4,78 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 5,88-6,21 (м, 1H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 518,80.

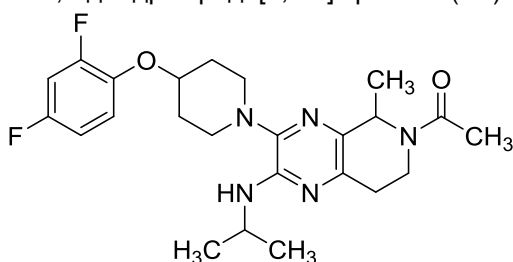
[00422] Приклад 34 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетанон



[00423] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 31 використовуючи N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,56 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,11-2,18 (м, 2H), 2,63-3,18 (м, 4,5H), 3,35-3,51 (м, 5,5H), 3,78 (тд, J = 14,5, 4,1 Гц, 2H), 4,01 (дд, J = 13,7, 5,4 Гц, 0,7H), 4,19-4,33 (м, 2H), 4,47 (дд, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 13,2, 5,9 Гц, 0,3H), 4,80-4,84 (м, 0,3H), 5,31 (к, J = 6,7 Гц, 0,7H), 5,93-6,20 (м, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,80.

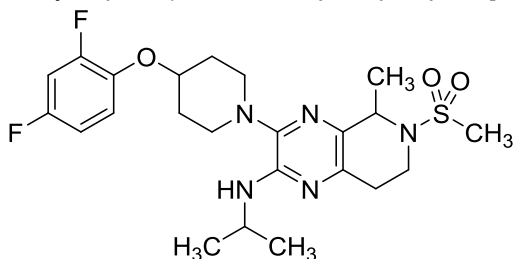
[00424] Приклад 35 1-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00425] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтої плівки по способу аналогічному Прикладу 29 використовуючи ТФК сіль 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 1,30-1,36 (м, 6H), 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 1,8H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 1,2H), 1,98 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,15 (дд, J = 8,5, 4,6 Гц, 2H), 2,19-2,23 (м, 3H), 2,70-2,85 (м, 1,4H), 2,91-3,17 (м, 3,3H), 3,44-3,57 (м, 2,7H), 4,06-4,19 (м, 1,6H), 4,48-4,55 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 13,7, 5,4 Гц, 0,4H), 5,35 (к, J = 6,8 Гц, 0,6H), 6,86-6,92 (м, 1H), 7,00 (ддд, J = 11,3, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,19 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 460,2.

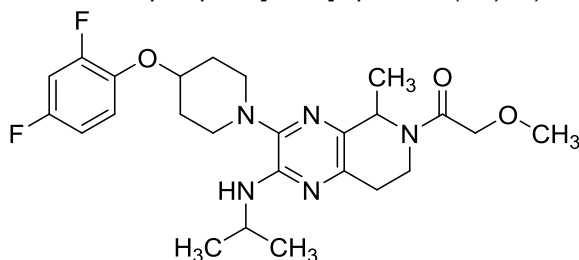
[00426] Приклад 36 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00427] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 30 використовуючи ТФК сіль 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.

метанол-d4) δ м.д. 1,25-1,31 (м, 6H), 1,52 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,90-2,02 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,70 (дд, J = 17,3, 3,2 Гц, 1H), 2,88-3,13 (м, 6H), 3,37-3,50 (м, 3H), 3,98 (дд, J = 14,2, 6,4 Гц, 1H), 4,15 (дт, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 4,48 (дт, J=7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,77 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 6,84-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 496,90.

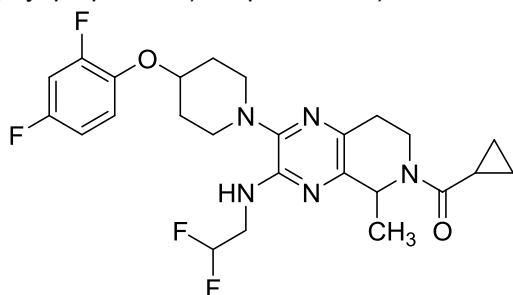
- 5 [00428] Приклад 37 1-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетанон



[00429] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 31 використовуючи N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін. <sup>1</sup>H

10 ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 1,29-1,37 (м, 6H), 1,47 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 1,98 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 2,14 (ш с, 2H), 2,72-2,88 (м, 1,5H), 2,92-3,00 (м, 0,8H), 3,09-3,17 (м, 2,5H), 3,41-3,53 (м, 5,7H), 4,06 (дд, J = 14,2, 5,4 Гц, 0,8H), 4,10-4,33 (м, 3,2H), 4,52 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 13,4, 5,6 Гц, 0,4H), 4,80-4,84 (м, 0,4H), 5,31 (к, J = 6,3 Гц, 0,7H), 6,89 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,2 Гц, 1H), 7,19 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 490,95.

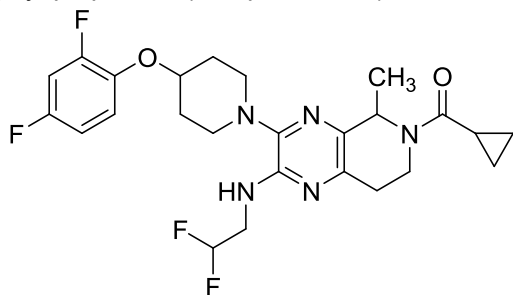
15 [00430] Приклад 38 циклопропіл(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



20 [00431] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 31 використовуючи ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну. <sup>1</sup>H

25 ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 0,81-1,05 (м, 4H), 1,45 (д, J = 6,8 Гц, 1,6H), 1,64 (д, J = 6,8 Гц, 1,4H), 1,94-2,18 (м, 5,4H), 2,61-2,83 (м, 1,6H), 2,89-3,12 (м, 3,2H), 3,35-3,44 (м, 2,1H), 3,51-3,60 (м, 0,6H), 3,71-3,86 (м, 2H), 4,42-4,51 (м, 1,6H), 4,70 (дд, J = 13,2, 4,9 Гц, 0,5H), 5,21-5,37 (м, 1H), 5,91-6,20 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 508,85.

[00432] Приклад 39 циклопропіл(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



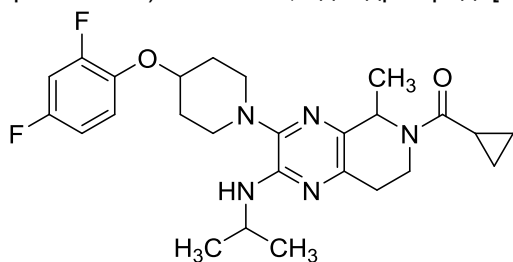
30 [00433] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білої плівки по способу аналогічному Прикладу 31 використовуючи ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну. <sup>1</sup>H

35 ЯМР (500 МГц, метанол-d4, суміш ротамерів) δ м.д. 0,80-1,06 (м, 4H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,91-2,20 (м, 5,5H), 2,62-2,83 (м, 1,6H), 2,90-3,13 (м, 3,2H), 3,35-3,48 (м,



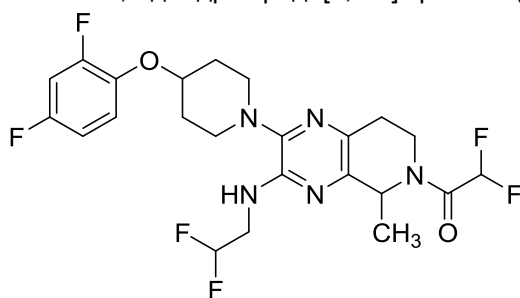
2,1H), 3,52-3,61 (м, 0,5H), 3,78 (тд, J = 14,4, 3,9 Гц, 2H), 4,46 (дд, J = 8,3, 4,4 Гц, 1,6H), 4,69 (дд, J = 13,2, 4,9 Гц, 0,5H), 5,21-5,38 (м, 1H), 5,92-6,20 (м, 1H), 6,88 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 6,96-7,03 (м, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 508,85.

[00434] Приклад 40 циклопропіл(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



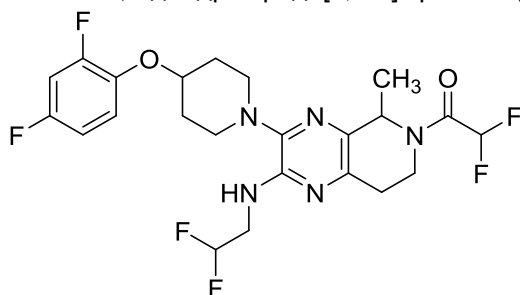
[00435] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтої плівки по способу аналогічному Прикладу 31 використовуючи ТФК сіль 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,79-1,05 (м, 4H), 1,30 (т, J = 6,3 Гц, 6H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,63 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,92-2,18 (м, 5,1H), 2,67-2,84 (м, 1,5H), 2,91-3,13 (м, 3H), 3,44 (тд, J = 7,9, 3,7 Гц, 2H), 3,53-3,61 (м, 0,5H), 4,16 (дт, J = 11,8, 6,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 7,3 Гц, 1,5H), 4,70 (дд, J = 12,9, 5,1 Гц, 0,4H), 5,21-5,37 (м, 1H), 6,89 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 6,96-7,04 (м, 1H), 7,19 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 486,90.

[00436] Приклад 41 1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



[00437] Розчин 2,2-дифлуорооцтової кислоти (2,86 мг, 0,030 ммоль), НАТУ (11,3 мг, 0,030 ммоль) та DIPEA (14,2 мкл, 0,081 ммоль) в ДМФ (136 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім додавали ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,027 ммоль) та перемішування продовжували протягом ночі. За допомогою РХМС не детектували бажаний продукт. До неї додавали 2,2-дифлуорооцтовий ангідрид (7,08 мг, 0,041 ммоль) та через 1 г очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4,4 мг), у вигляді майже-білої плівки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,51 (д, J = 6,8 Гц, 2,1H), 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 0,9H), 1,94-2,02 (м, 2H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,82-3,06 (м, 3,2H), 3,36-3,44 (м, 2H), 3,53-3,61 (м, 0,7H), 3,71-3,88 (м, 2,1H), 4,16 (дд, J = 14,2, 5,4 Гц, 0,7H), 4,46 (дт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 13,2, 5,9 Гц, 0,3H), 4,97 (к, J = 6,7 Гц, 0,3H), 5,27 (к, J = 6,8 Гц, 0,7H), 5,93-6,20 (м, 1H), 6,43-6,70 (м, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 518,80.

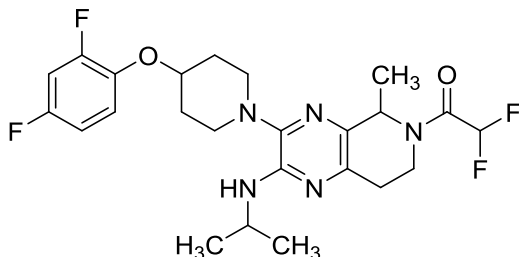
[00438] Приклад 42 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



[00439] Т Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу

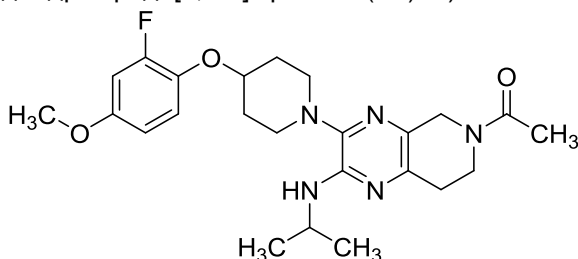
аналогічному Прикладу 41 використовуючи ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,50 (д, J = 6,8 Гц, 2,1H), 1,60 (д, J = 6,8 Гц, 0,9H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,11-2,18 (м, 2H), 2,68-2,77 (м, 1H), 2,82-3,08 (м, 3H), 3,26 (тд, J = 12,9, 12,9, 3,9 Гц, 0,4H), 3,36-3,47 (м, 2H), 3,53-3,62 (м, 0,6H), 3,78 (тд, J = 14,4, 4,4 Гц, 2H), 4,15 (дд, J = 13,9, 5,6 Гц, 0,7H), 4,43-4,49 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 13,2, 5,9 Гц, 0,3H), 4,98 (к, J = 6,8 Гц, 0,3H), 5,28 (к, J = 6,8 Гц, 0,7H), 5,93-6,19 (м, 1H), 6,43-6,69 (м, 1H), 6,86-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  518,85.

[00440] Приклад 43 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



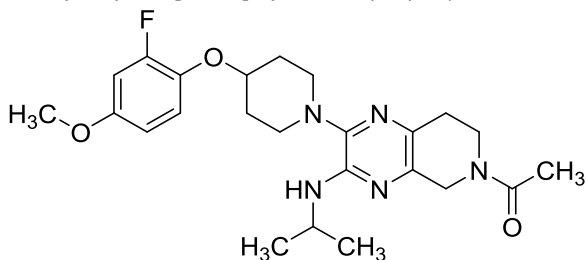
[00441] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 41 використовуючи ТФК сіль 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,25-1,30 (м, 6H), 1,49 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,60 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,81-3,09 (м, 3H), 3,22-3,30 (м, 0,5H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,54-3,62 (м, 0,6H), 4,12-4,21 (м, 1,6H), 4,45-4,52 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 13,4, 6,1 Гц, 0,3H), 4,93-4,99 (м, 0,3H), 5,26 (к, J = 6,5 Гц, 0,7H), 6,43-6,69 (м, 1H), 6,86-6,92 (м, 1H), 7,00 (ддд, J = 11,3, 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,19 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  496,90.

[00442] Приклад 44 1-(3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00443] Оцтовий ангідрид (9 мкл, 0,095 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (25,2 мг, 0,048 ммоль) та піридину (11,5 мкл, 0,143 ммоль) в ДХМ (500 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (25,2 мг, 93%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,32 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,89-2,00 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 2H), 2,19 (с, 1,4H), 2,21 (с, 1,6H), 2,77-2,83 (м, 0,9H), 2,87-2,93 (м, 1,1H), 3,04-3,14 (м, 2H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,80-3,85 (м, 1,1H), 3,85-3,90 (м, 0,9H), 4,09-4,19 (м, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 4,55 (ш с, 2H), 6,67 (дт, J = 9,0, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 12,8, 2,9 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 9,2 Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  458,4.

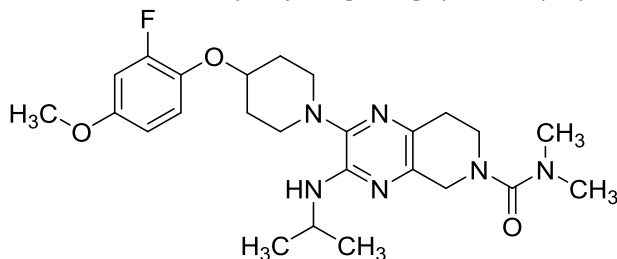
[00444] Приклад 45 1-(2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00445] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 29 використовуючи ТФК сіль 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-

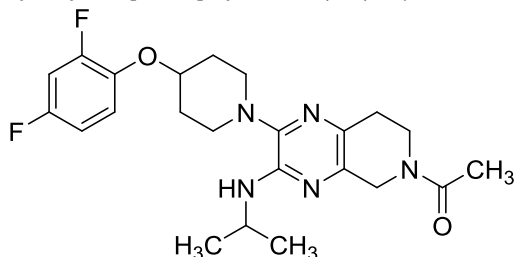
тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну. ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  458,40.

[00446] Приклад 46 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



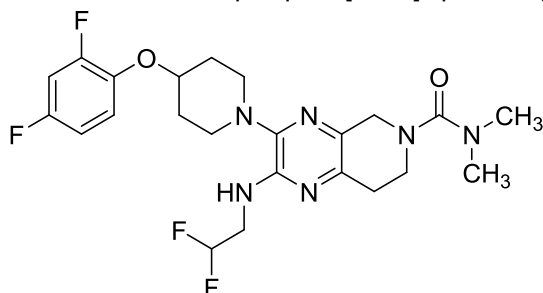
[00447] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (4,9 мг, 0,046 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (12,1 мг, 0,023 ммоль) та триетиламіну (10 мкл, 0,069 ммоль) в ДХМ (230 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (12,1 мг, 88%), у вигляді жовтої піни.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,27-1,32 (м, 6H), 1,89-1,99 (м, 2H), 2,06-2,15 (м, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,91 (с, 6H), 3,00-3,09 (м, 2H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,55 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,13 (квін,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,34-4,40 (м, 1H), 6,67 (ddd,  $J = 8,9, 3,0, 1,5$  Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J = 12,8, 2,9$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  487,4.

[00448] Приклад 47 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00449] Суміш 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропілпіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (100 мг, 0,250 ммоль), оцтового ангідриду (0,09 мл, 1,00 ммоль) та 10% Pd/C (9,0 мг) в суміші діоксану (2,5 мл) та ацетону (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г. Потім, додавали 4,0 еквіваленти оцтового ангідриду та перемішування продовжували протягом 2 днів. Після фільтрації, реакційний розчин гасили насиченим  $NaHCO_3$  та водний шар екстрагували етилацетатом (3 x 5 мл). Об'єднану органічну фазу сушили безводним  $Na_2SO_4$  та концентрували у вакуумі. Очистка за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи 30% - 100% градієнт EtOAc в гептані, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки (57 мг, 51%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,23 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3,3H), 1,24 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2,7H), 1,93 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 2,18 (с, 1,3H), 2,20 (с, 1,7H), 2,71 (т,  $J = 6,1$  Гц, 0,9H), 2,80 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1,1H), 2,95 (м, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,79 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,1H), 3,84 (т,  $J = 6,1$  Гц, 0,9H), 4,15 (м, 1H), 4,44 (тт,  $J = 7,5, 3,7$  Гц, 1H), 4,53 (с, 0,9H), 4,54 (с, 1,1H), 6,86 (м, 1H), 6,97 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 7,16 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  446,00.

[00450] Приклад 49 2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід

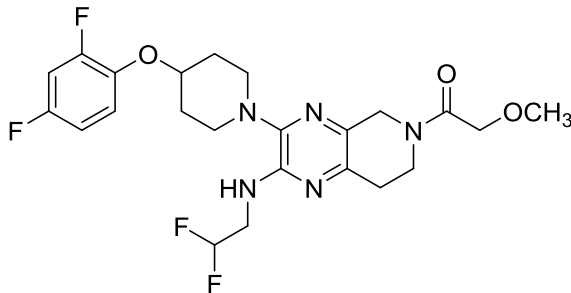


[00451] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (15 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (278 мкл) при кімнатній температурі обробляли хлоридом диметилкарбамінової кислоти (3,0 мг, 0,028

ммоль) та DIPEA (4,9 мкл, 0,028 ммоль) та одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (7 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400

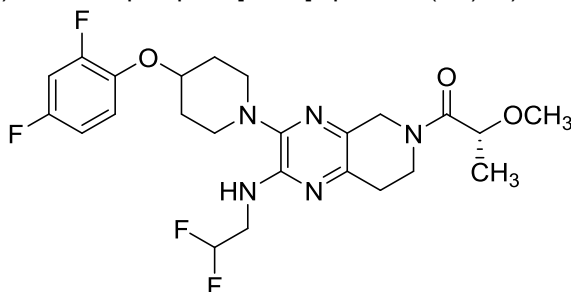
МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,81-2,86 (м, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,96-3,04 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,54 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,74-3,84 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,46 (тт, J = 7,7, 3,9 Гц, 1H), 5,90-6,22 (м, 1H), 6,88 (дддд, J = 9,1, 8,1, 3,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 497,4.

[00452] Приклад 50 1-(2-((2,2-дифлуороетил)аміно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетанон



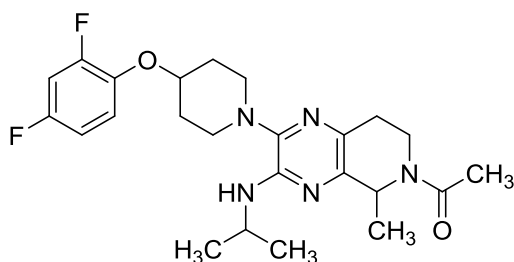
[00453] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (17 мг, 0,032 ммоль), DIPEA (12,2 мг, 0,095 ммоль) та 2-метоксиацетилхлориду (5,1 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (315 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (7 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,77 (т, J = 5,8 Гц, 0,9H), 2,84 (т, J = 5,8 Гц, 1,1H), 2,96-3,04 (м, 2H), 3,37 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 3,41 (с, 1,5H), 3,42 (с, 1,5H), 3,73-3,83 (м, 3H), 3,88 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 0,9H), 4,27 (с, 1,1H), 4,41-4,49 (м, 1H), 4,50 (с, 0,9H), 4,53 (с, 1,1H), 5,89-6,21 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 498,3.

[00454] Приклад 51 (R)-1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



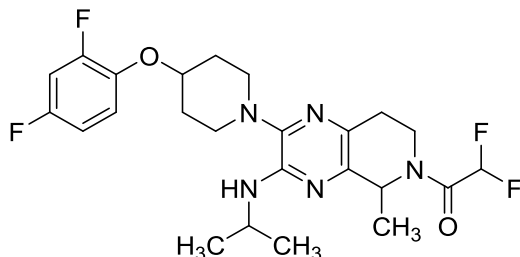
[00455] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (17 мг, 0,032 ммоль), DIPEA (12,2 мг, 0,095 ммоль) та НАТУ (13,2 мг, 0,035 ммоль) в ДМФ (158 мкл) перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі. До неї додавали (R)-2-метоксипропанову кислоту (3,6 мг, 0,035 ммоль) та одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 1,3 H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 1,7H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,78 (т, J = 6,2 Гц, 0,9H), 2,86 (м, 1,1H), 2,97-3,06 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,79 (тд, J = 14,5, 4,3 Гц, 2H), 3,85-3,97 (м, 2H), 4,36 (дк, J = 12,7, 6,5 Гц, 1H), 4,42-4,49 (м, 1H), 4,58 (м, 0,9H), 4,68 (м, 1,1H), 5,90-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,4, 8,5, 3,0 Гц, 1 H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,4.

[00456] Приклад 52 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



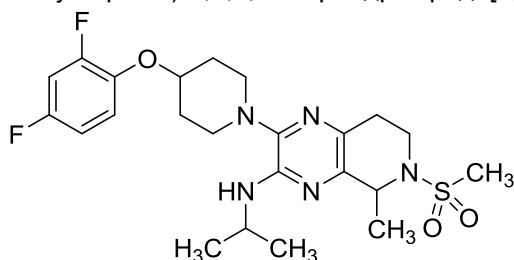
[00457] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтої піни по способу аналогічному Прикладу 29 використовуючи ТФК сіль 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,24-1,31 (м, 6H), 1,46 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 1,92-2,00 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,19-2,23 (м, 3H), 2,61-2,82 (м, 1,5H), 2,87-2,96 (м, 0,7H), 2,99-3,09 (м, 2,4H), 3,40 (тд, J = 7,7, 3,7 Гц, 2H), 3,49-3,57 (м, 0,6H), 4,06 (дд, J = 13,9, 5,6 Гц, 0,6H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,48 (тд, J = 7,2, 3,7 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 13,4, 5,6 Гц, 0,4H), 4,84 (ш с, 0,2H), 5,39 (к, J = 6,5 Гц, 0,6H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 460,90.

[00458] Приклад 53 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



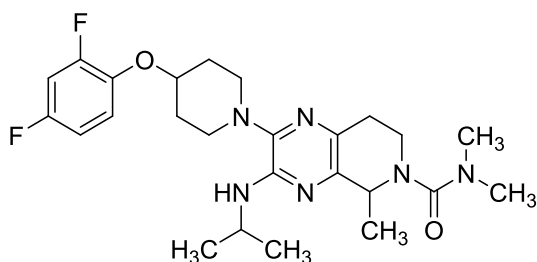
[00459] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), 2,2-дифлуорооцтового ангідриду (7,4 мг, 0,042 ммоль) та DIPEA (10,94 мг, 0,085 ммоль) в ДХМ (141 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,2 мг), у вигляді майже-білої плівки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,27 (дд, J = 7,6, 6,6 Гц, 6H), 1,51 (д, J = 6,8 Гц, 2,1H), 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 0,9H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 2,80-3,03 (м, 3H), 3,25 (тд, J = 12,9, 3,9 Гц, 0,3H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,52-3,61 (м, 0,7H), 4,11-4,21 (м, 1,7H), 4,46 (дт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 13,4, 5,6 Гц, 0,3H), 4,91-4,98 (м, 0,3H), 5,25 (к, J = 6,7 Гц, 0,7H), 6,44-6,69 (м, 1H), 6,84-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 496,90.

[00460] Приклад 54 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



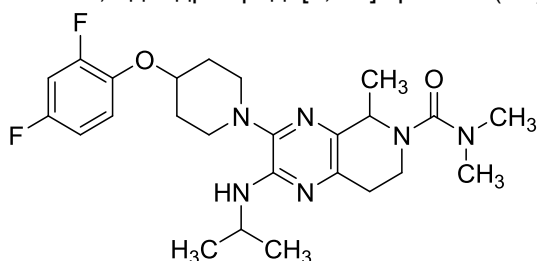
[00461] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 30 використовуючи ТФК сіль 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,26 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 6H), 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,88-2,00 (м, 2H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,64 (дд, J = 16,6, 2,9 Гц, 1H), 2,89-2,92 (м, 4H), 2,94-3,03 (м, 3H), 3,34-3,48 (м, 3H), 3,97 (дд, J = 14,2, 6,4 Гц, 1H), 4,15 (квін, J = 6,5 Гц, 1H), 4,46 (дт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 4,76 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,81-6,92 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,4, 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 496,95.

[00462] Приклад 55 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N,5-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



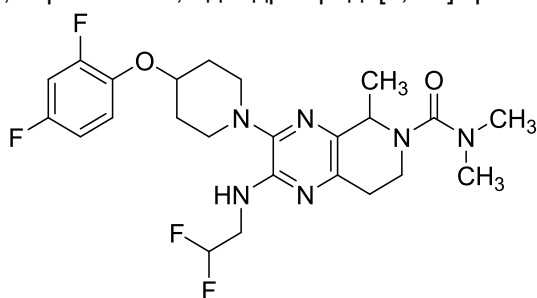
[00463] Розчин ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), хлориду диметилкарбамінової кислоти (6,1 мг, 0,056 ммоль) та DIPEA (10,9 мг, 0,085 ммоль) в ДХМ (282 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6,1 мг), у вигляді майже-білої плівки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,26 (дд,  $J = 9,3, 6,4$  Гц, 6H), 1,50 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,89-1,98 (м, 2H), 2,12 (дк,  $J = 13,2, 3,6$  Гц, 2H), 2,55-2,64 (м, 1H), 2,88 (с, 6H), 2,94-3,03 (м, 3H), 3,34-3,41 (м, 3H), 3,72-3,82 (м, 1H), 4,14 (квін,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 4,45 (дт,  $J = 7,4, 3,8$  Гц, 1H), 4,67 (к,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,83-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд,  $J = 11,4, 8,4, 3,2$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,3, 5,4$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  489,90.

[00464] Приклад 56 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N,5-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



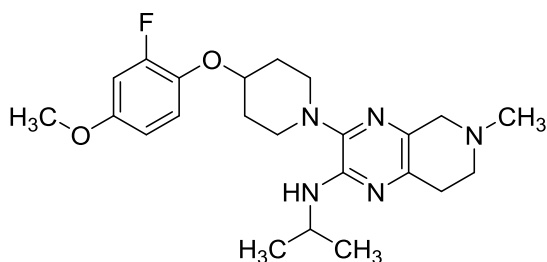
[00465] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтої плівки по способу аналогічному Прикладу 55 використовуючи ТФК сіль 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,34 (дд,  $J = 6,4, 5,4$  Гц, 6H), 1,51 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,91-2,03 (м, 2H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,70 (дд,  $J = 17,1, 2,9$  Гц, 1H), 2,89 (с, 6H), 3,03 (с, 1H), 3,09-3,19 (м, 2H), 3,33-3,39 (м, 1H), 3,43-3,53 (м, 2H), 3,79 (дд,  $J = 14,2, 5,8$  Гц, 1H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,46-4,57 (м, 1H), 4,62 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,84-6,93 (м, 1H), 6,99 (ддд,  $J = 11,2, 8,3, 2,9$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J = 9,3, 5,4$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  489,95.

[00466] Приклад 57 2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N,5-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



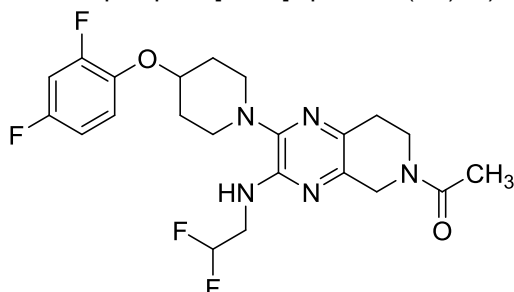
[00467] Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді майже-білої плівки по способу аналогічному Прикладу 55 використовуючи ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,47 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 2,12 (д,  $J = 3,4$  Гц, 2H), 2,64 (с, 1H), 2,88 (с, 6H), 2,97 (д,  $J = 11,7$  Гц, 3H), 3,34-3,45 (м, 3H), 3,71-3,83 (м, 3H), 4,41-4,49 (м, 1H), 4,67 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,13-7,21 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  511,90.

[00468] Приклад 58 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



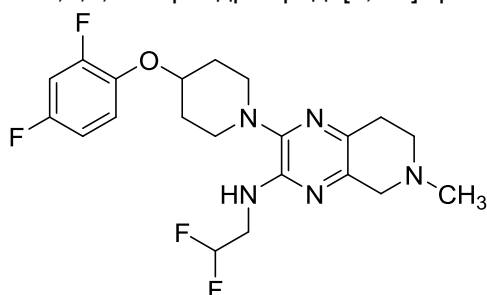
[00469] Триацетоксиборгидрид натрію (22,3 мг, 0,105 ммоль) додавали до суміші DIPEA (18 мкл, 0,105 ммоль), ТФК солі 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (27,9 мг, 0,053 ммоль) та формальдегіду (4 мкл, 0,053 ммоль) в MeOH (550 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (27,9 мг, 97%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,25 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,88-1,98 (м, 2H), 2,04-2,14 (м, 2H), 2,93-3,05 (м, 3H), 3,07 (ш с, 4H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,41-3,69 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,15-4,32 (м, 3H), 4,32-4,39 (м, 1H), 6,66 (ддд,  $J = 8,9, 3,0, 1,5$  Гц, 1H), 6,73 (дд,  $J = 12,8, 2,9$  Гц, 1H), 7,07 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  430,4.

[00470] Приклад 59 1-(3-((2,2-дифлуороетил)аміно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00471] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (114 мг, 0,211 ммоль) в ДХМ (2,11 мл) при 0 °С обробляли піридином (0,051 мл, 0,63 ммоль) та оцтовим ангідридом (0,040 мл, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при 0 °С. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в MeOH, фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 40% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (39,7 мг, 32,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,96 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,18 (с, 1,3H), 2,20 (с, 1,7H), 2,73 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,8H), 2,83 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,2H), 3,01 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 4,45 (дт,  $J = 7,0, 3,6$  Гц, 1H), 4,57 (приб д, 2H), 6,05 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,96 (ддд,  $J = 11,2, 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 7,15 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  468,4.

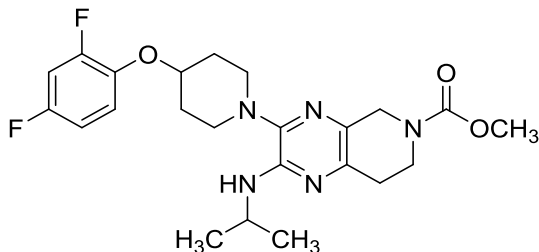
[00472] Приклад 60 N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



[00473] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (155 мг, 0,287 ммоль) в MeOH (2,87 мл) обробляли DIPEA (0,100 мл, 0,575 ммоль), формальдегідом (0,021 мл, 0,29 ммоль) та після перемішування протягом 5 хв триацетоксиборгидридом натрію (122 мг, 0,575 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ (Насос: Waters 2525 або 2545; MC: ZQ; Програмне забезпечення: MassLynx. Використовувана колонка Xbridge™ C18, 5 мкм, ВД 30 x 75 мм та елюювали 40% - 95% 20/80 (об/об) вода/ACN (10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , pH 9,5-10) та водою (10 ммоль  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , pH

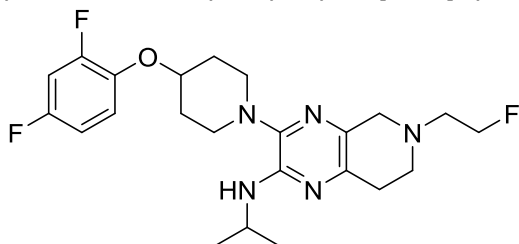
9,5-10)) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже-білої напівтвердої речовини (35,4 мг, 28,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,95 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,79 (м, 4H), 2,96 (ddd,  $J = 12,4, 8,8, 3,2$  Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,75 (тд,  $J = 14,6, 4,4$  Гц, 2H), 4,43 (тт,  $J = 7,7, 3,5$  Гц, 1H), 6,03 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,97 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 7,16 (тд,  $J = 9,3, 5,4$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  440,4.

[00474] Приклад 61 метил 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксилат



[00475] До розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (50 мг, 0,080 ммоль) та триетиламіну (0,026 мл, 0,185 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) додавали метилкарбонохлоридат (9,3 мкл, 0,121 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г, нагрівали до 23 °С та концентрували шляхом упарювання на ротаторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал відновлювали в ДМСО, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 30% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (11,0 мг, 23,8%), у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,18 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,82-1,94 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 2H), 2,65 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 2,83-2,93 (м, 2H), 3,21-3,33 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,64-3,68 (м, 2H), 4,06-4,17 (м, 1H), 4,34 (ш с, 2H), 4,51 (тт,  $J = 8,1, 3,9$  Гц, 1H), 5,51-5,65 (м, 1H), 6,99-7,05 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  462,4.

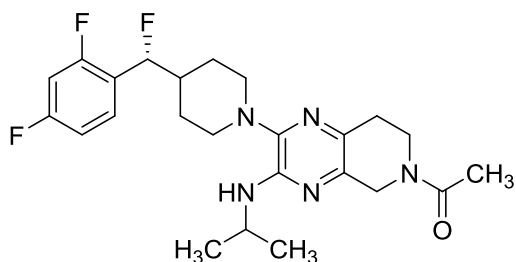
[00476] Приклад 62 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6-(2-флуороетил)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00477] До суспензії ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (50 мг, 0,080 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (44,4 мг, 0,322 ммоль) в ацетоні (2,0 мл) додавали 1-бром-2-флуороетан (5,4 мкл, 0,072 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 1 г і потім при 50 °С протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, додавали додаткову порцію 1-бром-2-флуороетану (2,7 мкл, 0,036 ммоль) та реакційну суміш нагрівали ще 1,5 г при 50 °С, охолоджували до 23 °С та концентрували шляхом упарювання на ротаторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал відновлювали в ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 30% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (10,7 мг, 23,6%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,19 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,83-1,92 (м, 2H), 2,02-2,13 (м, 2H), 2,79-2,96 (м, 3H), 2,96-3,11 (м, 0,9H), 3,24-3,36 (м, 2H), 3,38-3,55 (м, 1,1 H) 3,65 (ш с, 1,1H), 3,71 (м, 0,9H), 3,73-3,84 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 4,28 (ш с, 0,9H), 4,30 (ш с, 1,1H), 4,54 (ddd,  $J = 11,7, 7,8, 3,9$  Гц, 1H), 4,87 (т,  $J = 4,4$  Гц, 0,9H), 4,88-4,95 (м, 1H), 4,97 (т,  $J = 4,4$  Гц, 1,1H), 5,86 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  450,5.

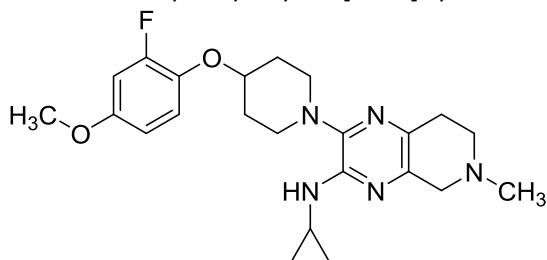
[00478] Приклад 63 (R)-1-(2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он





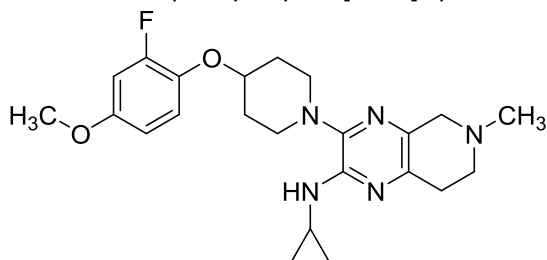
[00479] Оцтовий ангідрид (14,1 мкл, 0,149 ммоль) та мурашину кислоту (38,1 мкл, 0,994 ммоль) об'єднували в ТГФ (99 мкл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Цей розчин охолоджували до 0 °С та додавали до перемішаного розчину (R)-2-(4-((2,4-  
 5 дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-  
 б]піразин-3-аміну (41,7 мг, 0,099 ммоль) в ТГФ (895 мкл) при 0 °С. Через 10 хв, СВЕРХ-МС не  
 показала перетворення в формільований продукт, але в ацетильований продукт. Реакційну  
 суміш обробляли MeOH, концентрували при пониженому тиску, переносили в MeOH,  
 10 фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, з одержанням вказаної в заголовку  
 сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (17,5 мг, 30,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (500  
 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,28 (м, 6H), 1,45 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 1,65 (м, 2H), 2,01  
 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 2,18 (с, 1,1H), 2,20 (с, 1,9H), 2,76 (м, 4H), 3,49 (м, 2H), 3,81 (т, J = 6,1 Гц,  
 1,3H), 3,85 (т, J = 5,9 Гц, 0,7H), 4,13 (м, 1H), 4,57 (с, 0,7H), 4,61 (с, 1,3H), 5,52 (м, 1H), 7,02 (м,  
 2H), 7,50 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 462,4.

[00480] Приклад 65 N-циклопропіл-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-  
 метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-б]піразин-3-амін



[00481] Суміш циклопропанаміну (13,6 мг, 0,237 ммоль), ТФК солі 3-хлоро-2-(4-(2-флуоро-4-  
 метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-б]піразину (30,9 мг, 0,059  
 20 ммоль), трет-бутоксиду натрію (11,4 мг, 0,119 ммоль), BINAP (5,5 мг, 8,90 мкмоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>  
 (2,7 мг, 2,97 мкмоль) в толуолі (200 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш  
 безпосередньо очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку  
 сполуки, як ТФК солі (12,9 мг, 40,2%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д.  
 0,53-0,58 (м, 2H), 0,75-0,81 (м, 2H), 1,86-1,96 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 2H), 2,64-2,70 (м, 1H), 2,94-  
 25 3,02 (м, 1H), 3,08-3,12 (м, 3H), 3,17-3,27 (м, 3H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,59-3,68 (м, 2H), 3,75 (с, 3H),  
 4,25-4,41 (м, 3H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,70-6,76 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 428,4.

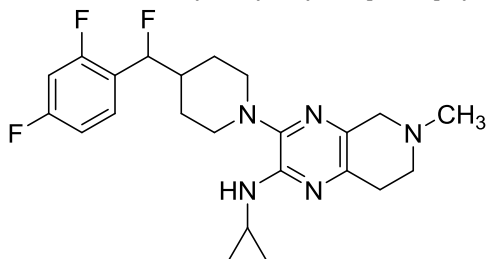
[00482] Приклад 66 N-циклопропіл-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-  
 метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-б]піразин-2-амін



[00483] Суміш 4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидину гідрохлориду (15,8 мг, 0,060  
 ммоль), 3-хлоро-N-циклопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-б]піразин-2-аміну (12 мг,  
 0,050 ммоль), трет-бутоксиду натрію (14,5 мг, 0,151 ммоль), BINAP (4,7 мг, 7,54 мкмоль) та  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,3 мг, 2,51 мкмоль) в толуолі (250 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш  
 очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК  
 30 солі (14,4 мг, 52,9%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,56-0,62 (м,  
 2H), 0,79-0,87 (м, 2H), 1,85-1,96 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,66-2,75 (м, 1H), 2,94-3,02 (м, 2H),  
 35 3,08-3,12 (м, 3H), 3,13-3,27 (м, 2H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,19-4,42 (м,

3H), 6,63-6,69 (м, 1H) 6,73 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 428,4.

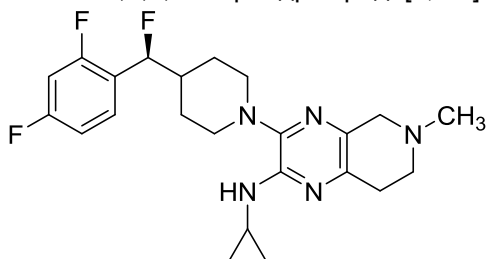
[00484] Приклад 67 N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



5 [00485] Суміш 4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (16,0 мг, 0,060 ммоль), 3-хлоро-N-циклопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (12 мг, 0,050 ммоль), трет-бутоксиду натрію (14,5 мг, 0,151 ммоль), BINAP (4,7 мг, 7,54 мкмоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,3 мг, 2,51 мкмоль) в толуолі (250 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК

10 солі (11,1 мг, 40,5%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,57 (дт, J = 3,5, 1,4 Гц, 2H), 0,78-0,85 (м, 2H), 1,36-1,45 (м, 1H), 1,52-1,73 (м, 2H), 1,93-2,15 (м, 2H), 2,60-2,87 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,09 - 3,15 (м, 2H), 3,38-3,74 (м, 4H), 4,26 (ш с, 2H), 5,51 (дд, J = 46,2, 7,3 Гц, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,4.

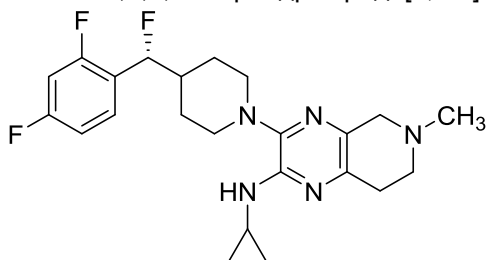
[00486] Приклад 68 (S)-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00487] Суміш (S)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (14,7 мг, 0,055 ммоль), 3-хлоро-N-циклопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (11 мг, 0,046 ммоль), трет-бутоксиду натрію (13,3 мг, 0,138 ммоль), BINAP (4,3 мг, 6,91 мкмоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,1 мг, 2,30 мкмоль) в толуолі (230 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК

20 солі (11,1 мг, 44,2%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,56-0,63 (м, 2H), 0,84 (м, J = 6,8 Гц, 2H), 1,40 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,52-1,74 (м, 2H), 1,92-2,14 (м, 2H), 2,61-2,75 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,09-3,16 (м, 2H), 3,40-3,55 (м, 2H), 3,55-3,80 (м, 2H), 4,31 (ш с, 2H), 5,50 (дд, J = 46,0, 7,6 Гц, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,4.

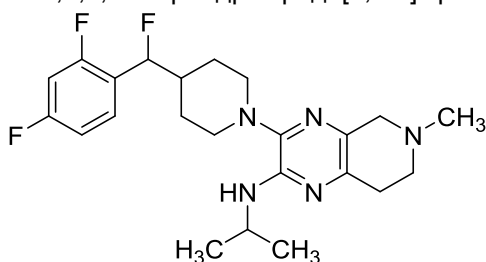
[00488] Приклад 69 (R)-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00489] Суміш (R)-4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидину гідрохлориду (14,7 мг, 0,055 ммоль), 3-хлоро-N-циклопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (11 мг, 0,046 ммоль), трет-бутоксиду натрію (13,3 мг, 0,138 ммоль), BINAP (4,3 мг, 6,91 мкмоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,1 мг, 2,30 мкмоль) в толуолі (230 мкл) нагрівали при 90 °С протягом 14 г. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК

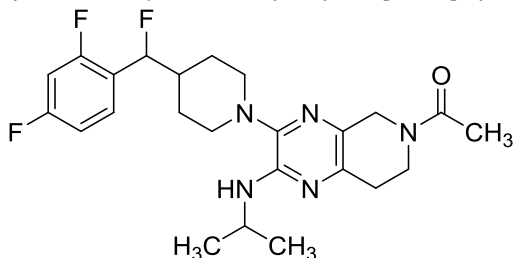
30 солі (10,5 мг, 41,8%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,55-0,62 (м, 2H), 0,79-0,87 (м, 2H), 1,40 (ш д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,52-1,73 (м, 2H), 1,93-2,14 (м, 2H), 2,61-2,74 (м, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,10-3,15 (м, 2H), 3,40-3,54 (м, 2H), 3,55-3,81 (м, 2H), 4,26 (ш с, 2H), 5,50 (дд, J = 46,2, 7,8 Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,45-7,53 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 432,3.

[00490] Приклад 70 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



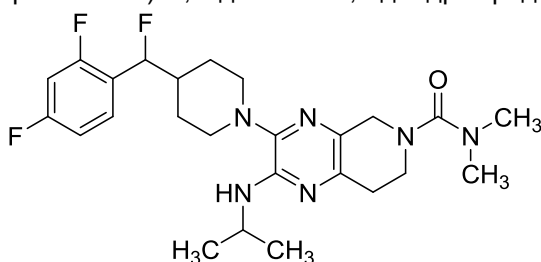
[00491] Триацетоксиборгідрид натрію (15,3 мг, 0,072 ммоль) додавали до суміші DIPEA (9,4 мг, 0,072 ммоль), ТФК солі 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (19,3 мг, 0,036 ммоль) та формальдегіду (3 мкл, 0,036 ммоль) в MeOH (360 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (19,3 мг, 97%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,24 (дд,  $J = 6,4, 2,2$  Гц, 6H), 1,40-1,48 (м, 1H), 1,53-1,74 (м, 2H), 1,96-2,14 (м, 2H), 2,60-2,73 (м, 2H), 2,93-3,06 (ш м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,39-3,54 (м, 3H), 3,69-3,81 (м, 1H), 4,18 (дт,  $J = 13,1, 6,4$  Гц, 2H), 4,16-4,36 (ш м, 1H), 5,52 (дд,  $J = 46,2, 7,6$  Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  434,4.

[00492] Приклад 71 1-(3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00493] Оцтовий ангідрид (7 мкл, 0,075 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (20,1 мг, 0,038 ммоль) та піридину (9 мкл, 0,113 ммоль) в ДХМ (380 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (20,1 мг, 93%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,29 (дд,  $J = 6,4, 1,9$  Гц, 6H), 1,46 (ш с, 1H), 1,56-1,77 (м, 2H), 2,00 (д,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 2,04-2,15 (м, 1H), 2,18 (с, 1,3H), 2,20 (с, 1,7H), 2,76 (кд,  $J = 12,8, 2,4$  Гц, 3H), 2,87 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 3,40-3,56 (м, 2H), 3,78-3,83 (м, 1,1H), 3,83-3,89 (м, 0,9H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 5,53 (дд,  $J = 46,7, 7,6$  Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  462,4.

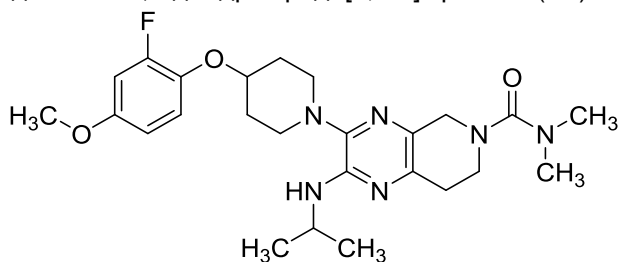
[00494] Приклад 72 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



[00495] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (8,4 мг, 0,078 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (20,8 мг, 0,039 ммоль) та триетиламіну (16 мкл, 0,117 ммоль) в ДХМ (390 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (20,8 мг, 88%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,31 (дд,  $J = 6,6, 1,8$  Гц, 6H), 1,40-1,48 (м, 1H), 1,58-1,78 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 1H), 2,03-2,18 (м, 1H), 2,71-2,88 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,54 (т,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 4,07-4,16 (м, 1H), 4,22-4,27 (м, 2H), 5,53 (дд,  $J = 46,5, 7,3$  Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  491,4.

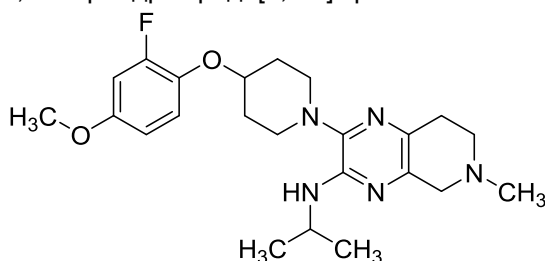
[00496] Приклад 73 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-

## N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



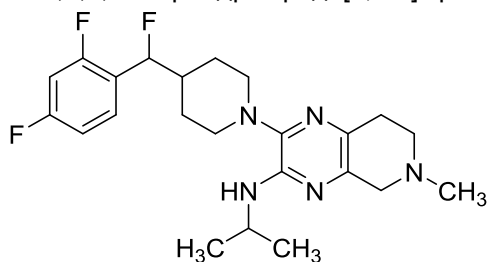
[00497] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (10,5 мг, 0,097 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (25,8 мг, 0,049 ммоль) та триетиламіну (20,5 мкл, 0,146 ммоль) в ДХМ (500 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (25,8 мг, 88%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,33 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,89-2,00 (м, 2H), 2,06-2,16 (м, 2H), 2,85-2,89 (м, 2H), 2,90 (с, 6H), 3,04-3,13 (м, 2H), 3,41-3,50 (м, 2H), 3,55 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,35-4,42 (м, 1H), 6,67 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J = 12,9, 3,0 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 9,2 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H] $^+$  487,4.

[00498] Приклад 74 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



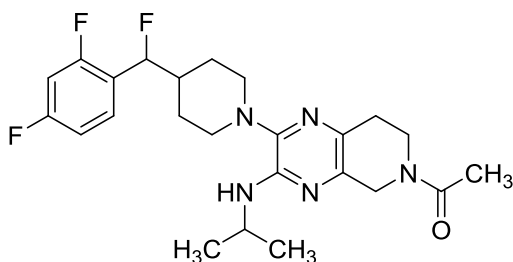
[00499] Триацетоксигідроборат натрію (9,7 мг, 0,046 ммоль) додавали до розчину DIPEA (8 мкл, 0,046 ммоль), ТФК солі 2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (12,1 мг, 0,023 ммоль) та формальдегіду (1,9 мкл, 0,023 ммоль) в MeOH (229 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (12,1 мг, 97%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,24 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,88-1,99 (м, 2H), 2,04-2,14 (м, 2H), 2,93-3,04 (м, 3H), 3,08 (ш с, 4H), 3,35-3,53 (м, 3H), 3,76 (ш с, 4H), 4,10-4,19 (м, 1H), 4,20-4,40 (м, 3H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,74 (дд, J = 12,8, 2,1 Гц, 1H), 7,07 (т, J = 9,2 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H] $^+$  430,4.

[00500] Приклад 75 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



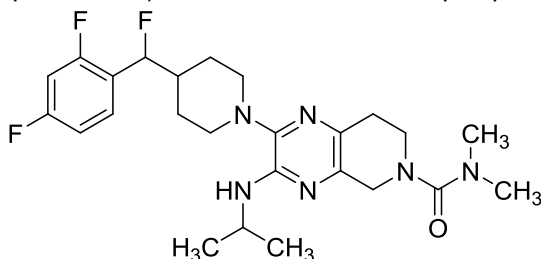
[00501] Триацетоксигідроборат натрію (11,0 мг, 0,052 ммоль) додавали до розчину DIPEA (9 мкл, 0,052 ммоль), ТФК солі 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (13,9 мг, 0,026 ммоль) та формальдегіду (2 мкл, 0,026 ммоль) в MeOH (260 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (13,9 мг, 97%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,23 (дд, J = 6,4, 2,4 Гц, 6H), 1,41-1,49 (м, 1H), 1,52-1,74 (м, 2H), 1,97-2,15 (м, 2H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,89-3,04 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,40-3,56 (м, 3H), 3,75 (ш с, 1H), 4,13 (квін, J = 6,5 Гц, 1H), 4,18-4,38 (м, 2H), 5,53 (дд, J = 46,2, 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H] $^+$  434,4.

[00502] Приклад 76 1-(2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



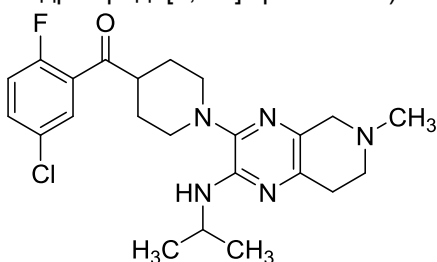
[00503] Оцтовий ангідрид (5 мкл, 0,054 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (14,3 мг, 0,027 ммоль) та піридину (6,5 мкл, 0,080 ммоль) в ДХМ (270 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (14,3 мг, 93%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,23-1,31 (м, 6H), 1,45 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,53-1,76 (м, 2H), 1,96-2,15 (м, 2H), 2,18 (с, 1,2H), 2,21 (с, 1,8H), 2,67-2,84 (м, 4H), 3,38-3,55 (м, 2H), 3,78-3,83 (м, 1,2H), 3,83-3,87 (м, 0,8H), 4,13 (дк, J = 12,6, 6,3 Гц, 1H), 4,56 (с, 0,8H), 4,59 (с, 1,2H), 5,53 (дд, J = 46,2, 7,6 Гц, 1H), 6,97-7,09 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  462,4.

[00504] Приклад 77 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



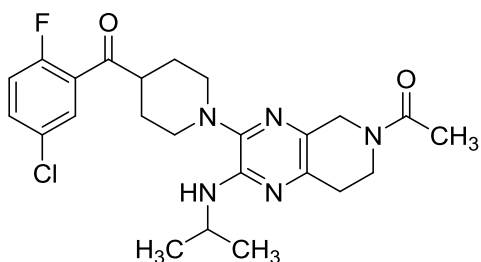
[00505] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (5,8 мг, 0,054 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (14,3 мг, 0,027 ммоль) та триетиламіну (11 мкл, 0,080 ммоль) в ДХМ (270 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (14,3 мг, 88%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,29 (дд, J = 6,4, 1,9 Гц, 6H), 1,40-1,49 (м, 1H), 1,55-1,77 (м, 2H), 2,01 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 2,70-2,84 (м, 4H), 2,87-2,94 (м, 6H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,53-3,57 (м, 2H), 4,11 (квін, J = 6,4 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 5,53 (дд, J = 46,2, 7,3 Гц, 1H), 6,97-7,09 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  491,4.

[00506] Приклад 78 (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанон



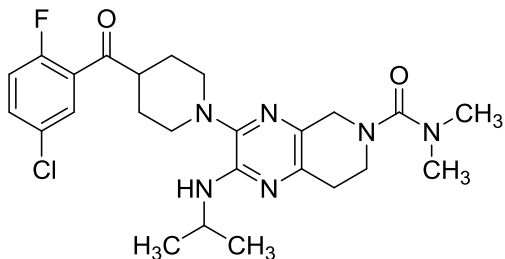
[00507] Триацетоксигідроборат натрію (6,9 мг, 0,033 ммоль) додавали до розчину DIPEA (6 мкл, 0,033 ммоль), ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанону (8,9 мг, 0,016 ммоль) та формальдегіду (1,5 мкл, 0,016 ммоль) в MeOH (160 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (2,2 мг, 24,1%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 2H), 2,85 (т, J = 11,5 Гц, 2H), 3,00 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,44-3,53 (м, 4H), 3,71-3,82 (м, 1H), 4,14-4,23 (м, 2H), 4,28-4,37 (м, 1H), 7,28 (дд, J = 10,6, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J = 8,8, 4,1, 2,8 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 6,1, 2,8 Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  446,3.

[00508] Приклад 79 1-(3-(4-(5-хлоро-2-флуоробензоіл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



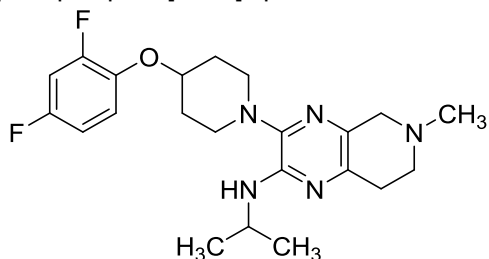
[00509] Оцтовий ангідрид (3 мкл, 0,034 ммоль) додавали до розчину ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанону (9,2 мг, 0,017 ммоль) та піридину (4 мкл, 0,051 ммоль) в ДХМ (170 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4,0 мг, 40,4 %), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,30-1,34 (м, 6H), 1,88-2,04 (м, 4H), 2,19 (с, 1,4H), 2,21 (с, 1,6H), 2,77-2,83 (м, 0,9H), 2,87-2,92 (м, 1,1H), 2,93-3,02 (м, 2H), 3,34-3,43 (м, 1H), 3,50-3,59 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 1,1H), 3,85-3,90 (м, 0,9H), 4,08-4,17 (м, 1H), 4,54 (ш с, 2H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,76 (дд,  $J = 6,1, 2,8$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  474,3.

[00510] Приклад 80 3-(4-(5-хлоро-2-флуоробензоїл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-карбоксамід



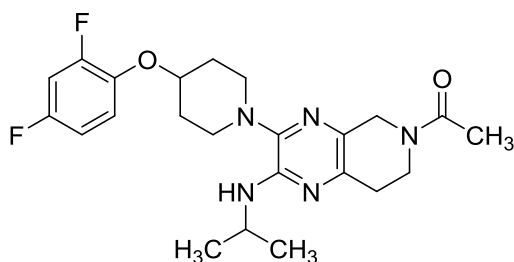
[00511] Хлорид диметилкарбаїнової кислоти (3,8 мг, 0,036 ммоль) додавали до розчину ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанону (9,7 мг, 0,018 ммоль) та триетиламіну (7 мкл, 0,053 ммоль) в ДХМ (180 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3,6 мг, 32,8%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,31-1,34 (м, 6H), 1,89-2,06 (м, 4H), 2,85-2,89 (м, 2H), 2,90-2,92 (м, 6H), 2,93-3,02 (м, 2H), 3,35-3,41 (м, 1H), 3,50-3,58 (м, 4H), 4,08-4,16 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 7,29 (дд,  $J = 10,6, 8,8$  Гц, 1H), 7,61 (ддд,  $J = 8,8, 4,0, 2,8$  Гц, 1H), 7,76 (дд,  $J = 6,1, 2,8$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  504,4.

[00512] Приклад 81 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-амін



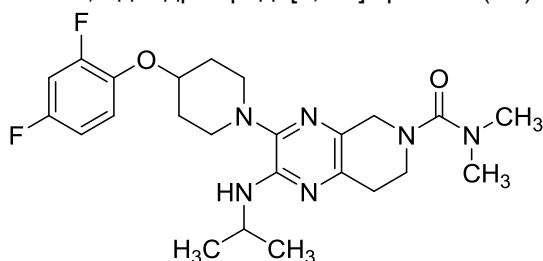
[00513] Триацетоксигідроборат натрію (12,3 мг, 0,058 ммоль) додавали до розчину DIPEA (10 мкл, 0,058 ммоль), ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (15,0 мг, 0,029 ммоль) та формальдегіду (2 мкл, 0,029 ммоль) в MeOH (290 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (12,3 мг, 80%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,25 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,07-2,16 (м, 2H), 2,96-3,05 (м, 3H), 3,08 (ш с, 4H), 3,33-3,42 (м, 2H), 3,43-3,85 (м, 2H), 4,14-4,38 (м, 3H), 4,44-4,51 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  418,3.

[00514] Приклад 82 1-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



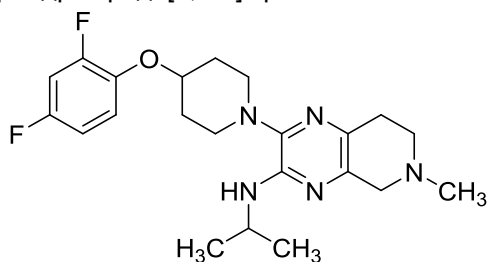
[00515] Оцтовий ангідрид (5 мкл, 0,058 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (15,1 мг, 0,029 ммоль) та піридину (7 мкл, 0,088 ммоль) в ДХМ (290 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (12,7 мг, 78%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,33 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,91-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,19 (с, 1,4H), 2,21 (с, 1,6H), 2,77-2,83 (м, 0,9H), 2,88-2,94 (м, 1,1H), 3,12 (тд, J = 8,5, 4,0 Гц, 2H), 3,43-3,51 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 1,1H), 3,86-3,91 (м, 0,9H), 4,10-4,18 (м, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 4,55 (ш с, 2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,4.

[00516] Приклад 83 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



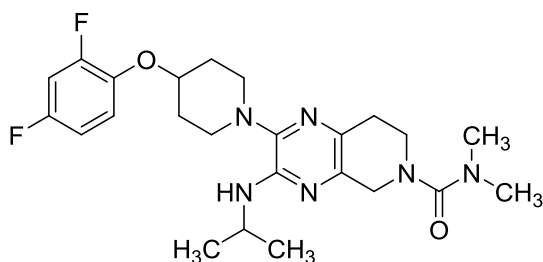
[00517] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (6,4 мг, 0,059 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (15,3 мг, 0,030 ммоль) та триетиламіну (12 мкл, 0,089 ммоль) в ДХМ (300 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (11,1 мг, 63,8%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,31 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,86 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 3,03-3,11 (м, 2H), 3,39-3,47 (м, 2H), 3,55 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,14 (квін, J = 6,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,49 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,4.

[00518] Приклад 84 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



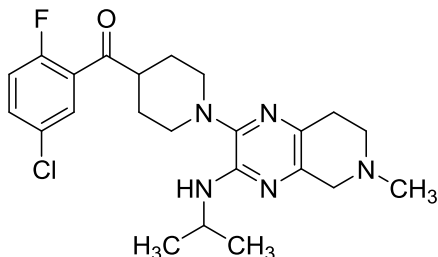
[00519] Триацетоксигідроборат натрію (9,9 мг, 0,047 ммоль) додавали до розчину DIPEA (8 мкл, 0,047 ммоль), ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (12,1 мг, 0,023 ммоль) та формальдегіду (2 мкл, 0,023 ммоль) в MeOH (230 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,9 мг, 71,6%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,24 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,08-2,17 (м, 2H), 2,95-3,06 (м, 3H), 3,12 (ш с, 4H), 3,35-3,53 (м, 3H), 3,76 (ш с, 1H), 4,15 (дт, J = 13,1, 6,5, 6,5 Гц, 1H), 4,19-4,38 (м, 2H), 4,48 (тт, J = 7,3, 3,7 Гц, 1H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 418,3.

[00520] Приклад 85 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



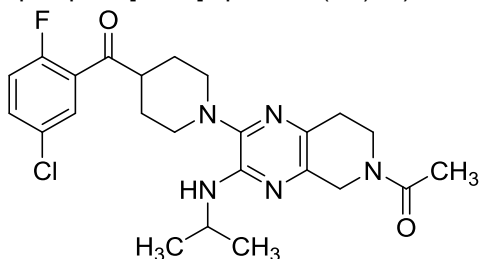
[00521] Хлорид диметилкарбамінової кислоти (5,2 мг, 0,049 ммоль) додавали до розчину ТФК солі 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (12,6 мг, 0,024 ммоль) та триетиламіну (10 мкл, 0,073 ммоль) в ДХМ (240 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8,0 мг, 55,8%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,28 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,08-2,17 (м, 2H), 2,77-2,84 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 2,99-3,08 (м, 2H), 3,35-3,44 (м, 2H), 3,55 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,44-4,51 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 475,4.

[00522] Приклад 86 (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанон



[00523] Триацетоксигідроборат натрію (6,5 мг, 0,031 ммоль) додавали до розчину DIPEA (5 мкл, 0,031 ммоль), ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанону (8,4 мг, 0,015 ммоль) та формальдегіду (1,5 мкл, 0,015 ммоль) в MeOH (150 мкл) при кімнатній температурі. Через 30 хв, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4,7 мг, 54,6%), у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,82-1,93 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,81-3,05 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 3,35-3,54 (м, 4H), 3,72-3,83 (м, 1H), 4,10-4,18 (м, 1H), 4,19-4,40 (м, 2H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,61 (ддд, J = 8,8, 4,3, 2,8 Гц, 1H), 7,75 (дд, J = 6,1, 2,8 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 446,3.

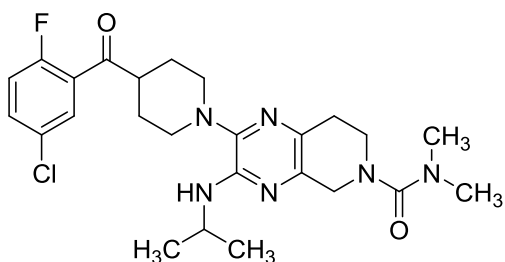
[00524] Приклад 87 1-(2-(4-(5-хлоро-2-флуоробензоїл)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00525] Оцтовий ангідрид (3 мкл, 0,029 ммоль) додавали до розчину ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанону (8,0 мг, 0,015 ммоль) та піридину (4 мкл, 0,044 ммоль) в ДХМ (150 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3,6 мг, 42%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,26-1,32 (м, 6H), 1,84-1,96 (м, 2H), 1,97-2,06 (м, 2H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,70-2,76 (м, 0,7H), 2,80-2,86 (м, 1,3H), 2,87-3,00 (м, 2H), 3,34-3,41 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 2H), 3,79-3,84 (м, 1,3H), 3,84-3,89 (м, 0,7H), 4,07-4,18 (м, 1H), 4,57 (с, 1,1H), 4,62 (с, 0,9H), 7,28 (дд, J = 10,4, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J = 8,9, 4,2, 2,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 6,1, 2,8 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,3.

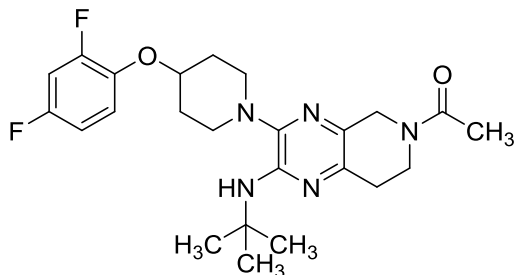
[00526] Приклад 88 2-(4-(5-хлоро-2-флуоробензоїл)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід





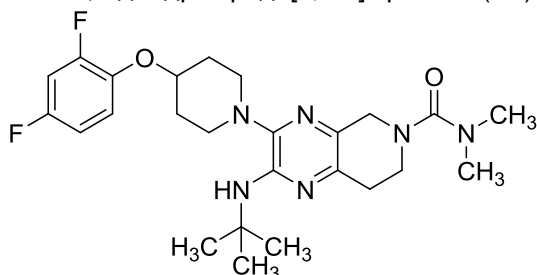
[00527] Хлорид диметилкарбаїнової кислоти (3,2 мг, 0,029 ммоль) додавали до розчину ТФК солі (5-хлоро-2-флуорофеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанону (8,0 мг, 0,015 ммоль) та триетиламіну (6 мкл, 0,044 ммоль) в ДХМ (150 мкл) при кімнатній температурі. Через 1 г, суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3,9 мг, 43,1%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,31 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 1,85-2,05 (м, 4H), 2,77-2,84 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 2,93-3,01 (м, 2H), 3,36-3,41 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 4H), 4,07-4,15 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 7,28 (дд,  $J = 10,4, 8,8$  Гц, 1H), 7,61 (ддд,  $J = 8,8, 4,3, 2,8$  Гц, 1H), 7,76 (дд,  $J = 6,1, 2,8$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  504,4.

[00528] Приклад 89 1-(2-(трет-бутиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00529] Розчин ТФК солі N-(трет-бутил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (16 мг, 0,030 ммоль), оцтового ангідриду (5,7 мкл, 0,060 ммоль) та DIPEA (15,8 мкл, 0,090 ммоль) в ДХМ (151 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (15 мг), у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,48 (с, 9H), 1,87-1,98 (м, 2H), 2,07-2,17 (м, 2H), 2,19 (с, 1,3H), 2,21 (с, 1,7H), 2,74 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,9H), 2,84 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,1H), 2,97 (ддд,  $J = 12,4, 8,6, 3,3$  Гц, 2H), 3,33-3,37 (м, 2H), 3,80 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,1H), 3,85 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,9H), 4,43-4,51 (м, 1H), 4,53 (д,  $J = 1,3$  Гц, 2H), 6,88 (ддддд,  $J = 9,1, 8,1, 2,9, 1,9, 0,8$  Гц, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 7,18 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  460,4.

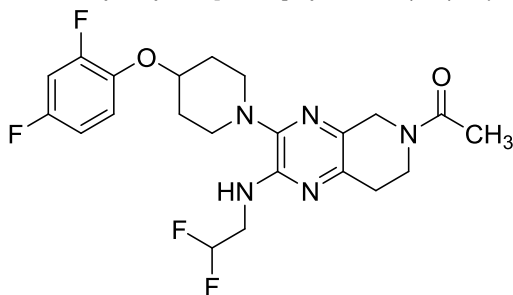
[00530] Приклад 90 2-(трет-бутиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-карбоксамід



[00531] Розчин ТФК солі N-(трет-бутил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (16 мг, 0,030 ммоль), хлориду диметилкарбаїнової кислоти (3,2 мг, 0,030 ммоль) та DIPEA (5,3 мкл, 0,030 ммоль) в ДХМ (151 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (10 мг), у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,48 (с, 9H), 1,87-1,97 (м, 2H), 2,07-2,17 (м, 2H), 2,82 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,95 (ддд,  $J = 12,2, 8,5, 3,3$  Гц, 2H), 3,29-3,35 (м, 2H), 3,53 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,46 (тт,  $J = 7,5, 3,8$  Гц, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд,

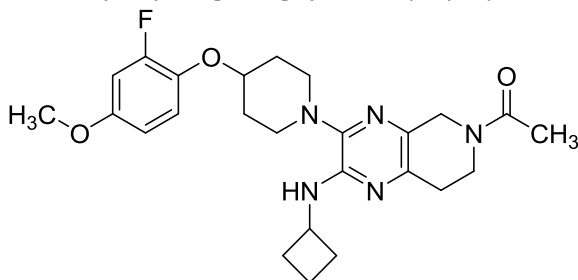
$J = 11,4, 8,6, 3,0$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J = 9,3, 5,4$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  489,4.

[00532] Приклад 91 1-(2-((2,2-дифлуороетил)аміно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



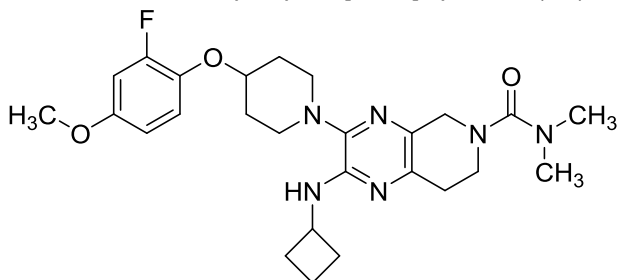
5 [00533] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), оцтового ангідриду (5,2 мкл, 0,056 ммоль) та DIPEA (14,6 мкл, 0,083 ммоль) в ДХМ (139 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (13 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,91-2,03 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,19 (с, 1,3H), 2,21 (с, 1,7H), 2,75 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,9H), 2,85 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,81 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,2H), 3,86 (т,  $J = 6,1$  Гц, 0,8H), 4,46 (тк,  $J = 7,9, 3,9$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (dddd,  $J = 11,4, 8,5, 3,0, 1,0$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  468,3.

15 [00534] Приклад 92 1-(2-(циклобутиламіно)-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



20 [00535] Суміш ТФК солі N-циклобутил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль), оцтового ангідриду (3,8 мг, 0,037 ммоль) та піридину (4,4 мг, 0,055 ммоль) в ДХМ (190 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6,4 мг, 59%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,76-1,86 (м, 2H), 1,89-2,00 (м, 2H), 2,01-2,15 (м, 4H), 2,19 (с, 1,4H), 2,20 (с, 1,6H), 2,38-2,48 (м, 2H), 2,73-2,79 (м, 0,9H), 2,81-2,88 (м, 1,1H), 2,99-3,08 (м, 2H), 3,38-3,47 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,78-3,83 (м, 1,1H), 3,83-3,88 (м, 0,9H), 4,32-4,48 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,64-6,70 (м, 1H), 6,74 (дд,  $J = 12,8, 2,9$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  470,4.

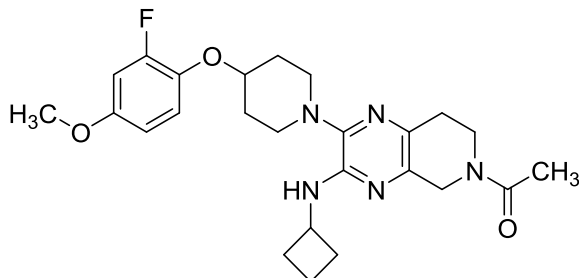
30 [00536] Приклад 93 2-(циклобутиламіно)-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-карбоксамід



35 [00537] Суміш ТФК солі N-циклобутил-3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (10,6 мг, 0,020 ммоль), хлориду диметилкарбаїмінової кислоти (4,2 мг, 0,039 ммоль) та триетиламіну (5,9 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (200 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш очищали за

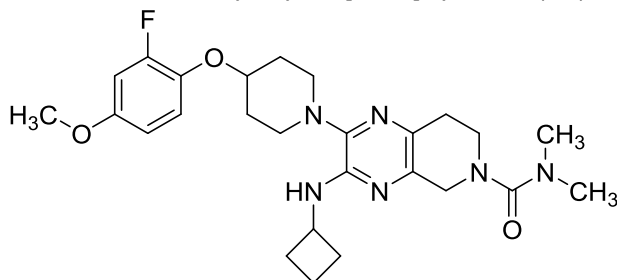
допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (7,1 мг, 59,2%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,77-1,87 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 4H), 2,39-2,49 (м, 2H), 2,81-2,87 (м, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,98-3,08 (м, 2H), 3,38-3,47 (м, 2H), 3,54 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,33-4,47 (м, 2H), 6,67 (дд,  $J = 9,1$ , 1,5 Гц, 1H), 6,74 (дд,  $J = 12,8$ , 2,9 Гц, 1H), 7,08 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  499,4.

[00538] Приклад 94 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-6(5H)-іл)етанон



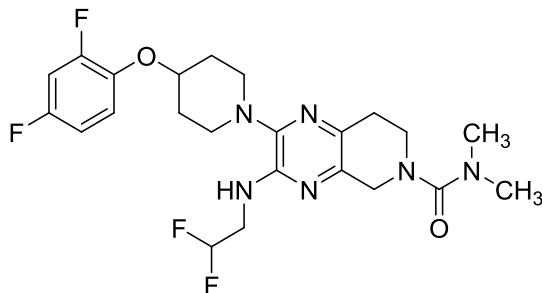
[00539] Суміш ТФК солі N-циклобутил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-3-аміну (10,1 мг, 0,019 ммоль), оцтового ангідриду (3,8 мг, 0,037 ммоль) та піридину (4 мг, 0,056 ммоль) в ДХМ (190 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (9,7 мг, 89%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,78-1,87 (м, 2H), 1,91-2,01 (м, 2H), 2,03-2,16 (м, 4H), 2,19 (с, 1,2H), 2,21 (с, 1,8H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,70-2,76 (м, 0,8H), 2,80-2,87 (м, 1,2H), 3,00-3,11 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,79-3,83 (м, 1,2H), 3,84-3,88 (м, 0,8H), 4,34-4,48 (м, 2H), 4,57 (с, 0,8H), 4,61 (с, 1,2H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,74 (дд,  $J = 12,8$ , 2,9 Гц, 1H), 7,08 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  470,4.

[00540] Приклад 95 3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-6(5H)-карбоксамід



[00541] Суміш ТФК солі N-циклобутил-2-(4-(2-флуоро-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-3-аміну (9,1 мг, 0,017 ммоль), хлориду диметилкарбамінової кислоти (3,6 мг, 0,034 ммоль) та триетиламіну (5,1 мг, 0,050 ммоль) в ДХМ (170 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6,0 мг, 58,3%), у вигляді жовтої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,74-1,84 (м, 2H), 1,89-2,04 (м, 4H), 2,06-2,15 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H), 2,79 (т,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,94-3,02 (м, 2H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,51-3,56 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,74 (дд,  $J = 12,9$ , 3,0 Гц, 1H), 7,08 (т,  $J = 9,2$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  499,4.

[00542] Приклад 96 3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-6(5H)-карбоксамід

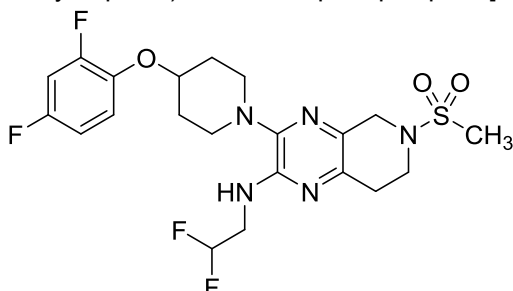


[00543] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4- $b$ ]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), хлориду

диметилкарбамінової кислоти (3,0 мг, 0,028 ммоль) та DIPEA (4,9 мкл, 0,028 ммоль) в ДХМ (278 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ. Спосіб з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як

5 ТФК солі (5 мг), у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,82 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,99 (ддд,  $J = 12,4, 8,6, 3,4$  Гц, 2H), 3,34-3,41 (м, 2H), 3,55 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,77 (тд,  $J = 14,5, 4,3$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,42-4,49 (м, 1H), 5,89-6,21 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд,  $J = 11,4, 8,6, 3,0$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  497,4.

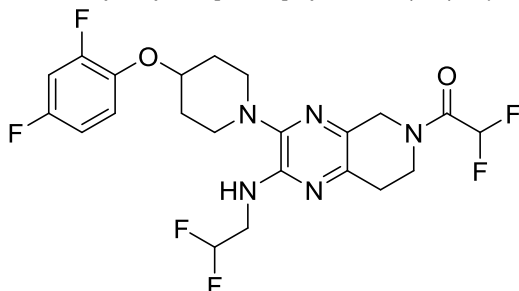
10 [00544] Приклад 97 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00545] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (17 мг, 0,032 ммоль), DIPEA (12,2 мг, 0,095 ммоль)

15 та метансульфонілхлориду (4,9 мкл, 0,063 ммоль) в ДХМ (315 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6 мг) у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,88 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,00 (ддд,  $J = 12,4, 8,8, 3,3$  Гц, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,57 (т,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,78 (тд,  $J = 14,5, 4,3$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,46 (тт,  $J = 7,5, 3,6$  Гц, 1H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд,  $J = 11,4, 8,6, 3,0$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  504,3.

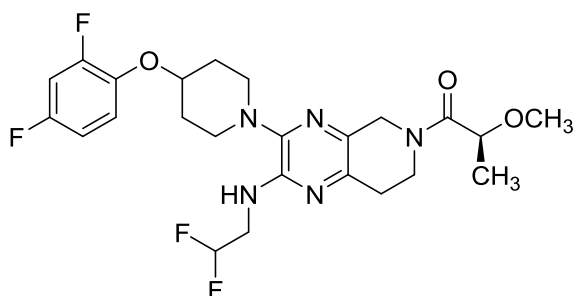
20 [00546] Приклад 98 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



[00547] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (17 мг, 0,032 ммоль), DIPEA (12,2 мг, 0,095 ммоль)

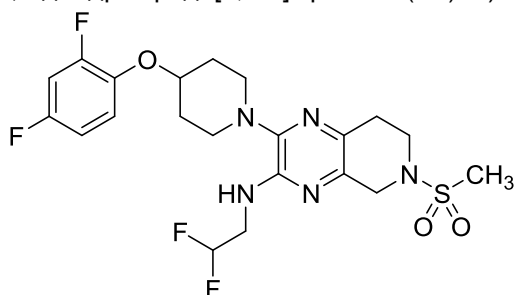
30 та 2,2-дифлуорооцтового ангідриду (8,2 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (315 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5 мг), у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,81 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,8H), 2,87 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,2H), 2,97-3,05 (м, 2H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,78 (тд,  $J = 14,5, 4,3$  Гц, 2H), 3,87-3,96 (м, 2H), 4,42-4,50 (м, 1H), 4,60 (с, 1,2H), 4,62 (с, 0,8H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,41-6,71 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд,  $J = 11,4, 8,6, 3,0$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[M+H]^+$  504,3.

35 [00548] Приклад 99 (S)-1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



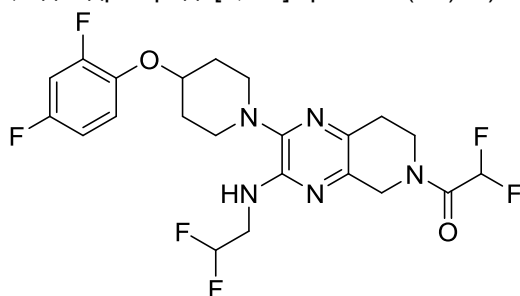
[00549] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (17 мг, 0,032 ммоль), НАТУ (13,2 мг, 0,035 ммоль) та DIPEA (12,2 мг, 0,095 ммоль) в ДМФ (158 мкл) перемішували протягом 10 хв. Потім при кімнатній температурі додавали (S)-2-метоксипропанову кислоту (3,6 мг, 0,035 ммоль) та одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6 мг) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,32 (д, J = 6,6 Гц, 1,3H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 1,7H), 1,91-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,77 (т, J = 5,8 Гц, 0,9H), 2,85 (т, J = 4,9 Гц, 1,1H), 2,96-3,05 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,78 (тд, J = 14,5, 4,3 Гц, 2H), 3,84-3,97 (м, 2H), 4,31-4,40 (м, 1H), 4,42-4,49 (м, 1H), 4,59 (м, 0,9H), 4,67 (м, 1,1H), 5,90-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ddd, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,4.

[00550] Приклад 100 1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



[00551] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), DIPEA (10,8 мг, 0,083 ммоль) та метансульфонілхлориду (4,3 мкл, 0,056 ммоль) в ДХМ (280 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,87 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,96-3,04 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,57 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,76 (тд, J = 14,5, 4,3 Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,42-4,49 (м, 1H), 5,89-6,21 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,98 (ddd, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 504,4.

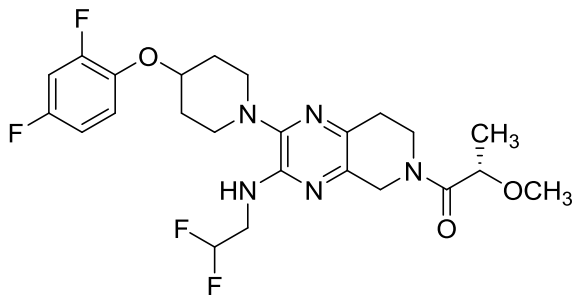
[00552] Приклад 101 1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



[00553] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), DIPEA (10,8 мг, 0,083 ммоль) та 2,2-дифлуорооцтового ангідриду (7,3 мг, 0,042 ммоль) в ДХМ (278 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували

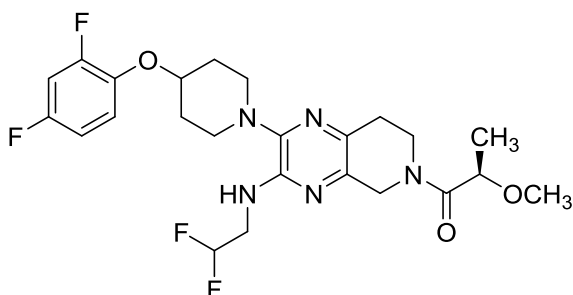
через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR), та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,80 (т, J = 5,9 Гц, 0,8H), 2,86 (т, J = 5,4 Гц, 1,2H), 2,96-3,04 (м, 2H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,77 (тд, J = 14,3, 4,0 Гц, 2H), 3,90 (т, J = 5,8 Гц, 1,2H), 3,93 (т, J = 6,1 Гц, 0,8H), 4,46 (тт, J = 7,6, 3,7 Гц, 1H), 4,61 (с, 0,8H), 4,63 (с, 1,2H), 5,89-6,21 (м, 1H), 6,42-6,71 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 504,4.

[00554] Приклад 102 (S)-1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



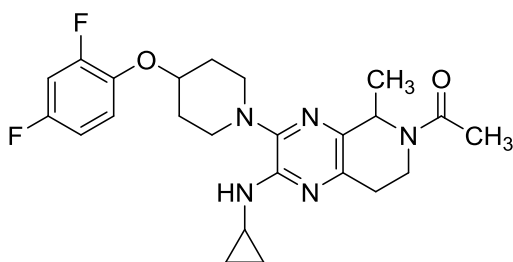
[00555] Розчин (S)-2-метоксипропанової кислоти (2,9 мг, 0,028 ммоль), DIPEA (3,9 мг, 0,028 ммоль) та НАТУ (10,6 мг, 0,028 ммоль) в ДМФ (278 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв, потім обробляли ТФК сіллю N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль). Перемішування продовжували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,32 (д, J = 6,6 Гц, 1,3H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 1,7H), 1,91-2,04 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,76 (т, J = 6,2 Гц, 0,9H), 2,84 (т, J = 5,4 Гц, 1,1H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,78 (тд, J = 14,6, 4,3 Гц, 2H), 3,83-3,98 (м, 2H), 4,32-4,41 (м, 1H), 4,42-4,49 (м, 1H), 4,56 (м, 1,1H), 4,68 (м, 0,9H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,4.

[00556] Приклад 103 (R)-1-(3-(2,2-дифлуороетиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



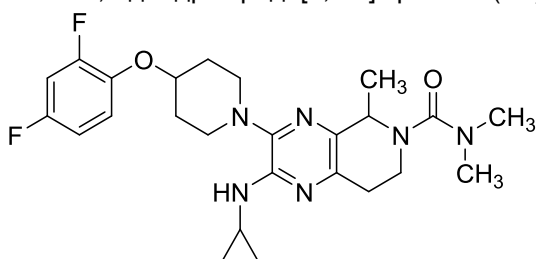
[00557] Розчин (R)-2-метоксипропанової кислоти (2,9 мг, 0,028 ммоль), DIPEA (10,8 мг, 0,083 ммоль) та НАТУ (10,6 мг, 0,028 ммоль) в ДМФ (278 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв після чого додавали ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (15 мг, 0,028 ммоль) та перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (3 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,32 (д, J = 6,8 Гц, 1,3H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 1,6H), 1,90-2,04 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,76 (т, J = 6,6 Гц, 0,9H), 2,84 (т, J = 6,1 Гц, 1,1H), 3,00 (ддд, J = 12,3, 8,6, 3,3 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,72-3,84 (м, 2H), 3,84-3,98 (м, 2H), 4,32-4,41 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 4,51-4,55 (м, 0,6H), 4,62-4,69 (м, 1,4H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,4.

Приклад 104 1-(2-(циклопропіламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



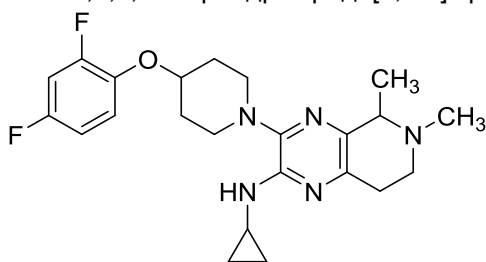
[00558] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 29 використовуючи ТФК сіль N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 0,78-0,84 (м, 2H), 1,01-1,07 (м, 2H), 1,47 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 1,60 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 1,90-2,03 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,76 (тт,  $J = 6,9, 3,5$  Гц, 1H), 2,85-2,96 (м, 2H), 2,99-3,20 (м, 3H), 3,46-3,60 (м, 3H), 4,14 (дд,  $J = 13,6, 5,6$  Гц, 0,5H), 4,52 (тд,  $J = 7,4, 3,4$  Гц, 1H), 5,38 (к,  $J = 6,6$  Гц, 0,5H), 6,86-6,94 (м, 1H), 7,01 (ддд,  $J = 11,2, 8,5, 3,0$  Гц, 1H), 7,19 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  458,35.

[00559] Приклад 105 2-(циклопропіламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N,5-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід



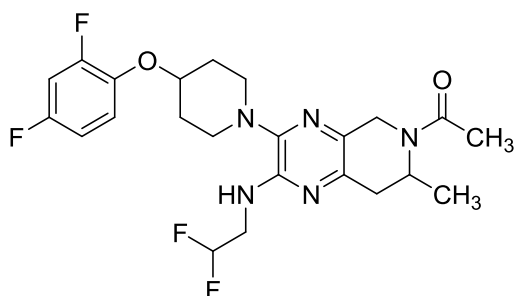
[00560] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 55 використовуючи ТФК сіль N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,82-0,89 (м, 1H), 1,05-1,12 (м, 1H), 1,53-1,58 (м, 3H), 1,92-2,04 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,63-2,87 (м, 2H), 2,91-2,94 (м, 5H), 3,02-3,25 (м, 3H), 3,35-3,59 (м, 3H), 3,78-3,86 (м, 1H), 4,49-4,57 (м, 1H), 4,66 (к,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 6,86-6,94 (м, 1H), 6,97-7,05 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  487,40.

[00561] Приклад 106 N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



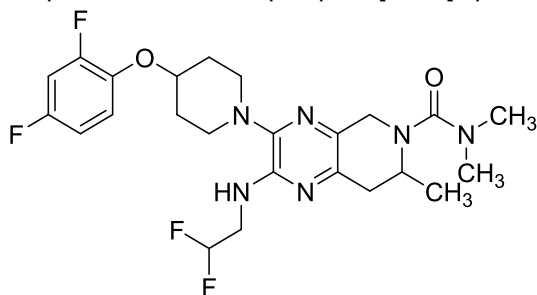
[00562] Розчин ТФК солі N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (15 мг, 0,028 ммоль), формальдегіду (1,5 мкл, 0,057 ммоль) та DIPEA (5,0 мкл, 0,028 ммоль) в ДХМ (283 мкл) перемішували протягом 10 хв. До нього потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (18,0 мг, 0,085 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Очистка за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,60-0,67 (м, 2H), 0,83-0,92 (м, 2H), 1,64-1,80 (м, 3H), 1,87-2,04 (м, 2H), 2,05-2,21 (м, 2H), 2,74 (тт,  $J = 7,0, 3,6$  Гц, 1H), 2,98-3,21 (м, 7H), 3,35-3,51 (м, 2H), 3,59 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,78 (ш с, 1H), 4,42 (ш с, 1H), 4,49 (тд,  $J = 7,4, 3,7$  Гц, 1H), 6,86-6,93 (м, 1H), 6,96-7,05 (м, 1H), 7,18 (тд,  $J = 9,2, 5,3$  Гц, 1H).

[00563] Приклад 107 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



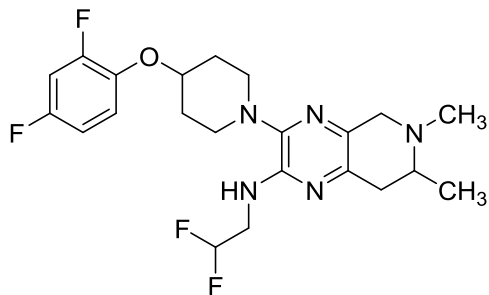
[00564] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (15 мг, 0,027 ммоль), оцтового ангідриду (5,1 мкл, 0,054 ммоль) та DIPEA (14,2 мкл, 0,081 ммоль) в ДХМ (136 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8 мг) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,13 (д, J = 6,8 Гц, 1,4H), 1,23 (д, J = 6,8 Гц, 1,6H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,18 (с, 1,4H), 2,22 (с, 1,6H), 2,54-2,67 (м, 1H), 2,95-3,04 (м, 2,4H), 3,13 (дд, J = 16,7, 6,3 Гц, 0,6H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,74-3,83 (м, 2,4H), 3,99 (д, J = 18,2 Гц, 0,6H), 4,40-4,49 (м, 1H), 4,55 (квін, J = 6,6 Гц, 0,5H), 4,66 (д, J = 16,7 Гц, 0,5H), 5,07 (д, J = 17,7 Гц, 0,5H), 5,18 (м, 0,5H), 5,90-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 481,9.

[00565] Приклад 108 2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N,N,7-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-карбоксамід



[00566] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (15 мг, 0,027 ммоль), хлориду диметилкарбамінової кислоти (5,8 мг, 0,054 ммоль) та DIPEA (14,2 мкл, 0,081 ммоль) в ДХМ (136 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (10 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,53 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 2,88 (с, 6H), 3,00 (ддд, J = 12,3, 8,6, 3,3 Гц, 2H), 3,15 (дд, J = 16,8, 5,9 Гц, 1H), 3,34-3,42 (м, 2H), 3,73-3,84 (м, 2H), 4,2-4,34 (м, 3H), 4,46 (тт, J = 7,6, 3,6 Гц, 1H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 511,1.

[00567] Приклад 109 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-амін

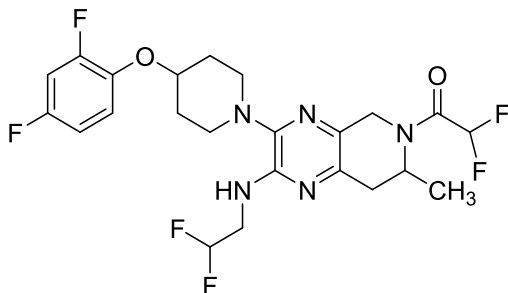


[00568] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (15 мг, 0,027 ммоль), формальдегіду (4,0 мкл, 0,054 ммоль) та DIPEA (4,7 мкл, 0,027 ммоль) в ДХМ (136 мкл) перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі та потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (17,2 мг, 0,081



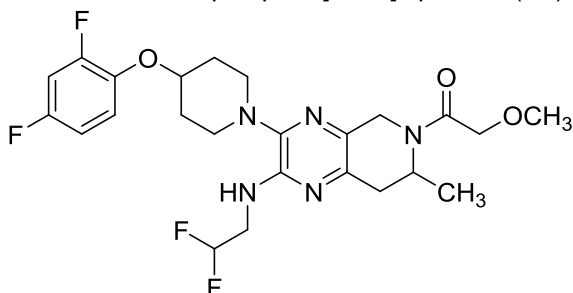
моль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (8 мг), у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,39-1,57 (м, 3H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,82-3,09 (м, 6H), 3,16 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 3,35-3,44 (м, 2H), 3,67-3,85 (м, 3H), 4,11-4,29 (м, 1H), 4,37-4,44 (м, 1H), 4,44-4,52 (м, 1H), 5,90-6,22 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,98 (ddd, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 453,9.

[00569] Приклад 110 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифлуороетанон



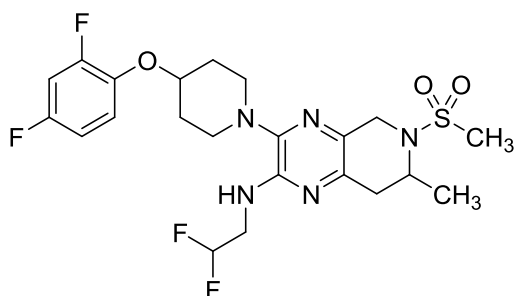
[00570] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль), 2,2-дифлуорооцтового ангідриду (4,7 мг, 0,027 ммоль) та DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) в ДХМ (90 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,21 (д, J = 7,1 Гц, 1,2H), 1,29 (д, J = 6,6 Гц, 1,8H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,58-2,69 (м, 1H), 2,98-3,07 (м, 2,4H), 3,11-3,17 (м, 0,6H), 3,35-3,44 (м, 2H), 3,78 (тд, J = 14,5, 4,3 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,42-4,51 (м, 1H), 4,60-4,67 (м, 0,6H), 4,73-4,77 (м, 0,4H), 5,05 (д, J = 17,7 Гц, 0,6H), 5,11-5,18 (м, 0,4H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,39-6,73 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 517,9.

[00571] Приклад 111 1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксиетанон



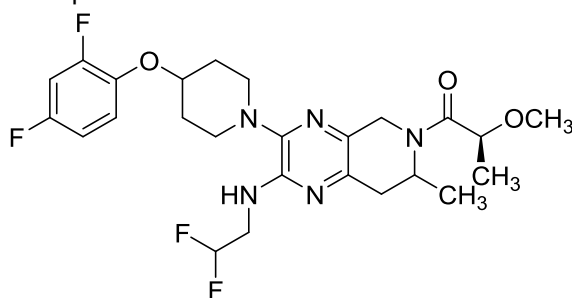
[00572] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль), 2-метоксиацетилхлориду (2,9 мг, 0,027 ммоль) та DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) в ДХМ (90 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,16 (д, J = 6,8 Гц, 1,4H), 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 1,6H), 1,91-2,04 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,59 (дд, J = 16,9, 10,6 Гц, 1H), 2,97-3,00 (м, 2,4H), 3,09-3,15 (м, 0,6H), 3,35-3,41 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,78 (тд, J = 14,6, 4,3 Гц, 2H), 4,03 (д, J = 17,9 Гц, 0,6H), 4,19-4,27 (м, 1,4H), 4,29-4,39 (м, 1H), 4,46-4,52 (м, 1,5H), 4,58-4,62 (м, 0,5H), 5,07 (д, J = 18,8 Гц, 0,5H), 5,18 (т, J = 5,3 Гц, 0,5H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 511,9.

[00573] Приклад 112 N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



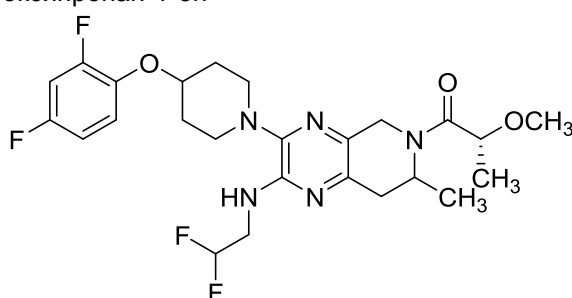
[00574] Розчин ТФК солі N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль), метансульфонілхлориду (3,1 мг, 0,027 ммоль) та DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) в ДХМ (181 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (4 мг) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ м.д. 1,25 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,57 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H), 3,01 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 3,14 (дд, J = 16,7, 6,3 Гц, 1H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,78 (тд, J = 14,5, 4,3 Гц, 2H), 4,17-4,25 (м, 1H), 4,43-4,55 (м, 3H), 5,89-6,22 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 517,9.

[00575] Приклад 113 (2S)-1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



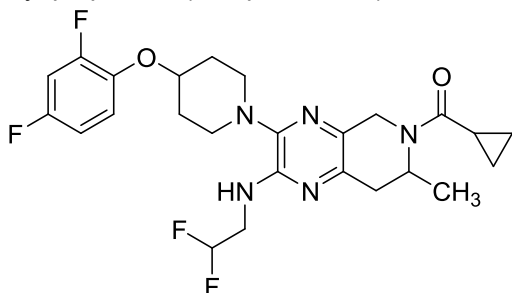
[00576] Розчин (S)-2-метоксипропанової кислоти (1,9 мг, 0,018 ммоль), DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) та НАТУ (6,9 мг, 0,018 ммоль) в ДМФ (90 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв потім обробляли ТФК сіллю N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,17 (т, J = 6,7 Гц, 1,4H), 1,27 (дд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1,6H), 1,33 (дд, J = 11,5, 6,7 Гц, 1,4H), 1,38 (дд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1,6H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,09-2,19 (м, 2H), 2,58 (м, 0,6H), 2,64 (м, 0,4H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,08-3,10 (м, 0,5H), 3,12-3,14 (м, 0,5H), 3,35 (с, 3H), 3,37-3,44 (м, 2H), 3,71-3,86 (м, 2H), 4,03 (т, J = 18,3 Гц, 1H), 4,30-4,41 (м, 1H), 4,43-4,50 (м, 1H), 4,70-4,83 (м, 1H), 5,08 (м, 0,5H), 5,21 (м, 0,5H), 5,89-6,21 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 6,99 (ддд, J = 11,2, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 525,9.

[00577] Приклад 114 (2R)-1-(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он



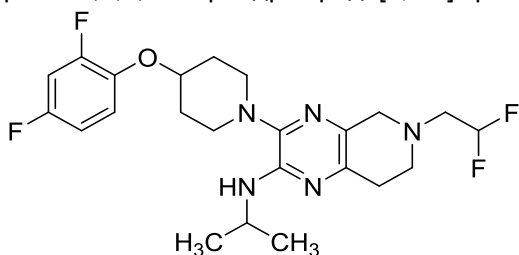
[00578] Розчин (R)-2-метоксипропанової кислоти (1,9 мг, 0,018 ммоль), DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) та НАТУ (6,9 мг, 0,018 ммоль) в ДМФ (90 мкл) перемішували протягом 10 хв при кімнатній температурі та потім обробляли ТФК сіллю N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR), та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,17 (т, J = 6,6 Гц, 1,4Н), 1,27 (дд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1,6Н), 1,33 (дд, J = 11,6, 6,8 Гц, 1,4Н), 1,38 (дд, J = 6,7, 2,7 Гц, 1,6Н), 1,92-2,03 (м, 2Н), 2,09-2,18 (м, 2Н), 2,53-2,68 (м, 1Н), 2,94-3,05 (м, 2Н), 3,08-3,10 (м, 0,5Н), 3,12-3,14 (м, 0,5Н), 3,35 (с, 3Н), 3,37-3,42 (м, 2Н), 3,78 (тд, J = 14,5, 4,2 Гц, 2Н), 4,03 (т, J = 18,8 Гц, 1Н), 4,30-4,41 (м, 1Н), 4,43-4,51 (м, 1Н), 4,70-4,82 (м, 1Н), 5,03-5,14 (м, 0,5Н), 5,18-5,23 (м, 0,5Н), 5,90-6,22 (м, 1Н), 6,85-6,91 (м, 1Н), 6,99 (ддд, J = 11,3, 8,5, 2,9 Гц, 1Н), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,4 Гц, 1Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 525,9.

[00579] Приклад 115 циклопропіл(2-(2,2-дифлуороетиламіно)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон



[00580] Розчин циклопропанкарбонової кислоти (1,6 мг, 0,018 ммоль), DIPEA (7,0 мг, 0,054 ммоль) та НАТУ (6,9 мг, 0,018 ммоль) в ДМФ (181 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв після чого додавали ТФК сіль N-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (10 мг, 0,018 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 2 г. Неочищену реакційну суміш розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (5 мг), у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,80-1,01 (м, 4Н), 1,13 (д, J = 6,6 Гц, 1,4Н), 1,27 (д, J = 6,3 Гц, 1,6Н), 1,91-2,04 (м, 2Н), 2,06-2,20 (м, 2Н), 2,56-2,60 (м, 0,5Н), 2,66-2,70 (м, 0,5Н), 3,02 (ш с, 2Н), 3,13-3,15 (м, 0,5Н), 3,16-3,20 (м, 0,5Н), 3,34-3,46 (м, 2Н), 3,72-3,87 (м, 2Н), 4,04 (д, J = 18,2 Гц, 1Н), 4,41-4,58 (м, 2Н), 5,02 (д, J = 17,4 Гц, 1,4Н), 5,15-5,19 (м, 0,6Н), 5,90-6,23 (м, 1Н), 6,84-6,91 (м, 1Н), 6,99 (ддд, J = 11,4, 8,6, 3,0 Гц, 1Н), 7,18 (тд, J = 9,2, 5,3 Гц, 1Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 507,9.

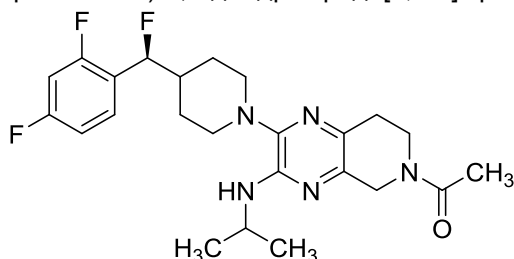
[00581] Приклад 116 6-(2-(2,2-дифлуороетил)-3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін



[00582] До суспензії ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (50 мг, 0,080 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 мг, 0,281 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) додавали 1,1-дифлуоро-2-йодетан (0,071 мл, 0,804 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 18 г. Одержаний неочищений матеріал фільтрували, промивали ДМСО (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 30% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (6,1 мг, 13%), у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н), 1,82-1,93 (м, 2Н), 2,03-2,10 (м, 2Н), 2,79-2,98 (м, 4Н), 3,24-3,32 (м, 2Н), 3,33-3,75 (м, 4Н), 4,05-4,18 (м, 3Н), 4,52-4,55 (м, 1Н), 5,76-5,82 (м, 1Н), 6,39-6,72 (м, 1Н), 7,00-7,04 (м, 1Н), 7,25-7,34 (м, 2Н); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 468,3.

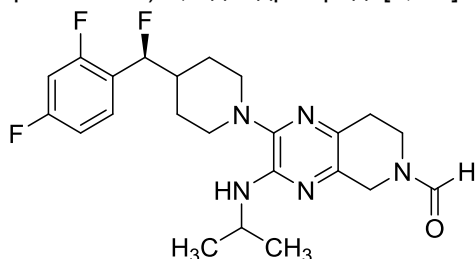
[00583] Приклад 117 (S)-1-(2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-

(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



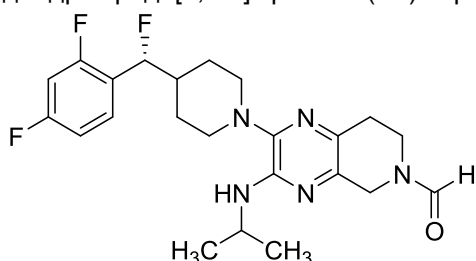
Розчин ТФК солі (S)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (56,0 мг, 0,105 ммоль) в ДХМ (1,05 мл) при 0 °С обробляли оцтовим ангідридом (19,8 мкл, 0,210 ммоль) та піридином (25,5 мкл, 0,315 ммоль). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, переносили в MeOH, фільтрували та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В. Фракції, що містять продукт концентрували при пониженому тиску. Матеріал повторно очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (5,4 мг, 8,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,31 (м, 6H), 1,45 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 1,67 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,80 (м, 4H), 3,53 (м, 2H), 3,82 (т, J = 5,9 Гц, 1,3H), 3,86 (т, J = 5,9 Гц, 0,7H), 4,11 (м, 1H), 4,60 (с, 0,7H), 4,64 (с, 1,3H), 5,53 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,50 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 462,5.

[00584] Приклад 118 (S)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбальдегід



[00585] Розчин (S)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (30,5 мг, 0,073 ммоль) в ТГФ (364 мкл) при кімнатній температурі обробляли фенолформіатом (140 мкл, 1,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 г. Реакцію очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 50% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (9,4 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,29 (м, 6H), 1,45 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 1,66 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,77 (м, 4H), 3,49 (м, 2H), 3,76 (т, J = 5,9 Гц, 1,4H), 3,82 (т, J = 6,1 Гц, 0,6H), 4,12 (м, 1H), 4,48 (с, 0,6H), 4,52 (с, 1,4H), 5,53 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,50 (тд, J = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 0,7H), 8,24 (с, 0,3H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 447,90.

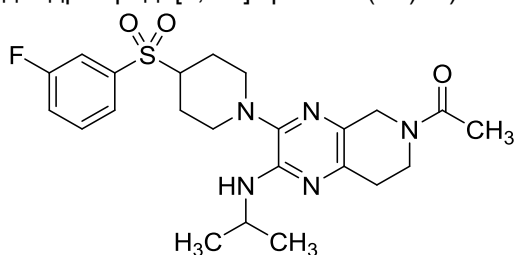
Приклад 119 (R)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбальдегід



[00586] Розчин (R)-2-(4-((2,4-дифлуорофеніл)флуорометил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (50,5 мг, 0,120 ммоль) в ТГФ (602 мкл) при кімнатній температурі обробляли фенолформіатом (232 мкл, 1,806 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 15 хв. З реакційної суміші видаляли нагрівання та залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакцію очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 50% - 80% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (6,0 мг, вихід 8,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,30 (м, 7H), 1,45 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,67 (м, 2H), 2,01 (м,

1H), 2,11 (м, 1H), 2,79 (м, 4H), 3,51 (м, 2H), 3,77 (т, J = 5,9 Гц, 1,4H), 3,83 (т, J = 6,1 Гц, 0,6H), 4,13 (м, 1H), 4,51 (с, 0,6H), 4,56 (с, 1,4H), 5,53 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 8,19 (с, 0,7H), 8,24 (с, 0,3H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 447,95.

5 [00587] Приклад 120 1-(3-(4-(3-флуорофенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон

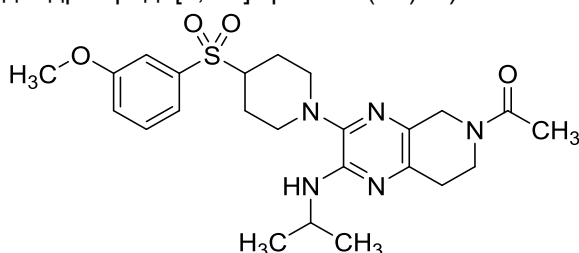


[00588] Об'єднували 6-бензил-3-хлоро-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін (55 мг, 0,174 ммоль), 4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин, HCl, (58,3 мг, 0,208 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,0 мг, 8,68 мкмоль), BINAP (16,2 мг, 0,026 ммоль) та трет-бутоксид натрію (66,7 мг, 0,694 ммоль) та толуол (868 мкл). Суспензію нагрівали при 100 °С протягом 3,5 г і потім розводили в ДМФ, фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням 6-бензил-3-(4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну як ТФК солі (68 мг), у вигляді жовтої піни.

10 [00589] До розчину ТФК солі 6-бензил-3-(4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (68 мг, 0,107 ммоль) в ТГФ (1333 мкл) додавали Pd(OH)<sub>2</sub> (20 мас.%, 22,5 мг, 0,032 ммоль). Колбу промивали нітрогеном і потім залишали перемішуватись в атмосфері водню (балон) протягом 2 г. Реакційну суміш фільтрували через гідрофільний PTFE 0,45 мкм фільтр (Millipore® Millex-LCR) та промивали EtOAc. Неочищений матеріал концентрували у вакуумі з одержанням 3-(4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну як ТФК солі (58 мг), у вигляді жовтої піни.

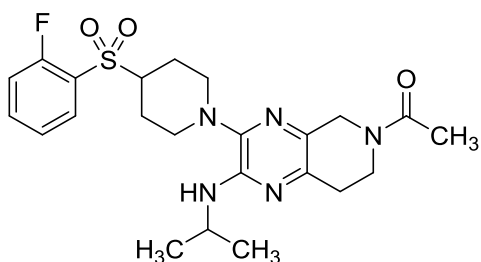
20 [00590] До розчину ТФК солі 3-(4-((3-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-аміну (58 мг, 0,106 ммоль) в ДХМ (1059 мкл) при 0 °С додавали оцтовий ангідрид (20,0 мкл, 0,212 ммоль) та піридин (25,7 мкл, 0,318 ммоль). Після перемішування при 0 °С протягом 30 хв, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал розчиняли в ДХМ та очищали за допомогою автоматизованої флеш хроматографії на силікагелі, з використанням градієнта 0% - 100% EtOAc в гептанах, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (19,2 мг) у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,85-0,94 (м, 3H), 1,21-1,24 (м, 6H), 1,90-1,99 (м, 2H), 2,19 (д, J = 13,7 Гц, 3H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,81 (т, J = 5,9 Гц, 1 H), 3,34-3,42 (м, 1 H), 3,46-3,55 (м, 2H), 3,78 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,84 (т, J = 5,9 Гц, 1 H), 4,16 (тд, J = 6,5, 3,7 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 7,51-7,57 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,76-7,80 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,90.

35 [00591] Приклад 121 1-(2-(ізопропіламіно)-3-(4-(3-метоксифенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



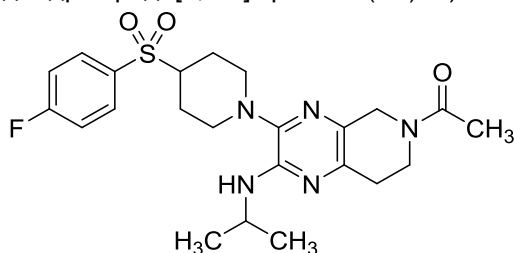
[00592] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 120 використовуючи 4-(3-метоксифеніл)сульфоніл)піперидин, HCl, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,82-0,94 (м, 2H), 1,21-1,24 (м, 6H), 1,87-1,98 (м, 4H), 2,19 (д, J = 13,2 Гц, 3H), 2,66-2,75 (м, 3H), 2,81 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,78 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,84 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,15 (дд, J = 10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,46-4,50 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 1H); ESI-МС m/z [M+H]<sup>+</sup> 488,90.

45 [00593] Приклад 122 1-(3-(4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



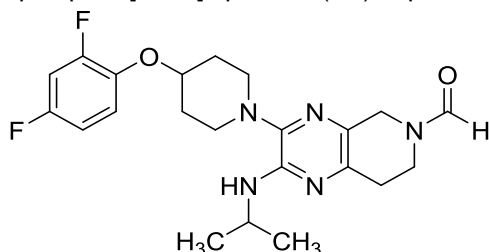
[00594] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 120 використовуючи 4-((2-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (26,6 мг, 28,9% після двох стадій, суміш ротамерів).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,16 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,95 (м, 4H), 2,07 (приб д, 3H), 2,65 (м, 4H), 3,49 (м, 3H), 3,69 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 4,37 (приб д, 2H), 5,69 (ш с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,87 (м, 2H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,00.

[00595] Приклад 123 1-(3-(4-(4-флуорофенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіридо[3,4- $b$ ]піразин-6(5H)-іл)етанон



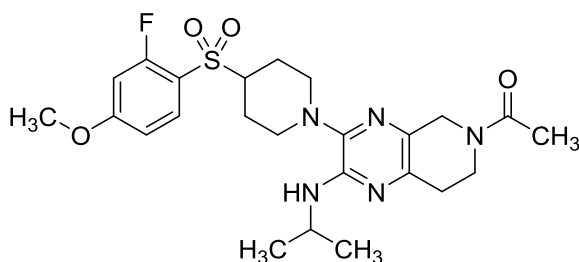
[00596] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 120 використовуючи 4-((4-флуорофеніл)сульфоніл)піперидин, HCl, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,90 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 1,20-1,24 (м, 6H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,99-2,06 (м, 2H), 2,19 (д,  $J = 13,7$  Гц, 3H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,82 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 3,45-3,55 (м, 2H), 3,79 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 3,84 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 4,12-4,20 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 7,42 (тд,  $J = 8,7, 1,7$  Гц, 2H), 7,97-8,02 (м, 2H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,90.

[00597] Приклад 124 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіридо[3,4- $b$ ]піразин-6(5H)-карбальдегід



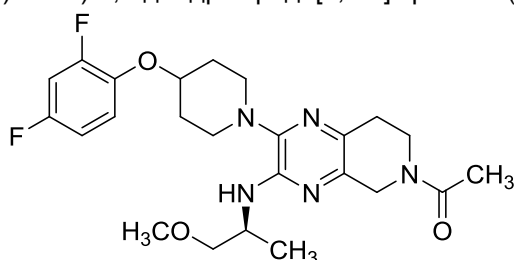
[00598] Суміш ТФК солі 3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4- $b$ ]піразин-2-аміну (36 мг, 0,058 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (66,0 мг, 0,203 ммоль) та дифлуоройодметану (0,051 мл, 0,579 ммоль) в DMA (0,5 мл) нагрівали в мікрохвильовці з високою абсорбцією протягом 15 хв при 50 °С. Одержаний неочищений матеріал фільтрували, промивали ДМСО (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 30% - 70% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (11,2 мг, 35,5%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,29 (д,  $J = 6,4$  Гц, 6H), 1,90-2,01 (м, 2H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,78-2,89 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 3,39-3,45 (м, 2H), 3,76-3,86 (м, 2H), 4,14 (квін,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4,46-4,49 (м, 3H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,95-7,01 (м, 1H), 7,14-7,21 (м, 1H), 8,16-8,27 (м, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,4.

[00599] Приклад 125 1-(3-(4-(2-флуоро-4-метоксифенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіридо[4,3- $b$ ]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00600] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 120 використовуючи 4-((2-флуоро-4-метоксифеніл)сульфоніл)піперидин, HCl, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0,87-0,90 (м, 2H), 1,23 (дд, J = 6,8, 1,0 Гц, 6H), 1,95-2,02 (м, 3H), 2,19 (д, J = 12,2 Гц, 3H), 2,69-2,79 (м, 3H), 2,82 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,35-3,42 (м, 1H), 3,52 (тд, J = 8,3, 4,4 Гц, 2H), 3,79 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,85 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 4,17 (дтт, J = 9,8, 6,4, 3,3 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 6,95-7,02 (м, 2H), 7,78-7,84 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 506,90.

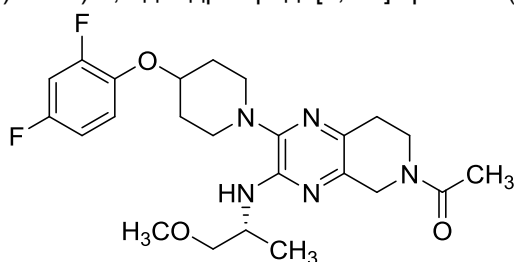
[00601] Приклад 126 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-((1-метоксипропан-2-іл)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00602] Розчин ТФК солі (S)-6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (127,7 мг, 0,200 ммоль) в ТГФ (2,00 мл) при кімнатній температурі обробляли Pd(OH)<sub>2</sub> (20 мас.%, 42,2 мг, 0,060 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Голку для введення видаляли та реакційну суміш перемішували в атмосфері гідрогену протягом 1 г. Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та фільтрували через шар Celite™, елюювали EtOAc та MeOH. Фільтрат концентрували при пониженому тиску з одержанням (S)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії, яку використовували далі без додаткової очистки. ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 434,5.

[00603] Розчин ТФК солі (S)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну в ДХМ (2,009 мл) при 0 °С обробляли піридином (0,049 мл, 0,603 ммоль), після чого оцтовим ангідридом (0,038 мл, 0,402 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г 30 хв при 0 °С. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та переносили в MeOH, фільтрували через Millipore® 0,45 мкм фільтр-шприц, та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовто-оранжевої напівтвердої речовини (46,7 мг, 39,4% після двох стадій). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,27 (м, 3H), 1,95 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,79 (приб т, 0,7H), 2,84 (приб т, 1,3H), 3,05 (м, 2H), 3,39 (м, 3H), 3,43 (м, 2H), 3,51 (дт, J = 5,5, 3,5 Гц, 2H), 3,82 (приб т, 1,3H), 3,86 (приб т, 0,7H), 4,25 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,57 (с, 0,7H), 4,60 (с, 1,3H), 6,88 (м, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,2, 8,3, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 476,00.

[00604] Приклад 127 (R)-1-(2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-3-((1-метоксипропан-2-іл)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00605] Розчин ТФК солі (R)-6-бензил-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-N-(1-

метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (161,4 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ (2,53 мл) обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 53,3 мг, 0,076 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Голку для введення видаляли та реакційну суміш залишали перемішуватись в атмосфері гідрогену при кімнатній температурі протягом 2 г.

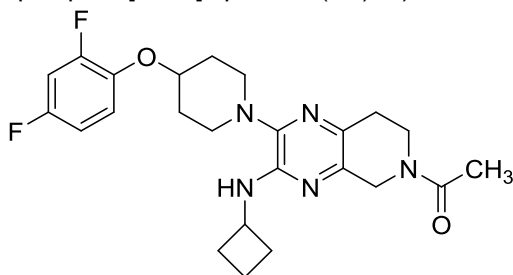
5 Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та фільтрували через шар Celite™, елюювали MeOH та EtOAc. Фільтрат збирали та концентрували при пониженому тиску з одержанням (R)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну, як ТФК солі, у вигляді жовтої олії, яку використовували далі без додаткової очистки. ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  434,5.

10 [00606] Розчин ТФК солі (R)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну в ДХМ (2,539 мл) при 0 °C обробляли піридином (0,062 мл, 0,762 ммоль), після чого оцтовим ангідридом (0,048 мл, 0,508 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г 30 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та переносили в MeOH, фільтрували через 0,45 мкм

15 Millipore® фільтр-шприц та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої напівтвердої речовини (41,4 мг, 27,7% після двох стадій).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,29 (м, 3H), 1,95 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,74 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H), 2,84 (приб т, 1,3H), 3,09 (м, 2H), 3,38 (м, 3H), 3,47 (м, 4H), 3,82 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1,3H), 3,86 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H), 4,26 (м, 1H), 4,49

20 (м, 1H), 4,59 (ш с, 0,7H), 4,62 (с, 1,3H), 6,87 (м, 1H), 6,98 (ddd,  $J = 11,3, 8,7, 2,9$  Гц, 1H), 7,27 (тд,  $J = 9,3, 5,4$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,00.

[00607] Приклад 128 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он

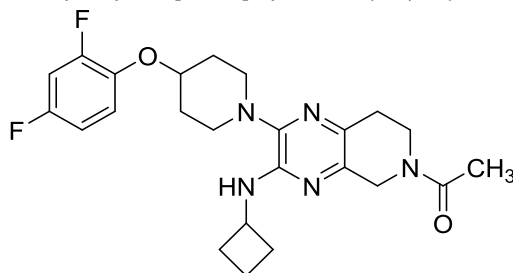


25 [00608] Розчин ТФК солі N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (144 мг, 0,272 ммоль) в ДХМ (2,72 мл) при 0 °C обробляли піридином (66,0 мкл, 0,816 ммоль), після чого оцтовим ангідридом (51,3 мкл, 0,544 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та переносили в MeOH, фільтрували через 0,45 мкм Millipore® фільтр-

30 шприц та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (74,9 мг, 48,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,82 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,11 (м, 4H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,45 (м, 2H), 2,73 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H), 2,84 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,3H), 3,11 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,81 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,3 H), 3,85 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H), 4,40 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,59 (с, 0,7H), 4,63 (с, 1,3H),

35 6,87 (м, 1H), 6,97 (ddd,  $J = 11,2, 8,5, 3,2$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-МС  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  458,00.

[00609] Приклад 128A 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он

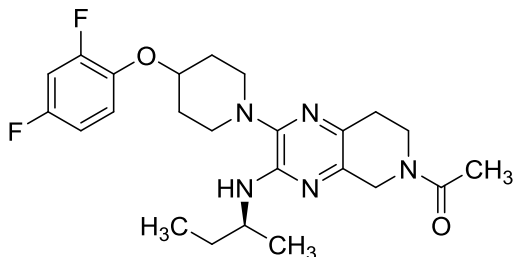


40 [00610] До розчину N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-аміну (12,0 г, 29,2 ммоль) в ацетоні (200 мл) та діоксані (300 мл) додавали  $\text{As}_2\text{O}_3$  (30 мл, 318 ммоль) та  $\text{Pd/C}$  (1,80 г, 16,91 ммоль). Реакцію потім перемішували при 60 °C в атмосфері  $\text{H}_2$  (345 кПа) протягом 72 г. Потім суміш фільтрували через шар Celite™, промивали EtOAc. Реакційний розчин розводили EtOAc (50 мл) та виливали в насичений водний  $\text{NaHCO}_3$



(50 мл), потім промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 x 30 мл). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт перекристалізували з ПЕ/ЕтОАс, ліофілізували та промивали ПЕ/ЕтОАс (5:1) з одержанням чистої вказаної в заголовку сполуки (6,1 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,57-1,74 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 2H), 1,97-2,08 (м, 4H), 2,08 (с, 1,3H), 2,09 (с, 1,7H), 2,19-2,30 (м, 2H), 2,58 (т,  $J = 5,9$  Гц, 0,9H), 2,71 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,1H), 2,88 (т,  $J = 10,5$  Гц, 2H), 3,23-3,33 (м, 2H), 3,70 (дт,  $J = 11,7, 5,9$  Гц, 2H), 4,32-4,47 (м, 3H), 4,52 (тт,  $J = 8,1, 3,8$  Гц, 1H), 6,05 (д,  $J = 7,8$  Гц, 0,4H), 6,08 (д,  $J = 8,3$  Гц, 0,6H) 6,96-7,07 (м, 1H), 7,24-7,36 (м, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  458,00.

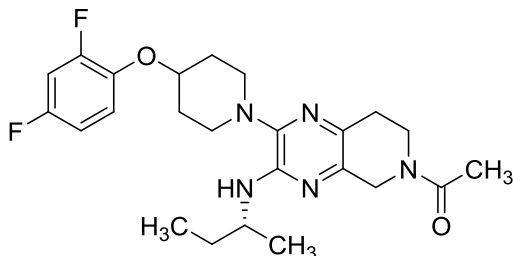
[00611] Приклад 129 (S)-1-(3-(втор-бутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00612] Розчин ТФК солі (S)-6-бензил-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (212,2 мг, 0,341 ммоль) в ТГФ (3,4 мл) обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 71,9 мг, 0,102 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Голку для введення видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері гідрогену протягом 3 г. Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та фільтрували через шар Celite™, елюювали ЕтОАс та МеОН. Фільтрат збирали та концентрували при пониженому тиску з одержанням (S)-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну, як ТФК солі (169,0 мг), у вигляді жовтої олії, яку використовували далі без додаткової очистки. ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,5.

[00613] Розчин ТФК солі (S)-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (169,0 мг) в ДХМ (3,18 мл) при 0 °C обробляли піридином (0,077 мл, 0,954 ммоль), після чого оцтовим ангідридом (0,060 мл, 0,636 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в МеОН, фільтрували через Millipore® 0,45 мкм фільтр-шприц та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої напівтвердої речовини (84,9 мг, 43,4% після двох стадій).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 0,98 (м, 3H), 1,27 (м, 3H), 1,68 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,74 (тд,  $J = 5,9, 1,5$  Гц, 0,7H), 2,84 (тд,  $J = 5,9, 1,5$  Гц, 1,3H), 3,11 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,82 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1,3H), 3,86 (м, 0,7H), 3,97 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,61 (д,  $J = 3,9$  Гц, 0,7H), 4,64 (с, 1,3H), 6,87 (м, 1H), 6,97 (ддд,  $J = 11,3, 8,7, 2,9$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J = 9,2, 5,6$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  460,00.

[00614] Приклад 130 (R)-1-(3-(втор-бутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он

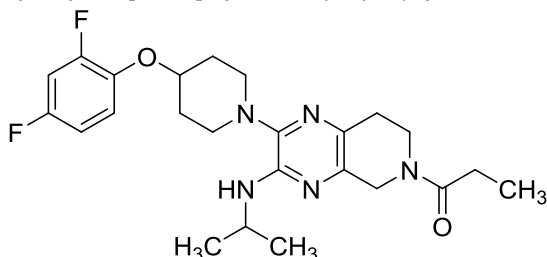


[00615] Розчин ТФК солі (R)-6-бензил-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (174,6 мг, 0,281 ммоль) в ТГФ (2,81 мл) обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 59,2 мг, 0,084 ммоль). Гідроген (балон) барботували через реакційну суміш протягом 5 хв. Голку для введення видаляли та реакцію залишали перемішуватись при кімнатній температурі в атмосфері гідрогену протягом 1 г. Реакційну суміш відкривали для доступу повітря та фільтрували через шар Celite™, елюювали ЕтОАс/МеОН. Фільтрат збирали та концентрували при пониженому тиску з одержанням (R)-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну, як ТФК солі (136,4 мг), у вигляді жовтої олії, яку використовували далі без додаткової очистки. ESI-MS

$m/z$   $[M+H]^+$  418,5.

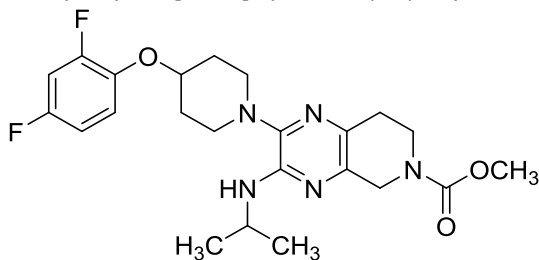
[00616] Розчин ТФК солі (R)-N-(втор-бутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (136,4 мг) в ДХМ (2,57 мл) при 0 °С обробляли піридином (0,062 мл, 0,770 ммоль), після чого оцтовим ангідридом (0,048 мл, 0,513 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в MeOH, фільтрували через Millipore® 0,45 мкм фільтр-шприц та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі, у вигляді жовтої твердої речовини (52,0 мг, 32,2% після двох стадій).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0,98 (м, 3H), 1,26 (м, 3H), 1,67 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,19 (с, 1,1H), 2,21 (с, 1,9H), 2,73 (тд, J = 5,9, 1,5 Гц, 0,7H), 2,84 (тд, J = 5,9, 1,5 Гц, 1,3H), 3,08 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,82 (т, J = 5,9 Гц, 1,3H), 3,86 (м, 0,7H), 3,97 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,59 (м, 0,7H), 4,63 (с, 1,3H), 6,87 (м, 1H), 6,98 (ддд, J = 11,3, 8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 9,3, 5,4 Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$  460,0.

[00617] Приклад 131 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он



[00618] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (50 мг, 0,124 ммоль) в ДХМ (1,24 мл) при 0 °С додавали DIPEA (32,5 мкл, 0,186 ммоль) та пропіононий ангідрид (19,2 мкл, 0,149 ммоль). Одержаний розчин перемішували при цій температурі протягом 2 г. Очистка за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи 0% - 100% EtOAc в гептанах забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини (53 мг, 93%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,10-1,20 (м, 3H), 1,25 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,26 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,09-2,18 (м, 2H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,72 (т, J = 5,9 Гц, 0,8 H), 2,81 (т, J = 5,9 Гц, 1,2H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,81 (т, J = 5,9 Гц, 1,2H), 3,87 (т, J = 6,1 Гц, 0,8H), 4,13-4,21 (м, 1H), 4,46 (тт, J = 7,5, 3,7 Гц, 1H), 4,55 (с, 0,8H), 4,56 (с, 1,2H), 6,85-6,92 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 7,18 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[M+Na]^+$  482,9.

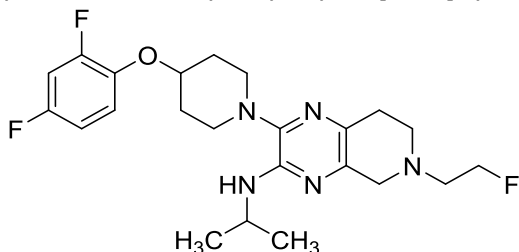
[00619] Приклад 132 метил 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксилат



[00620] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (45,6 мг, 0,113 ммоль) та триетиламіну (0,039 мл, 0,283 ммоль) в ДХМ (0,75 мл) додавали метил карбонохлоридат (0,013 мл, 0,170 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г, нагрівали до 23 °С та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал розділяли між EtOAc та  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, промивали EtOAc та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (0,5 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском, використовуючи 2% - 80% градієнт елюента EtOAc в гептані на 12 г колонці з силікагелем (Single Step<sup>TM</sup>), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (48,7 мг, 93%) у вигляді білої піни.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  м.д. 1,17-1,19 (м, 6H), 1,80-1,94 (м, 2H), 2,06 (ддд, J = 9,5, 5,9, 3,2 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,82-2,94 (м, 2H), 3,19-3,31 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,64-3,69 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 1H), 4,35 (ш с, 2H), 4,51 (тт, J = 8,1, 3,9 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,01 (дддд, J = 9,3, 8,1, 3,2, 1,5 Гц, 1H), 7,26-7,35 (м, 2H); ESI-MS  $m/z$   $[M+H]^+$

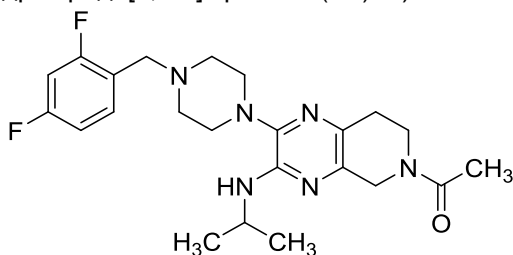
461,9.

[00621] Приклад 133 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6-(2-флуороетил)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



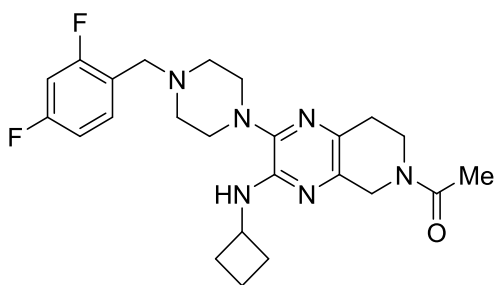
5 [00622] До суспензії 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (98,4 мг, 0,244 ммоль) та  $K_2CO_3$  (135 мг, 0,976 ммоль) в ацетоні (4,0 мл) додавали 1-бром-2-флуороетан (0,020 мл, 0,268 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 г. Реакційну суміш охолоджували до 23 °С, додавали додаткову порцію 1-бром-2-флуороетану (8,2 мкл, 0,110 ммоль) та реакційну суміш нагрівали  
10 ще 1,5 г при 50 °С, охолоджували до 23 °С та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал відновлювали в ДМСО, фільтрували, промивали ДМСО та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 30% - 70% АСН градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (42 мг, 38,3%) у вигляді світло-жовтої олії.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,17 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,82-1,93 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 2H), 2,62-2,69 (м, 2H), 2,73-2,80 (м, 3H), 2,81-2,91 (м, 3H), 3,20-3,29 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 4,04-4,12 (м, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 4,56 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 4,66 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98-7,05 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H); ESI-MS m/z  $[M+H]^+$  450,0.

[00623] Приклад 134 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



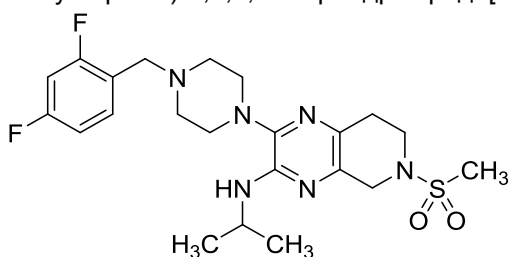
20 [00624] В автоклав завантажували червоно-оранжевий розчин 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропілпіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (0,5 г, 1,255 ммоль) в ацетоні (25 мл) та діоксані (25 мл), додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,053 г, 0,502 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (1,179 мл, 12,55 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували під гідрогеном при 45 °С та 310 кПа протягом 9,5 г. Реакційну суміш фільтрували через Celite<sup>TM</sup>, промивали EtOAc та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (5 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском, використовуючи 10% - 100% градієнт елюента EtOAc в гептані на колонці NH 60 мкм розмір 400 (Shoko Scientific Purif-Pack<sup>TM</sup>) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (341 мг, 61,1%) у вигляді майже-білої піни.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , суміш ротамерів)  $\delta$  м.д. 1,14-1,19 (м, 6H), 2,08 (с, 1,2H), 2,09 (с, 1,8H), 2,52-2,65 (м, 5H), 2,70 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 2,98 (ш с, 4H), 3,58 (с, 2H), 3,70 (дт, J = 12,0, 5,7 Гц, 2H), 4,00-4,15 (м, 1H), 4,40 (с, 0,8H), 4,43 (с, 1,2H), 5,35 (д, J = 7,8 Гц, 0,4H), 5,38 (д, J = 8,3 Гц, 0,6H) 7,08 (тд, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 10,0, 2,4 Гц, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H); ESI-MS m/z  $[M+H]^+$  445,0.  
35

[00625] Приклад 135 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



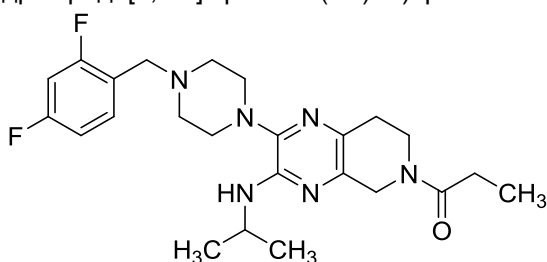
[00626] До N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піридо[3,4-*b*]піразин-3-аміну (0,500 г, 1,218 ммоль) в ацетоні (25 мл) та діоксані (25 мл) додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,052 г, 0,487 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (1,144 мл, 12,18 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 50 г при 45 °С. Неочищену суміш фільтрували через Celite™, промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи 10% - 100% градієнт елюента EtOAc в гептанах на колонці NH 60 мкм розмір 60 (Shoko Scientific Purif-Pack™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-7,8-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанону (284 мг, 51,1%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,56-1,72 (м, 2H), 1,97-2,06 (м, 2H), 2,07 (с, 1,3H), 2,08 (с, 1,7H), 2,18-2,27 (м, 2H), 2,52-2,66 (м, 4,9H), 2,69 (т, J = 5,9 Гц, 1,1H), 2,99 (ш с, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,69 (дт, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 4,27-4,46 (м, 3H), 5,89 (д, J = 7,3 Гц, 0,4H), 5,93 (д, J = 7,8 Гц, 0,6H), 7,02-7,13 (м, 1H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,41-7,55 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 457,0.

[00627] Приклад 136 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-амін



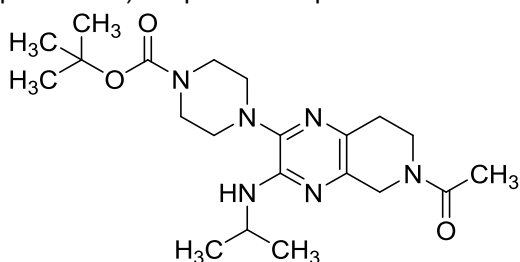
[00628] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[3,4-*b*]піразин-3-аміну (50 мг, 0,124 ммоль) та DIPEA (0,032 мл, 0,186 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали метансульфонілхлорид (10,6 мкл, 0,137 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал розділяли між EtOAc (2 мл) та водою (1 мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в EtOAc та MeOH, адсорбували на силікагелі (0,75 г) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи градієнт елюента 50% - 100% EtOAc в гептані на 4 г силікагелевій колонці (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (50,6 мг, 85%) у вигляді майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м.д. 1,12-1,19 (м, 6H), 2,53-2,61 (м, 4H), 2,74 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,00 (д, J = 7,3 Гц, 4H), 3,44-3,48 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 4,02-4,10 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 5,41 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,08 (тд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 480,9.

[00629] Приклад 137 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіридо[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он



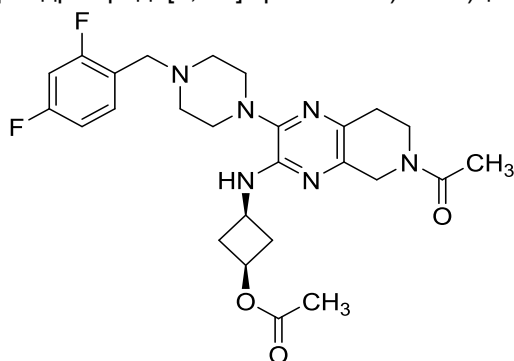
[00630] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (50 мг, 0,124 ммоль) та DIPEA (0,032 мл, 0,186 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали пропіоновий ангідрид (0,019 мл, 0,149 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г, нагрівали до 23 °С та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал розділяли між EtOAc та водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в EtOAc та MeOH, адсорбували на силікагелі (0,75 г) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи 20% - 100% градієнт EtOAc в гептані на 4 г силікагелевій колонці (Single Step™), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (48 мг, вихід 84%), у вигляді майже-білої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,94-1,05 (м, 3H), 1,16-1,18 (м, 6H), 2,41 (квін, J = 7,8 Гц, 2H), 2,52-2,65 (м, 5H), 2,69 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 2,98 (ш с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,70 (т, J = 5,9 Гц, 1,1H), 3,73 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 4,03 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06-4,15 (м, 1H), 4,42 (ш с, 2H), 5,34 (д, J = 7,8 Гц, 0,6H), 5,37 (д, J = 8,3 Гц, 0,4H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 459,0.

[00631] Приклад 138 трет-бутил 4-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат



[00632] В автоклав завантажували червоно-оранжевий розчин трет-бутил 4-(3-(ізопропіламіно)піrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилату (2,0 г, 5,37 ммоль) в ацетоні (100 мл) та діоксані (100 мл) та додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,229 г, 2,148 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (5,04 мл, 53,7 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 17 г при 45 °С. Реакційну суміш фільтрували через Celite™, промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском, використовуючи 10% - 100% градієнт EtOAc в гептані на колонці NH 60 мкм розмір 400 (Shoko Scientific Purif-Pack™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,068 г, 47,5%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,16-1,21 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 2,08 (с, 1,3H), 2,09 (с, 1,7H), 2,58 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 2,70 (т, J = 5,6 Гц, 1,1H), 2,87-2,98 (м, 4H), 3,51 (ш с, 4H), 3,67-3,75 (м, 2H), 4,06-4,15 (м, 1H), 4,41 (с, 1,1H), 4,44 (с, 0,9H), 5,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 7,8 Гц, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 419,0.

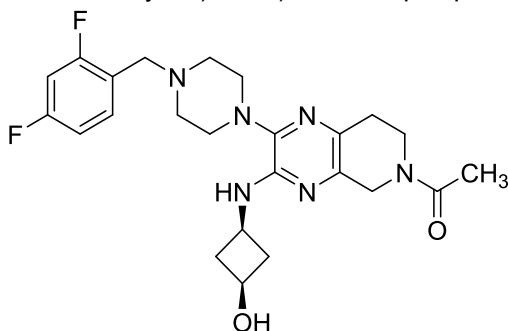
[00633] Приклад 139 (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутил ацетат



[00634] В автоклав завантажували червоно-оранжевий розчин (1s,3s)-3-((2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутанолу (0,3 г, 0,703 ммоль) в ацетоні (15 мл) та діоксані (15 мл) та додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,030 г, 0,281 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (0,661 мл, 7,03 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 4 днів при 45 °С. Реакційну суміш фільтрували через Celite™,

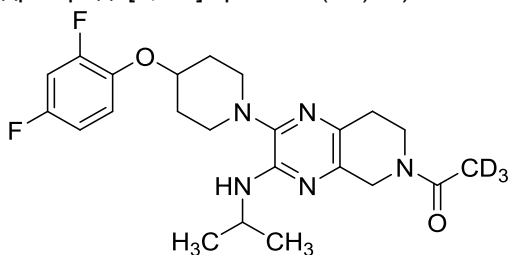
промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (3 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи градієнт елюента 30% - 100% EtOAc в гептані на 90 г силікагелевій колонці (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (119,7 мг, 33,1%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,97-2,00 (м, 3H), 2,07 (с, 1,3H), 2,08 (с, 1,7H), 2,10-2,17 (м, 2H), 2,55-2,63 (м, 5H), 2,67-2,74 (м, 3H), 2,90-3,10 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,66-3,74 (м, 2H), 4,02-4,12 (м, 1H), 4,39 (с, 1,1H), 4,42 (с, 0,9H), 4,68 (квінд, J = 7,3, 3,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J = 7,8 Гц, 0,6H), 6,15 (д, J = 7,8 Гц, 0,4H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 515,0.

[00635] Приклад 140 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(((1s,3s)-3-гідроксициклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



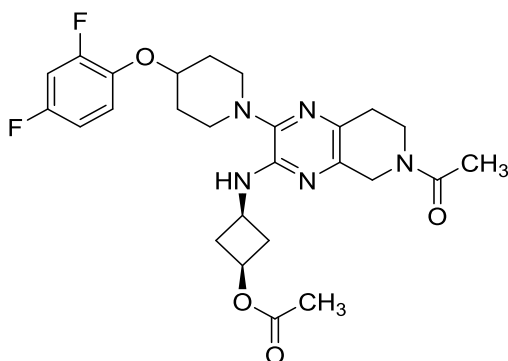
[00636] До розчину (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетату (94,8 мг, 0,184 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали метоксид натрію (5,1 мкл, 0,028 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при 0 °C протягом 1 г, концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику при 30 °C, відновлювали MeOH (2 мл), охолоджували до 0 °C та гасили HOAc (0,005 мл). Реакційну суміш концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику, розділяли між EtOAc (4 мл) та насиченим NH<sub>4</sub>Cl (1 мл) та шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (1 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (79,3 мг, 91%) у вигляді жовтувато-оранжевої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,80-1,88 (м, 2H), 2,07 (с, 1,3H), 2,08 (с, 1,7H), 2,54-2,64 (м, 7H), 2,69 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 2,99 (ш с, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,69 (дт, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 3,77-3,91 (м, 2H), 4,38 (с, 1,1H), 4,41 (с, 0,9H), 4,95-5,00 (м, 1H), 5,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,85 (д, J = 7,8 Гц, 1H) 7,08 (тд, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 473,0.

[00637] Приклад 141 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-d3-етан-1-он



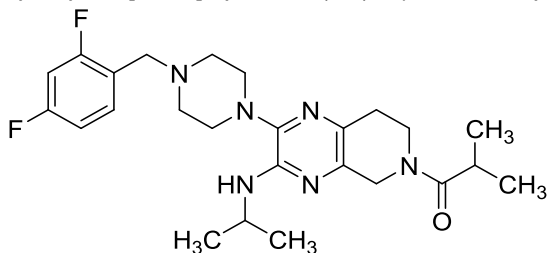
[00638] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-аміну (2,4 г, 5,95 ммоль) та DIPEA (1,56 мл, 8,92 ммоль) в ДХМ (59,5 мл) при 0 °C по краплі додавали ацетилхлорид-d<sub>3</sub> (0,42 мл, 5,95 ммоль). Одержаний розчин перемішували при цій температурі протягом 1 г. Після концентрації, очистка за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи 30% - 100% EtOAc в гептанах забезпечувала одержання вказаної в заголовку сполуки (1,89 г, 70,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 2,7H), 1,21 (д, J = 6,4 Гц, 3,3H), 1,82-1,92 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,59 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 2,71 (т, J = 5,9 Гц, 1,1H), 2,87 (м, 2H), 3,22-3,30 (м, 2H), 3,67-3,74 (м, 2H), 4,06-4,16 (м, 1H), 4,41 (с, 1,1H), 4,43 (с, 0,9H), 4,51 (м, 1H), 5,50 (д, J = 8,3 Гц, 1,1H), 5,54 (д, J = 7,8 Гц, 0,9H), 6,92-7,06 (м, 1H), 7,21-7,35 (м, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 449,0.

[00639] Приклад 142 (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутил ацетат



[00640] В автоклав завантажували червоно-оранжевий розчин (1s,3s)-3-((2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)пiперидин-1-ил)пiридо[3,4-b]пiразин-3-ил)аміно)циклобутанолу (0,355 г, 0,831 ммоль) в ацетоні (15 мл) та діоксані (15 мл) та додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,035 г, 0,332 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (0,780 мл, 8,31 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 48 г при 45 °С. До автоклаву додавали додаткові порції паладію, 10 мас.%, на активованому вугіллі та оцтового ангідриду (0,156 мл, 1,661 ммоль) та реакційну суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом ще 4 днів при 45 °С. Реакційну суміш фільтрували через Celite™, промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (3 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи градієнт елюента 30% - 100% EtOAc в гептані на 90 г силікагелевій колонці (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки як НОАс солі. НОАс сіль розчиняли в MeOH, пропускали через 200 мг VariPure™ IPE картридж (HCO<sub>3</sub>MP) для видалення НОАс та картридж промивали MeOH. Фільтрат концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (165 мг, 38,5%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,86-1,96 (м, 2H), 1,98-2,01 (м, 3H), 2,01-2,08 (м, 2H), 2,08 (с, 1,3H), 2,09 (с, 1,7H), 2,11-2,20 (м, 2H), 2,59 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 2,67-2,77 (м, 3,1H), 2,83-2,91 (м, 2H), 3,29 (д, J = 10,3 Гц, 2H), 3,70 (дт, J = 11,4, 5,8 Гц, 2H), 4,06-4,13 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,52 (дт, J = 8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,69 (тд, J = 7,3, 2,9 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 7,3 Гц, 0,6H), 6,28 (д, J=7,8 Гц, 0,4H), 6,98-7,05 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 516,0.

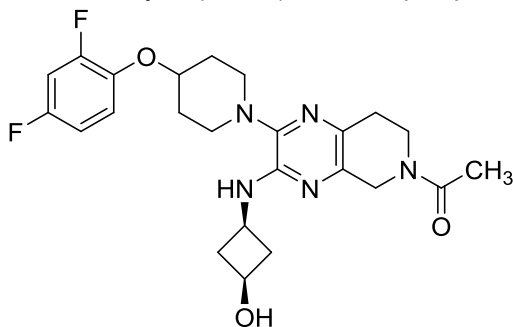
[00641] Приклад 143 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)пiперазин-1-ил)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідро[3,4-b]пiразин-6(5H)-ил)-2-метилпропан-1-он



[00642] До розчину 2-(4-(2,4-дифлуоробензил)пiперазин-1-ил)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропiридо[3,4-b]пiразин-3-аміну (50 мг, 0,124 ммоль) та DIPEA (0,032 мл, 0,186 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ізобутирилхлорид (0,013 мл, 0,124 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г, нагрівали до 23 °С та перемішували протягом ще 15,5 г. Реакційну суміш концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику та розділяли між EtOAc (4 мл) та NH<sub>4</sub>Cl (2 мл). Шари розділяли та органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в EtOAc та MeOH, адсорбували на силікагелі (0,25 г) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи 50% - 100% градієнт EtOAc в гептані на 4 г силікагелевій колонці (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (39,3 мг, 66,9%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 0,99 (д, J = 6,8 Гц, 2,7H), 1,03 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,11-1,22 (м, 6H), 2,58 (ш с, 3,8H), 2,69 (т, J = 5,4 Гц, 1,2H), 2,88-3,13 (м, 5H), 3,58 (с, 2H), 3,75 (дт, J = 10,9, 5,6 Гц, 2H), 4,05-4,17 (м, 1H), 4,41 (с, 1,1H), 4,49 (с, 0,9H), 5,29-5,42 (м, 1H), 7,08 (тд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (тд, J = 9,9, 2,7 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 473,0.

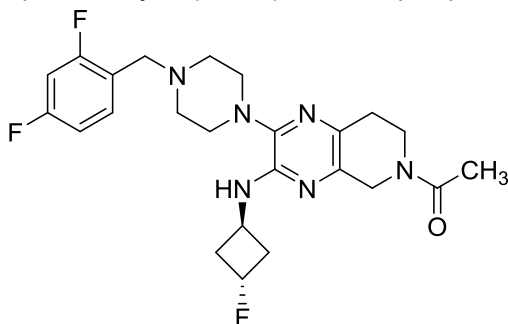
[00643] Приклад 144 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)пiперидин-1-ил)-3-(((1s,3s)-3-

гідроксициклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00644] До розчину (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуорофеноксипіперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетату (146,5 мг, 0,284 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали метоксид натрію (7,89 мкл, 0,043 ммоль) при 0 °C. Реакцію перемішували при 0 °C протягом 1 г, концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику при 30 °C, відновлювали MeOH (2 мл), охолоджували до 0 °C та гасили HOAc (0,005 мл). Реакційну суміш концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику, розділяли між EtOAc (6 мл) та насиченим NH<sub>4</sub>Cl (4 мл) та шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (119,5 мг, 89%), у вигляді жовтої олії. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,84-1,93 (м, 4H), 2,04-2,11 (м, 5H), 2,56-2,65 (м, 2,9H), 2,71 (т, J = 5,9 Гц, 1,1H), 2,87 (т, J = 10,3 Гц, 2H), 3,27 (дд, J = 8,1, 4,2 Гц, 2H), 3,70 (дт, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 3,79-3,91 (м, 2H), 4,40 (с, 1,1H), 4,42 (с, 0,9H), 4,51 (тт, J = 8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,99-5,04 (м, 1H), 5,99 (д, J = 7,3 Гц, 1,1H), 6,03 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99-7,04 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 473,9.

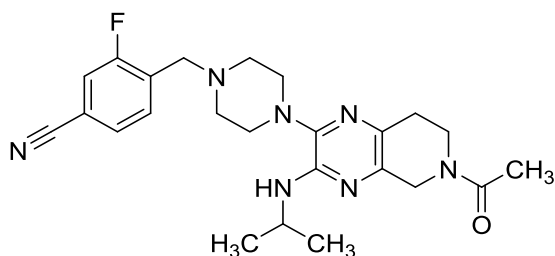
[00645] Приклад 145 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)пiперазин-1-іл)-3-(((1r,3r)-3-флуороциклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



[00646] До розчину 1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)пiперазин-1-іл)-3-(((1s,3s)-3-гідроксициклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанону (25 мг, 0,053 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали DAST (9,1 мкл, 0,069 ммоль) у вигляді розчину в ДХМ (0,5 мл) при -78 °C протягом 2 хв. Реакцію перемішували при -78 °C протягом 2 г, повільно нагрівали до 23 °C та перемішували протягом ще 14,5 г при 23 °C. Реакційну суміш охолоджували до -78 °C та до суміші додавали додаткову порцію DAST (0,021 мл, 0,159 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до 23 °C та перемішували протягом ще 24 г, охолоджували до 0 °C та гасили водою (5 мл). Неочищений продукт екстрагували EtOAc (2 x 10 мл), органічні екстракти об'єднували, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал відновлювали в DMSO (0,5 мл), промивали DMSO (2 x 0,25 мл) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб В, використовуючи 20% - 50% ACN градієнт, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (1,2 мг, 3,8%) як майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 2,18-2,23 (м, 3H), 2,36-2,50 (м, 2H), 2,55-2,69 (м, 2H), 2,73 (т, J = 5,4 Гц, 0,9H), 2,80-2,86 (м, 1,1H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,47-3,72 (м, 4H), 3,81 (т, J = 5,6 Гц, 1,1H), 3,87 (т, J = 6,1 Гц, 0,9H), 4,49 (с, 2H), 4,55-4,59 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 5,15-5,21 (м, 0,6H), 5,26-5,33 (м, 0,4H), 7,65-7,71 (м, 1H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,9.

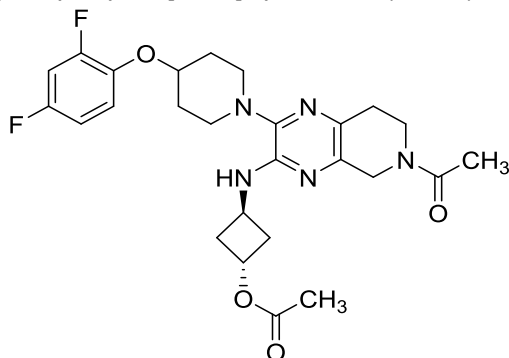
[00647] Приклад 146 4-((4-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)пiперазин-1-іл)метил)-3-флуоробензонітрил





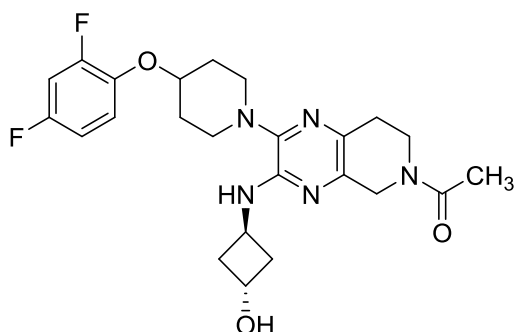
[00648] Об'єднували 1-(3-(ізопропіламіно)-2-(піперазин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанону гідрохлорид (132,2 мг, 0,218 ммоль) та 3-флуоро-4-формилбензонітрил (32,6 мг, 0,218 ммоль) в DCE (1 мл) та додавали триацетоксигідроборат натрію (64,8 мг, 0,306 ммоль) при 23 °С. Реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 43 г. До реакційної суміші додавали додаткову порцію триацетоксигідроборату натрію (64,8 мг, 0,306 ммоль) та суміш перемішували протягом ще 24 г при 23 °С. Одержаний залишок розводили DCE (1 мл), фільтрували, промивали MeOH та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Одержаний неочищений матеріал відновлювали в ДМСО (1 мл), фільтрували, промивали ДМСО (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою ВЕРХ, Спосіб А, з одержанням вказаної в заголовку сполуки, як ТФК солі (28,0 мг, 22,68%), у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,13-1,28 (м, 6H), 2,08 (с, 1,3H), 2,09 (с, 1,7H), 2,59 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 2,67-2,75 (м, 1,1H), 2,90-3,21 (м, 2H), 3,28-3,63 (м, 6H), 3,67-3,77 (м, 2H), 4,06-4,19 (м, 1H), 4,42 (с, 1,1H), 4,45 (с, 0,9H), 4,50 (ш с, 2H), 5,68-5,77 (м, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,87-7,92 (м, 1H), 8,01-8,22 (м, 1H), 10,22 (ш с, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 452,0.

[00649] Приклад 147 (1*r*,3*r*)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-*b*]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетат



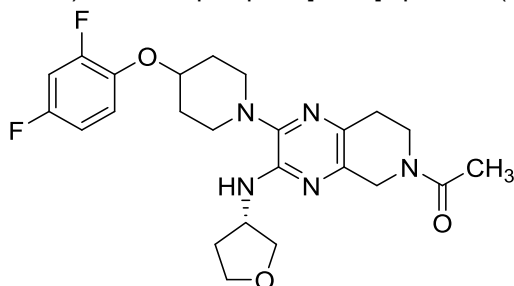
[00650] В автоклав завантажували оранжевий розчин (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-3-іл)аміно)циклобутанолу (0,8 г, 1,872 ммоль) в ацетоні (30 мл) та діоксані (30 мл) та додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,100 г, 0,936 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (3 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (1,758 мл, 18,72 ммоль) при 23 °С. Суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 3 днів при 45 °С. До реактору додавали додаткові порції паладію, 10 мас.%, на активованому вугіллі (0,100 г, 0,936 ммоль) та оцтового ангідриду (0,352 мл, 3,74 ммоль) та суміш перемішували під гідрогеном при 45 кПа протягом 2 додаткових днів при 45 °С. Реакційну суміш фільтрували через Celite<sup>TM</sup>, промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал розчиняли в толуолі (2 мл) та очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи 30% - 100% градієнт EtOAc в гептані на 160 г силікагелевій колонці (Single Step<sup>TM</sup>) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (270 мг, 28,0%), у вигляді майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,83-1,97 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 2,04-2,12 (м, 5H), 2,33-2,41 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 2,59 (т, J = 5,9 Гц, 0,9H), 2,71 (т, J = 5,6 Гц, 1,1H), 2,89 (т, J = 10,0 Гц, 2H), 3,20-3,34 (м, 4H), 3,56-3,79 (м, 2H), 4,40 (с, 1,1H), 4,43 (с, 0,9H), 4,47-4,59 (м, 2H), 5,05 (тд, J = 6,9, 3,2 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 6,8 Гц, 0,6 H), 6,27 (д, J=6,8 Гц, 0,4H), 6,94-7,11 (м, 1H), 7,22-7,43 (м, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 515,9.

[00651] Приклад 148 1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(((1*r*,3*r*)-3-гідроксициклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



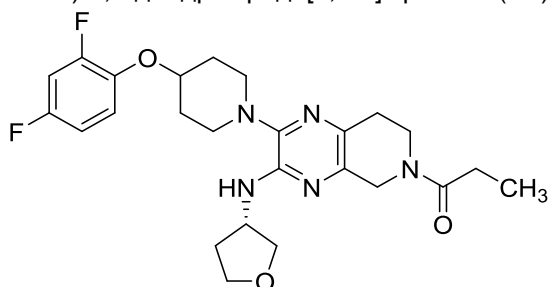
[00652] До майже-білої суспензії (1r,3r)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетату (108 мг, 0,209 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали метоксид натрію (5,8 мкл, 0,031 ммоль) при 23 °С. Реакцію перемішували при 23 °С протягом 15 хв, концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику при 30 °С, відновлювали MeOH (2 мл), охолоджували до 23 °С та гасили HOAc (0,010 мл). Реакційну суміш концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику, розділяли між EtOAc (6 мл) та насиченим NH<sub>4</sub>Cl (4 мл) та шари розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, промивали EtOAc та сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (99 мг, 100%) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,87-1,93 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 5H), 2,12-2,20 (м, 2H), 2,21-2,32 (м, 2H), 2,55-2,62 (м, 0,9H), 2,71 (т, J = 5,1 Гц, 1,1H), 2,88 (т, J = 10,0 Гц, 2H), 3,28 (ш с, 2H), 3,63-3,80 (м, 2H), 4,29 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,40 (с, 1,1H) 4,43 (с, 0,9H), 4,47-4,62 (м, 1H), 4,95 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 5,99 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,03 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,96-7,08 (м, 1H), 7,23-7,36 (м, 2H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> 474,0.

[00653] Приклад 149 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



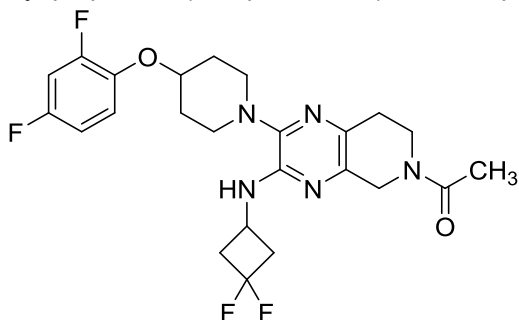
[00654] До розчину (S)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-аміну (2,0 г, 4,68 ммоль) в діоксан:ацетон (50 мл; 1,5:1) додавали As<sub>2</sub>O (4,8 мл, 50,9 ммоль) та Pd/C (400 мг, 3,76 ммоль); потім, реакцію перемішували при 60 °С в атмосфері H<sub>2</sub> (345 кПа) протягом 72 г. Суміш фільтрували через шар Celite™ та промивали EtOAc. Реакційний розчин розводили EtOAc (50 мл) та виливали в нас. водний NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), потім промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 x 30 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (193,4 мг), у вигляді майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,88-1,89 (м, 4H), 2,05-2,09 (м, 4H), 2,60-2,90 (м, 4H), 3,30-3,40 (м, 4H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,68-3,74 (м, 2H), 3,85-3,95 (м, 2H), 4,38-4,51 (м, 4H), 5,91 (дд, J = 6,0, 4,4 Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 474,3.

[00655] Приклад 150 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он



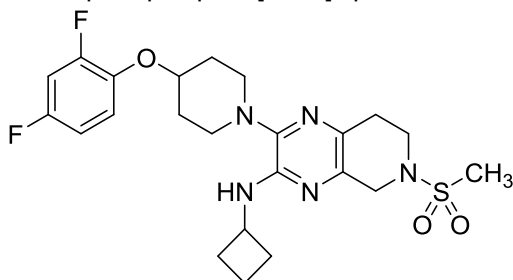
[00656] До розчину (S)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-аміну (2,5 г, 5,85 ммоль) в діоксан:ацетон (105 мл, 1,5:1) додавали пропіононий ангідрид (7 мл, 3,76 ммоль) та Pd/C (400 мг, 3,76 ммоль); потім, реакцію перемішували при 60 °C та атмосфері H<sub>2</sub> (345 кПа) протягом 72 г. Суміш фільтрували через шар Celite™ та промивали EtOAc. Реакційний розчин розводили EtOAc (50 мл) та виливали в нас. водний NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) потім промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 x 30 мл). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (125 мг), у вигляді майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0,97-1,03 (м, 3H), 1,87-2,04 (м, 6H), 2,15-2,25 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 2H), 2,58-2,60 (м, 1H), 2,69-2,73 (м, 1H), 2,88 (к, J = 9,6 Гц, 2H), 3,30-3,34 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,70-3,74 (м, 2H), 3,84-3,90 (м, 2H), 4,35-4,60 (м, 4H), 5,88-5,92 (м, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H); ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 488,3.

[00657] Приклад 151 1-(3-((3,3-дифлуороциклобутил)аміно)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он



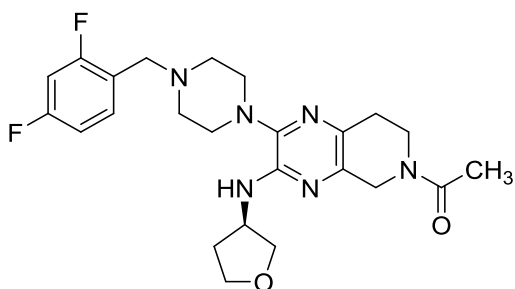
[00658] В автоклав завантажували жовто-оранжевий розчин N-(3,3-дифлуороциклобутил)-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)піrido[3,4-b]піразин-3-аміну (250 мг, 0,559 ммоль) в ацетоні (10 мл) та діоксані (10 мл) додавали паладій, 10 мас.%, на активованому вугіллі (23,8 мг, 0,223 ммоль) у вигляді суспензії в діоксані (2 мл) під нітрогеном. Далі додавали оцтовий ангідрид (0,525 мл, 5,59 ммоль) при 23 °C. Суміш перемішували під гідрогеном при 310 кПа протягом 45 г при 45 °C. Реакційну суміш фільтрували через Celite™, промивали діоксаном та концентрували шляхом упарювання на роторному випарнику. Неочищений матеріал очищали за допомогою хроматографії з середнім тиском використовуючи градієнт елюента 30% - 100% EtOAc в гептані на 80 г колонці з силікагелем (Single Step™) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (145 мг, 52,6%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, суміш ротамерів) δ м.д. 1,80-1,95 (м, 2H), 2,03-2,08 (м, 2H), 2,0 (с, 1,3H), 2,09 (с, 1,7H), 2,60 (т, J = 5,6 Гц, 0,9H), 2,67-2,80 (м, 3,1H), 2,83-2,98 (м, 4H), 3,31-3,38 (м, 2H), 3,71 (дт, J = 11,2, 5,6 Гц, 2H), 4,14-4,27 (м, 1H), 4,42 (с, 1,1H), 4,45 (с, 0,9H), 4,53 (тт, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 6,46 (дд, J = 14,6, 6,8 Гц, 1H), 6,98-7,06 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 2H); ESI-MS m/z 493,9 (M+H)<sup>+</sup> 493,9.

Приклад 152 N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін



[00659] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 11, використовуючи N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін з одержанням вказаної в заголовку сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1,55-1,75 (м, 2H), 1,84-1,96 (м, 2H), 1,96-2,14 (м, 4H), 2,18-2,32 (м, 2H), 2,75 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,84-2,95 (м, 2H), 2,95-3,03 (м, 3H), 3,26-3,33 (м, 2H), 3,45 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,30-4,44 (м, 1H), 4,52 (тт, J = 8,1, 3,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,95-7,08 (м, 1H), 7,23-7,37 (м, 2H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> 494,0.

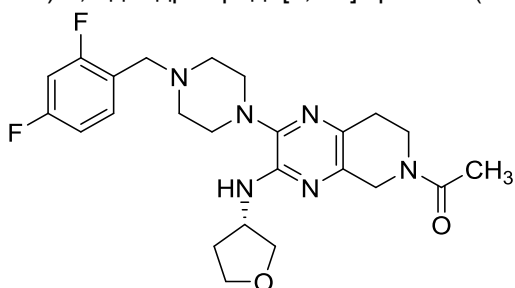
[00660] Приклад 153 (R)-1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00661] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 149 використовуючи

(R)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-3-амін, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,82-1,86 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,33-2,36 (м, 1H), 2,59-2,66 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 4H), 3,63 (с, 1H), 3,69-3,72 (м, 2H), 3,85-3,88 (м, 2H), 3,95-3,99 (м, 2H), 4,46-4,64 (м, 3H), 4,87-4,90 (м, 1H), 6,79-6,90 (м, 2H), 7,39-7,41 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  473,1.

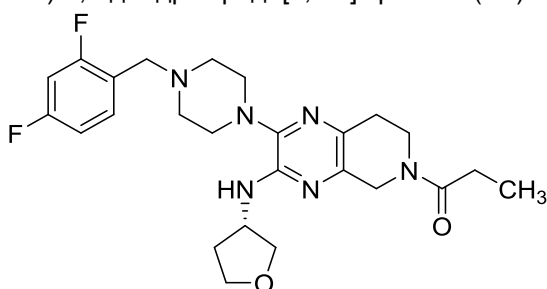
[00662] Приклад 154 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00663] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 149 використовуючи

(S)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-3-амін з одержанням вказаної в заголовку сполуки як майже-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,82-1,86 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,33-2,36 (м, 1H), 2,59-2,66 (м, 4H), 2,79 (дт,  $J = 21,6, 5,6$  Гц, 2H), 3,05-3,15 (м, 4H), 3,63 (с, 1H), 3,69-3,72 (м, 2H), 3,85-3,88 (м, 2H), 3,98-4,00 (м, 2H), 4,48-4,64 (м, 3H), 4,88-4,92 (м, 1H), 6,82 (т,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 6,84 (т,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 7,39 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  473,1.

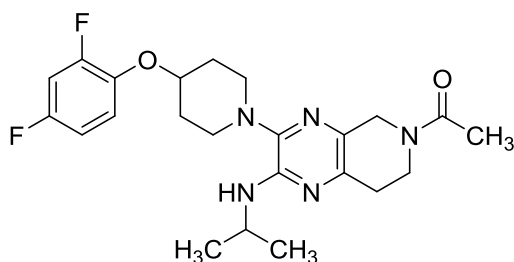
[00664] Приклад 155 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он



[00665] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 150 використовуючи

(S)-2-(4-(2,4-дифлуоробензил)піперазин-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-3-амін, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,18 (к,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,75-1,85 (м, 1H), 2,25-2,46 (м, 3H), 2,55-2,65 (м, 4H), 2,75-2,80 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 4H), 3,59-3,70 (м, 4H), 3,87-3,90 (м, 2H), 3,96-3,98 (м, 2H), 4,46-4,62 (м, 3H), 4,85-4,95 (м, 1H), 6,75-6,90 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  487,3.

[00666] Приклад 156 1-(3-(4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-*b*]піразин-6(5H)-іл)етанон



[00667] Вказану в заголовку сполуку одержували по способу аналогічному Прикладу 120 використовуючи 4-(2,4-дифлуорофенокси)піперидин, HCl, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної плівки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 0,85-0,93 (м, 1H), 1,25 (д,  $J = 6,4$  Гц, 6H), 1,95 (ддд,  $J = 12,1, 8,2, 3,7$  Гц, 2H), 2,09-2,17 (м, 2H), 2,20 (д,  $J = 8,8$  Гц, 3H), 2,74 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 2,84 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 2,92-3,02 (м, 2H), 3,35 (дд,  $J = 8,3, 3,9$  Гц, 2H), 3,81 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 3,86 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 4,12-4,21 (м, 1H), 4,46 (дд,  $J = 7,1, 3,7$  Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 6,85-6,91 (м, 1H), 6,96-7,02 (м, 1H), 7,18 (тд,  $J = 8,8, 5,4$  Гц, 1H); ESI-MS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  446,90.

[00668] Сполуки даного винаходу можуть бути введені окремо або у вигляді фармацевтичної композиції. На практиці, сполуки даного винаходу зазвичай вводять у вигляді фармацевтичних композицій, тобто, в суміші з щонайменше одним фармацевтичним прийнятним наповнювачем. Питома вага і природа будь-якого фармацевтично прийнятного наповнювача(ів) визначаються властивостями вибраної сполуки винаходи, вибраним способом введення і стандартної фармацевтичної практики.

[00669] В одному з варіантів реалізації, даний винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять: сполуку винаходу і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.

[00670] При здійсненні лікування пацієнта в разі необхідності такого лікування, сполуку винаходу можна вводити в будь-якій формі і шляхом, що робить сполуку біологічно доступною. Сполуки даного винаходу можуть бути введені різними шляхами, в тому числі перорально, зокрема, у вигляді таблетки і капсули. Сполуки винаходу можуть бути введені парентеральним способом, більш особливо, шляхом інгаляції, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, трансдермально, інтраназально, ректально, вагінально, в око, місцево, сублінгвально і букально, внутрішньоочеревенно, в жирову тканину, інтратекально та за допомогою локальної доставки, наприклад, за допомогою катетера або стента.

[00671] Спеціаліст в даній галузі може легко вибрати потрібну форму і спосіб введення в залежності від конкретних характеристик вибраної сполуки, розладу або стану, що підлягає лікуванню, стадії захворювання або стану та інших відповідних обставин. Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути введені пацієнту, наприклад, у вигляді таблеток, капсул, саше, листів, пастилок, облаток, еліксирів, мазей, трансдермальних пластирів, аерозолів, інгаляцій, супозиторіїв, розчинів і суспензій.

[00672] Фармацевтичні композиції даного винаходу готують за допомогою способів добре відомих у фармацевтичній галузі і містять, щонайменше, одну з сполук винаходу як активний інгредієнт. Кількість сполуки цього винаходу може варіюватись в залежності від його конкретної форми і може становити від 1% до близько 50% по масі одиничної дозованої форми. Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" стосується матеріалів зазвичай використовуваних при отриманні фармацевтичних композицій і вони повинні бути фармацевтично чистими і нетоксичними в використовуваних кількостях. Як правило, вони представляють собою тверду речовину, напівтверду речовину або рідкий матеріал, який в агрегаті може слугувати в якості носія або середовища для активного інгредієнта. Деякі приклади фармацевтично прийнятих наповнювачів можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences і Handbook of Pharmaceutical Excipients і включають розчинники, розріджувачі, носії, мазеві основи, зв'язувальні речовини, дезінтегратори, змашувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, подолоджувачі, ароматизатори, гелеві основи, матриці з уповільненим вивільненням, стабілізатори, консерванти, розчинники, суспендуючі агенти, буфери, емульгатори, барвники, пропеланти, покривні агенти та інші.

[00673] Дані фармацевтичні композиції переважно формують у вигляді одиничної дозованої форми, де кожна доза, як правило, містить від близько 0,5 мг до близько 100 мг сполук даного винаходу. Термін "одинична дозована форма" стосується фізично дискретної одиниці, що містить задану кількість активного інгредієнта, в поєднанні з відповідним фармацевтичним наповнювачем, яку вводять один або більше разів протягом всього режиму дозування для отримання бажаного терапевтичного ефекту. Можуть бути прийняті одна або більше "одиничних дозованих форм", щоб вплинути на дозування лікування при щоденному графіку.

[00674] В одному з конкретних варіантів реалізації композиція являє собою фармацевтичну композицію, адаптовану для перорального введення, таку як таблетка або капсула або рідка рецептура, наприклад, розчин або суспензія, адаптована для перорального введення. У ще одному іншому особливому варіанті, фармацевтична композиція являє собою рідку композицію, адаптовану для парентерального введення.

[00675] Сполуки цього винаходу є модуляторами GPR6, зокрема, антагоністами або зворотними агоністами, і як такі корисні при лікуванні і профілактиці станів, пов'язаних з GPR6. Як вже згадувалося вище, основні стріарні цілі допамінергічної іннервації знаходяться в медіальних шипуватих нейронах (MCN) стріопаллідарних (непрямих) і стріатонігральних (прямих) шляхів виходу. MCN прямих шляхів виходу експресують допамінові рецептори D1, тоді як ті, що розташовані в непрямому шляху експресують рецептори D2. GPR6 переважає в D2 рецепторі, що експресує MCN в стріатумі, де активність GPR6 функціонально протилежна сигналізації D2 рецептора. Антагонізм або зворотний агонізм Gs зв'язаних GPR6 зменшує цАМФ в MCN і забезпечує функціональну альтернативу допамінопосередкованій активації рецепторів D2.

[00676] Антагонізм або зворотний агонізм Gs пов'язаний з GPR6 забезпечує функціональну альтернативу допамінопосередкованій активації рецепторів D2. Таким чином, сполуки, що модулюють активність GPR6, є корисними для лікування різних неврологічних і психічних розладів. Наприклад, для розладів руху, включаючи хворобу Паркінсона і хвороба Хантінгтона, або окремо, або в комбінації з іншими засобами, що схвалені для лікування хвороби Паркінсона, у тому числі L-ДОПА, допамінергічні агоністи, інгібітори MAO B, інгібітори ДОПА-декарбоксилази і інгібітори C(O)MT. Інші показані захворювання, які можуть бути піддані лікуванню шляхом модуляції GPR6, включають наркоманію і розлади харчової поведінки, когнітивні розлади, шизофренію, біполярні розлади і депресію.

[00677] В іншому варіанті реалізації, винахід пропонує способи лікування станів, пов'язаних з GPR6, що включають: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки даного винаходу. В іншому варіанті реалізації, сполука даного винаходу призначена для застосування в якості лікарського засобу. Винахід також відноситься до застосування сполуки винаходу, включаючи застосування для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, пов'язаних з GPR6, описаних в даному документі. Сполуки винаходу можуть бути корисні в якості модуляторів GPR6 для різних суб'єктів (наприклад, людей, ссавців, що не відносяться до людини, і нессавців).

[00678] Як використовується в даному документі, терміни "стан", "розлад" і "захворювання" відносяться до будь-якого хворобливого або ненормального стану. Термін "стан, пов'язаний з GPR6" включає стани, розлади і захворювання в яких модулятори GPR6 забезпечують терапевтичну користь, такі як хвороба Паркінсона, леводопа індукована дискінезія і хвороба Хантінгтона, наркоманія, розлади харчової поведінки, когнітивні розлади, шизофренія, біполярні розлади і депресія.

[00679] Терміни "лікувати", "лікування" і "терапія" включають поліпшення станів, описаних в даному документі. Терміни "лікувати", "лікування" і "терапія" включають всі процеси, що забезпечують уповільнення, переривання, затримку, контролювання або припинення стану або розвиток станів, описаних в даному документі, але не обов'язково вказує на повне усунення всіх симптомів або лікування від стану. Терміни "лікувати", "лікування" і "терапія" призначені для включення терапевтичного лікування таких розладів. Терміни "лікувати", "лікування" і "терапія" призначені для включення профілактичного лікування таких розладів.

[00680] Як використовується в даному документі, терміни "пацієнт" і "суб'єкт" включають людей і ссавців, що не відносяться до людини, наприклад, ссавців, таких як миші, щури, морські свинки, собаки, кішки, кролики, корови, коні, вівці, кози і свині. Термін також включає птахів, риб, рептилій, амфібій і тому подібне. Зрозуміло, що більш конкретним пацієнтом є людина. Крім того, більш конкретними пацієнтами та суб'єктами є ссавці, які не відносяться до людини, такі як миші, щури і собаки.

[00681] Як використовується в даному документі, термін "ефективна кількість" стосується кількості сполуки винаходу, що лікує при введенні однієї або декількох доз пацієнтові, що страждає від зазначеного стану. Ефективна кількість може бути легко визначено як практикуючим діагностом, так і фахівцем в цій галузі, при використанні відомих методів і шляхом оцінки результатів, отриманих в аналогічних умовах. При визначенні ефективної кількості дози, до уваги діагностом приймається ряд факторів, у тому числі, але не обмежуючись ними, вид пацієнта, його розмір, вік і загальний стан здоров'я; специфічний стан, розлад або захворювання; ступінь, або залученість, або тяжкість стану, розладу або захворювання, реакція окремого пацієнта; конкретна сполука, що вводиться; спосіб введення;

характеристики біодоступності рецептури, що вводиться; схема прийому; використання супутнього лікарського засобу; та інші відповідні обставини. Ефективна кількість даного винаходу, дозування лікування, як очікується, знаходиться в діапазоні від 1 мг до 200 мг. Конкретні кількості можуть бути визначені фахівцем в даній галузі. Хоча ці дози засновані на середньому людському суб'єкті, що має масу від близько 60 кг до близько 70 кг, лікар зможе визначити відповідну дозу для інших пацієнтів.

[00682] Патологічна ознака хвороби Паркінсона (БП) є втрата нейрональних клітин в чорній субстанції. Дегенерація нігостріатного шляху викликає зниження стріарної концентрації допаміну, що призводить до моторних і немоторних клінічних проявів. Багато пацієнтів з хворобою Паркінсона приймають леводопа, що є пролікарською формою допаміну. Леводопа має загальні серйозні побічні ефекти, в тому числі викликає дискінезію (LID), розлади контролю імпульсу (ICD), психотичні симптоми і порушення сну. LID є прогресуючим (у 90% пацієнтів з ХП розвивається LID протягом 10 років). Незворотні адаптації відбуваються в сигналізації рецептора D1 в MCN в моделях LID у гризунів включаючи знижену десенсibiliзацію, що ведуть до підвищеної чутливості в прямому шляху. Генетична інактивація D1, але не D2 рецепторів, скасовує LID в мишей. Однак блокада передачі сигналів D1 рецептора не впливає на протипаркінсонічну ефективність L-ДОПА.

[00683] В конкретному варіанті реалізації, даний винахід пропонує спосіб лікування хвороби Паркінсона, що включає: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки даного винаходу. Тобто, даний винахід також пропонує застосування сполуки винаходу, включаючи застосування для виготовлення лікарського засобу, для лікування хвороби Паркінсона.

[00684] Сполуки даного винаходу можуть бути об'єднані з однією або більше інших фармакологічно активних сполук або терапій для лікування одного або більше розладів, захворювань або станів, при яких показаний GPR6, і які можна вводити одночасно, послідовно або окремо в комбінації з однією або більше сполук або терапій для лікування хвороби Паркінсона, леводопа викликаной дискінезії, хвороби Хантінгтона, наркоманії, розладів харчової поведінки, когнітивних розладів, шизофренії, біполярних розладів і депресії. Такі комбінації можуть забезпечити значні терапевтичні переваги, в тому числі, меншу кількість побічних ефектів, поліпшену здатність лікувати популяції пацієнтів, що отримували лікування в недостатній мірі, або синергічну активність. Зокрема, сполуки даного винаходу можуть бути введені з леводопа для лікування хвороби Паркінсона. Даний винахід пропонує спосіб лікування хвороби Паркінсона, що включає: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки даного винаходу в комбінації з леводопа. Даний винахід також пропонує застосування сполуки даного винаходу в комбінації з леводопа, включно із застосуванням для виготовлення лікарського засобу, для лікування хвороби Паркінсона.

[00685] Активність сполук в якості модуляторів GPR6 може бути визначена за допомогою різних способів, включаючи in vitro і in vivo способи.

[00686] Приклад А.1

[00687] Інгібування активності цАМФ в GPR6 in vitro дослідженні

[00688] Це клітинне дослідження вимірює здатність сполук пригнічувати конститутивну активність цАМФ GPR6 рецептора, що експресується в CHO-K1 клітинах. CHO клітини стабільно експресували GPR6 рецептор, чия експресія контролюється тетрациклін індукцибельним елементом. Клітини вирощували в середовищі, що містить F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл Гігромаїну. Експресію рецептора GPR6 індукували протягом 20 год за допомогою 1 мкг/мл доксицикліну (sigma D9891) в культуральному середовищі. Після додавання доксицикліну клітини наносили на планшети з щільністю 250-500 клітин на лунку в напівоб'ємні чорні планшети з прозорим дном (Costar) і поміщали в інкубатор (37°, 5% C(O)<sub>2</sub>) на 20 годин до дослідження цАМФ.

[00689] Культуральне середовище видаляли з клітин і їх промивали 50 мкл буфера Рінгера (MgCl<sub>2</sub> 0,047 мг/мл, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,18 мг/мл, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,1 мг/мл, KCl 0,34 мг/мл, NaHC(O)<sub>3</sub> 1,26 мг/мл, D-глюкоза 1,8 мг/мл, NaCl 7 мг/мл; pH = 7,4). Сполуки суспендовані в ДМСО розводили буфером Рінгера, що містив 0,5% БСА вільного від жирної кислоти, і інкубували клітини протягом 45 хв при 37° і 5% C(O)<sub>2</sub>. Після інкубування клітин їх інкубували протягом 10 хв при кімнатній температурі з розчином міченого Eu-цАМФ з набору дослідження Perkin Elmer Lance HTRF UltracAMP (TRF0264). Потім додавали розчин ULight™-anti-cAMP з набору Lance HTRF і інкубували на шейкері при кімнатній температурі протягом 1 години і потім проводили HTRF детектування на BMG PolarStar Omega.

[00690] Отримували IC<sub>50</sub> криві, використовуючи логістичне рівняння з чотирма параметрами, використовуючи GraphPad Prism 5.03. Виміряні IC<sub>50</sub> значення (мкМ) прикладів сполук в цьому

дослідженні наведені в таблиці нижче.

[00691] Приклад А.2

[00692] Інгібування активності цАМФ в GPR6 in vitro дослідженні

- 5 [00693] Це клітинне дослідження вимірює здатність сполук пригнічувати конститутивну активність цАМФ GPR6 рецептора, що експресується в CHO-K1 клітинах. CHO клітини стабільно експресували GPR6 рецептор, чия експресія контролюється тетрациклін індукцибельним елементом. Клітини вирощували в середовищі, що містить F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл Гігроміцину. Експресію рецептора GPR6 індуквали протягом 20 год за допомогою 2 мкг/мл доксицикліну (sigma D9891) в культуральному середовищі. Після
- 10 додавання доксицикліну клітини наносили на планшети з щільністю 550-750 клітин на лунку в 96 лункові напівоб'ємні чорні планшети для культур (Costar) і поміщали в інкубатор (37°, 5% C(O)<sub>2</sub>) на 20 годин до дослідження цАМФ.

- 15 [00694] Культуральне середовище видаляли з клітин і їх промивали 50 мкл буфера Рінгера (MgCl<sub>2</sub> 0,047 мг/мл, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,18 мг/мл, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,1 мг/мл, KCl 0,34 мг/мл, NaHC(O)<sub>3</sub> 1,26 мг/мл, D-глюкоза 1,8 мг/мл, NaCl 7 мг/мл; pH = 7,4). Сполуки суспендовані в ДМСО розводили буфером Рінгера, що містив 0,5% БСА вільного від жирної кислоти плюс 300 мкМ IBMX, і інкубували клітини протягом 45 хв при 37° і 5% C(O)<sub>2</sub>. Після інкубування клітин їх інкубували протягом 10 хв при кімнатній температурі з розчином міченого Eu-цАМФ з набору дослідження Perkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP (TRF0263). Потім додавали розчин ULight<sup>TM</sup>-anti-cAMP з
- 20 набору Lance HTRF і інкубували на шейкері при кімнатній температурі протягом 1 години і потім проводили HTRF детектування на зчитувачі планшетів Perkin Elmer Envision.

[00695] Отримували IC<sub>50</sub> криві, використовуючи логістичне рівняння з чотирма параметрами, використовуючи GraphPad Prism 5.03. Виміряні IC<sub>50</sub> значення (мкМ) прикладів сполук в цьому дослідженні наведені в Таблиці 1 нижче.

- 25 [00696]

Таблиця 1

Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>	Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>	Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>
1		340,2	53		95	105		
2		71,5	54		59,3	106		
3		61,8	55		109,6	107	24,9	
4	29,8		56		179,4	108	31,4	
5	17,9		57		93,5	109	23,2	
6	55,2		58	26,6		110	22,1	
7	86,6		59		49,7	111	23	
8	16,8		60		>1000	112	10,4	
9		210,6	61		131,7	113	20,9	
10	17,3		62		69,2	114	18,5	
11		95,6	63		37,8	115	23,9	
12						116		199,7
13			65			117		27,4
14	62,6		66	145		118		11,4
15	14,9		67	9,4		119		23,6
16	19,5		68	15,2		120		249,8
17	18		69	26,5		121		341,5
18	38,7		70		17,1	122		247
19	105		71	8,5		123		187,7
20	122		72	23,7		124		43,2
21	149		73	16,6		125		200,2
22		78,1	74		140,2	126		107,1
23	391		75		30,3	127		>1000
24		129,2	76	13,4		128		55
25			77	19,7		129		62
26			78	8,8		130		319,3
27			79	9,8		131		27,6
28			80	24,9		132		129,5
29	178		81		59,5	133		74,8
30	87		82		73,7	134		27
31	208		83	13,8		135		43,7



Таблиця 1

Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>	Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>	Пр.	A.1 IC <sub>50</sub>	A.2 IC <sub>50</sub>
32	76		84		90,1	136		27,9
33	52		85	10,4		137		30,9
34	68		86	13,7		138		>1000
35	88		87	13,8		139		219,8
36	98		88	32,7		140		122
37	91		89			141		33,7
38	85		90			142		113,5
39	126		91	11,5		143		29
40	259		92	12		144		61,5
41		212,2	93	13,8		145		185,9
42		193,3	94	19,9		146		362,9
43		115,5	95	32,5		147		603,9
44		62,5	96	26,9		148		78
45		74,1	97		163	149		58,7
46	35		98		110,6	150		39,2
47		24,6	99	8,3		151		35,9
			100	57,2		152		49,3
49	9,1		101	78,8		153		63,2
50		79,5	102	111		154		97,8
51	6,6		103	64		155		59,1
52		73,2	104			156	9,5	

[00697] Приклад В

[00698] Викликана галоперидолом каталепсія – in vivo модель хвороби Паркінсона у гризунів

- [00699] Рухові симптоми хвороби Паркінсона включають акінезію, брадікінезію, ригідність, тремор та аномалії постави та пов'язані з втратою нігральних допамінергічних клітин та зниженням рівнів стріатального допаміну. Введення галоперидолу гризунам призводить до перехідного паркінсоноподібного стану, що відновлюється за допомогою введення L-ДОПА (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357-1391) та інших препаратів, які були клінічно апробовані для лікування хвороби Паркінсона. Галоперидол протидіє допаміну D2 та в меншій мірі D1 рецепторам в медіальних шипуватих нейронах, що включають непрямі та прямі шляхи моторного ланцюга, відповідно. Одержаний блок стріатальної допамінової передачі призводить до ненормального знижуючої пульсації в межах базальних ганглієвих ланцюгів, що проявляється у вигляді симптомів м'язової ригідності та каталепсії. Було висловлено припущення, що каталепсія відображає клінічні ознаки хвороби Паркінсона, в результаті чого пацієнти відчувають нездатність ініціювати рухи.

- [00700] Використовували самців щурів Sprague-Dawley (Charles River, Calco, Italy) вагою 175-200 г. В якості альтернативи, використовували самців мишей C57BL6 вагою 25-35 г. Каталепсію викликали підшкірним введенням антагоніста рецептора допаміну галоперидолу (0,3 мг/кг, підшкірно) за 90 хв до дослідження тварин в тесті на вертикальній сітці. Для цього тесту щурів або мишей поміщали на кришку з дротяної сітки 25 см x 43 см клітки з плексигласу розташованої під кутом близько 70 градусів до кам'яної лаві. Об'єкт поміщали на сітку усіма чотирма лапами та розтягували лапи ( "поза жаби"). Використання такої неприродної пози має важливе значення для специфічності цього тесту на каталепсію. Вимірювали проміжок часу від розміщення лап аж до першого повного видалення однієї лапи (латентний спуск) максимально протягом 120 сек для щурів. Для мишей, передні лапи миші поміщали на горизонтальний металевий стрижень, піднятий на 2" над платформою з плексигласу, та реєстрували час протягом до 30 секунд до оцінки. Тест закінчувався, коли передні лапи тварини поверталися на платформу або через 30 секунд. Дослідження повторювали три рази та середнє з трьох досліджень реєстрували в якості показника інтенсивності каталепсії.

- [00701] Вимірювали каталепсію 30 хв, 120 хв і/або 240 хв після введення суб'єктам 0,3 мг/кг і.п. дози галоперидолу разом з тестованою сполукою, що є модулятором GPR6. Визначали рівні тестованої сполуки в плазмі та мозку шляхом відбору зразків тканин в кінці експерименту, що тривав або 120, або 240 хв. Вводили показові кількості сполук винаходи в інтервалі доз від 0,1 до 100 мг/кг і.п, пш або по в комбінації з галоперидолом. Вводили антагоніст A2a KW6002 (істрадефуллін) в кількості 0,6 мг/кг і.п. в якості позитивного контролю.

[00702] Виміряні % повернення прикладів сполук в цьому дослідженні показані в Таблиці 2, нижче.

[00703]

Таблиця 2

Пр.	Види	Доза (мг/кг)	Шлях	% повернення	
				30 хв	120 хв
47	Щур	30	і.п.	75,7*	82,1*
		10	і.п.	83,4*	76,5*
		1	і.п.	39,1	57,9*
		0,1	і.п.	-5,7	27,3

\*-значно відрізняється від розчинника контролю, односторонній ANOVA з множинною корекцією Бонферроні.

[00704] Приклад С

[00705] Модель ураження 6-гідроксидопаміном – in vivo модель хвороби Паркінсона у гризунів.

[00706] У дорослих самок щурів (10) вперше оцінювали передопераційну рухову активність, використовуючи автоматизовану систему реєстрації активності, яка реєструє переривання променя через площу тестованої ари. Переривання променя підсумовували протягом перших 3-х годин після розміщення тварин на арену та реєстрували як кількість активності. Для того щоб вибірково пошкодити допамінергічні нервові закінчення в стріатумі за допомогою ін'єкції вводили 20 мкг 6-гідроксидопаміну безпосередньо білатерально в смугасте тіло (тобто, по обидва боки мозку). Після 4 тижнів відновлення, щурів знову тестували на рухову активність та спостерігалось значне зниження кількості активності. Перорально вводили розчинник та сполуку прикладу 47 (0,5% метилцелюлоза) в кількості 0,1, 1,0 або 10 мг/кг в перехресному дослідженні (5-10 днів періоду промивання) та вимірювали кількості активностей після введення протягом 3-х годин. В кінці періоду дослідження, коли кожна тварина отримувала лікування, дані аналізували. Визначали кількість активностей (стандартна середня помилка) для передопераційної та післяопераційної групи та для групи, що зазнала лікування, та групи контрольного розчинника та ці дані наведені в Таблиці 3 нижче:

[00707]

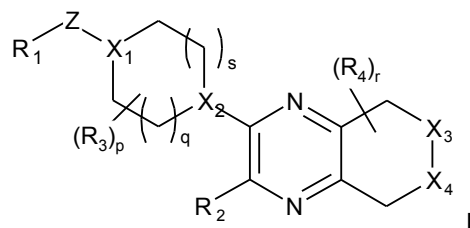
Таблиця 3

Група лікування	Значення	S.E.M
Передопераційна	12171	1601
Розчинник	7253	768
0,1 мг/кг	11422*	1071
1,0 мг/кг	15334*	2013
10 мг/кг	19368*	1410

\*- значно відрізняється від розчинника контролю, односторонній ANOVA з множинною корекцією Бонферроні.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R<sub>1</sub> вибраний з групи, що складається з

C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкокси, галогену, гідроксигрупи та C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, галогеном та гідроксигрупою;

- С<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на кільцевих атомах вуглецю 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, галогену та гідроксогрупи, та необов'язково заміщеного на будь-якому з кільцевих атомів азоту С<sub>1-4</sub>алкілом;
- 5 С<sub>6-10</sub>арилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, аміногрупи, трифторметилу та трифторметокси;
- С<sub>1-10</sub>гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками на атомі вуглецю, незалежно вибраними з групи, яка складається з аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-9</sub>аміду, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, оксо, трифторметилу та трифторметокси, та
- 10 необов'язково заміщеного на кільцевому атомі азоту С<sub>1-4</sub>алкілом;
- Х<sub>1</sub> являє собою N та Х<sub>2</sub> являє собою CH; або  
Х<sub>1</sub> являє собою CH та Х<sub>2</sub> являє собою N; або  
Х<sub>1</sub> являє собою N та Х<sub>2</sub> являє собою N;
- у випадку, коли Х<sub>1</sub> являє собою N, Z вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілену, С<sub>1-6</sub>галогеналкілену, -C(O)- та -S(O)<sub>2</sub>;
- 15 у випадку, коли Х<sub>1</sub> являє собою CH, Z вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілену, С<sub>1-6</sub>галогеналкілену, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- та -S(O)<sub>2</sub>;
- q являє собою 0, 1 або 2;  
s являє собою 0, 1 або 2;
- 20 R<sub>2</sub> являє собою -OR<sub>5</sub> або -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;
- R<sub>3</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>3-8</sub>циклоалкілу та трифторметилу;
- r являє собою 0, 1 або 2;
- R<sub>4</sub>, в кожному випадку, незалежно вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксогрупи та галогену;
- 25 r являє собою 0 або 1;
- R<sub>5</sub> вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілу та С<sub>3-8</sub>циклоалкілу;
- R<sub>6</sub> вибраний з групи, що складається з водню та С<sub>1-6</sub>алкілу;
- R<sub>7</sub> вибраний з групи, що складається з
- 30 С<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміду, аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, С<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідроксогрупи та С<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому кільцевому атомі азоту С<sub>1-4</sub>алкілом; С<sub>1-10</sub>гетероарилу та фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміду, аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксогрупи, нітрогрупи, С<sub>1-8</sub>сульфонілу та трифторметилу;
- 35 С<sub>3-8</sub>циклоалкілу;
- С<sub>6-10</sub>арилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, аміногрупи, трифторметилу та трифторметокси;
- 40 С<sub>1-10</sub>гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками на атомі вуглецю, незалежно вибраними з групи, яка складається з аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-9</sub>аміду, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, оксо, трифторметилу та трифторметокси, та необов'язково заміщеного на кільцевому атомі азоту С<sub>1-4</sub>алкілом;
- 45 С<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на кільцевих атомах вуглецю 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, галогену та гідроксогрупи, та необов'язково заміщеного на будь-якому з кільцевих атомів азоту С<sub>1-4</sub>алкілом;
- Х<sub>3</sub> вибраний з групи, що складається з CH<sub>2</sub> та CHR<sub>4</sub> та Х<sub>4</sub> являє собою NR<sub>8</sub>; або  
Х<sub>3</sub> являє собою NR<sub>8</sub> та Х<sub>4</sub> вибраний з групи, що складається з CH<sub>2</sub> та CHR<sub>4</sub>;
- 50 R<sub>8</sub> вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>галогеналкілу, С<sub>3-8</sub>циклоалкілу, -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, -C(O)-R<sub>10</sub>, -C(O)-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>) та -C(O)-OR<sub>13</sub>;
- R<sub>9</sub> вибраний з групи, що складається з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>3-8</sub>циклоалкілу та фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміду, аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксогрупи, нітрогрупи, С<sub>1-8</sub>сульфонілу та трифторметилу;
- 55 R<sub>10</sub> вибраний з групи, що складається з водню,
- С<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміду, аміногрупи, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, С<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідроксогрупи та С<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-
- 60

- якому кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;  $C_{1-10}$ гетероарилу та фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксогрупи, нітрогрупи,  $C_{1-8}$ сульфонілу та трифторметилу;
- 5  $C_{3-8}$ циклоалкілу;  
 $C_{6-10}$ арилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, аміногрупи, трифторметилу та трифторметокси;
- 10  $C_{1-10}$ гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками на атомі вуглецю, незалежно вибраними з групи, яка складається з аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-9}$ аміду,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, оксогрупи, трифторметилу та трифторметокси, та необов'язково заміщеного на кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;
- 15  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на кільцевих атомах вуглецю 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, галогену та гідроксогрупи, та необов'язково заміщеного на кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;
- 20  $R_{11}$  вибраний з групи, що складається з водню та  $C_{1-6}$ алкілу;  
 $R_{12}$  вибраний з групи, що складається з водню,  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{3-8}$ циклоалкілу; або  
 $R_{11}$  та  $R_{12}$  узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне насичене кільце, що необов'язково має 1 додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з групи N, O та S;  
де 4-7-членне насичене кільце необов'язково заміщене на будь-якому кільцевому атомі вуглецю 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, галогену, гідроксогрупи та аміногрупи;
- 25  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на кільцевих атомах вуглецю 1-4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, галогену та гідроксогрупи, та необов'язково заміщеного на будь-якому кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;  
 $C_{1-9}$ аміду;
- 30  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідроксогрупи та  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;  $C_{1-10}$ гетероарилу та фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксогрупи, нітрогрупи,  $C_{1-8}$ сульфонілу та трифторметилу; та  $C_{1-4}$ алкокси; та
- 35 де 4-7-членне насичене кільце заміщене на будь-якому додатковому кільцевому атомі азоту замісником, вибраним з групи, що складається з водню,  $C_{3-8}$ циклоалкілу та  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідроксогрупи та  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому кільцевому атомі азоту  $C_{1-4}$ алкілом;  $C_{1-10}$ гетероарилу та фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміногрупи,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксогрупи, нітрогрупи,  $C_{1-8}$ сульфонілу та трифторметилу; та
- 40  $R_{13}$  вибраний з групи, що складається з  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{3-8}$ циклоалкілу.
- 45 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де  $X_1$  являє собою СН та  $X_2$  являє собою N.  
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де  $X_1$  являє собою N та  $X_2$  являє собою N.  
4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де  $X_3$  вибраний з групи, що складається з СН та  $CHR_4$  та  $X_4$  являє собою  $NR_8$ .
- 50 5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-4, де  $R_1$  являє собою  $C_{6-10}$ арил, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, галогену, гідроксогрупи, аміногрупи, трифторметилу та трифторметокси.
- 55 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де Z являє собою  $C_{1-6}$ алкілен.  
7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де Z являє собою -O-.  
8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-5, де Z являє собою -C(O)-.  
9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-8, де  $R_2$  являє собою -
- 60  $NR_6R_7$ .

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, вибрана з групи, що містить:  
циклопропіл(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-  
b]піразин-6(5H)-іл)метанон;  
1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
5 6(5H)-іл)-2-метоксіетан-1-он;  
2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-  
тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N-(2-метоксіетил)-7,8-  
дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
10 2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)(тетрагідрофуран-2-іл)метанон;  
3-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)-3-оксопропаннітрил;  
4-((1-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-  
15 іл)окси)-3-фторбензонітрил;  
1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;  
циклопропіл(3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-  
b]піразин-6(5H)-іл)метанон;  
20 1-(3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)-2-метоксіетан-1-он;  
3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-  
тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
2-(4-(4-ціано-2-фторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-  
25 дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
3-фтор-4-((1-(3-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-  
іл)окси)бензонітрил;  
(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)(морфоліно)метанон;  
30 3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N-(2-метоксіетил)-7,8-  
дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)(тетрагідрофуран-2-іл)метанон;  
3-(3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
35 6(5H)-іл)-3-оксопропаннітрил;  
(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)(ізоксазол-5-іл)метанон;  
4-((1-(6-ацетил-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-  
іл)окси)-3-фторбензонітрил;  
40 4-((1-(6-(циклопропанкарбоніл)-2-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-  
іл)піперидин-4-іл)окси)-3-фторбензонітрил;  
2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(ізопропілсульфоніл)-5,6,7,8-  
тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-6-(метил-L-пропіл)-5,6,7,8-  
45 тетрагідропіrido[3,4-b]піразин;  
(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)(піролідин-1-іл)метанон;  
1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-  
6(5H)-іл)-2,2-дифторетан-1-он;  
50 3-фтор-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-  
іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил;  
3-фтор-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-(2-метоксіацетил)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-  
іл)піперидин-4-іл)окси)бензонітрил;  
3-фтор-4-((1-(2-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-  
55 іл)окси)бензонітрил;  
3-(4-(4-ціано-2-фторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-  
дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
1-(3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-  
дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;

- [illegible]

- метил-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксилат;  
 3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-6-(2-фторетил)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 5 (R)-1-(2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;  
 1-(3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 N-циклопропіл-2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
 10 N-циклопропіл-3-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 15 (S)-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 (R)-N-циклопропіл-3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 20 1-(3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 3-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 25 3-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
 2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
 30 1-(2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 35 (5-хлоро-2-фторфеніл)(1-(2-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)піперидин-4-іл)метанон;  
 1-(3-(4-(5-хлоро-2-фторбензоїл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 3-(4-(5-хлоро-2-фторбензоїл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 40 3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
 1-(3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 45 3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;  
 2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 50 (5-хлоро-2-фторфеніл)(1-(3-(ізопропіламіно)-6-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперидин-4-іл)метанон;  
 1-(2-(4-(5-хлоро-2-фторбензоїл)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 55 2-(4-(5-хлоро-2-фторбензоїл)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 1-(2-трет-бутиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
 2-(трет-бутиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
 60

- 1-(2-((2,2-дифторетил)аміно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
1-(2-(циклобутиламіно)-3-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 5 2-(циклобутиламіно)-3-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 10 3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N,N-диметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
N-(2,2-дифторетил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;
- 15 1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифторетанон;  
(S)-1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;  
1-(3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифторетанон;
- 20 1-(3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифторетанон;  
(S)-1-(3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;
- 25 (R)-1-(3-(2,2-дифторетиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;  
1-(2-(циклопропіламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-5-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 30 2-(циклопропіламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N,N,5-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
N-циклопропіл-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-5,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 35 2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N,N,7-триметил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксамід;  
N-(2,2-дифторетил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-6,7-диметил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;
- 40 1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-b]піразин-6(5H)-іл)-2,2-дифторетанон;  
1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксіетанон;  
N-(2,2-дифторетил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;
- 45 (2S)-1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;  
(2R)-1-(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метоксипропан-1-он;  
циклопропіл(2-(2,2-дифторетиламіно)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7-метил-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)метанон;
- 50 6-(2,2-дифторетил)-3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-амін;  
(S)-1-(2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 55 (S)-2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбальдегід;  
(R)-2-(4-((2,4-дифторфеніл)фторметил)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбальдегід;  
1-(3-(4-(3-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 60



- 1-(2-(ізопропіламіно)-3-(4-(3-метоксифенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 1-(3-(4-((2-фторфеніл)сульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 5 1-(3-(4-(4-фторфенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 3-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбальдегід;
- 1-(3-(4-(2-фтор-4-метоксифенілсульфоніл)піперидин-1-іл)-2-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[4,3-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- 10 (S)-1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-((1-метоксипропан-2-іл)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- (R)-1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-((1-метоксипропан-2-іл)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 15 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- (S)-1-(3-(втор-бутиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- (R)-1-(3-(втор-бутиламіно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 20 1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он;
- метил-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-карбоксилат;
- 25 2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-6-(2-фторетил)-N-ізопропіл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;
- 1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 30 2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-N-ізопропіл-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;
- 1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он;
- 35 трет-бутил-4-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперазин-1-карбоксилат;
- (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетат;
- 1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(((1s,3s)-3-гідроксоциклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 40 1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-d3-етан-1-он;
- (1s,3s)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетат;
- 45 1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)-2-метилпропан-1-он;
- 1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(((1s,3s)-3-гідроксоциклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(((1r,3r)-3-фторциклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- 50 4-((4-(6-ацетил-3-(ізопропіламіно)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-2-іл)піперазин-1-іл)метил)-3-фторбензонітрил;
- (1r,3r)-3-((6-ацетил-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-іл)аміно)циклобутилацетат;
- 55 1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(((1r,3r)-3-гідроксоциклобутил)аміно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;
- (S)-1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;
- (S)-1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он;
- 60

- 1-(3-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етан-1-он;  
N-циклобутил-2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-6-(метилсульфоніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[3,4-b]піразин-3-амін;
- 5 (R)-1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон;  
(S)-1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон та  
(S)-1-(2-(4-(2,4-дифторбензил)піперазин-1-іл)-3-(тетрагідрофуран-3-іламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)пропан-1-он
- 10 або фармацевтично прийнятна сіль вказаних вище сполук.  
11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка являє собою 1-(2-(4-(2,4-дифторфенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон.
- 15 12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка являє собою 1-(2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-3-(ізопропіламіно)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон.  
13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яка являє собою 1-(3-(циклобутиламіно)-2-(4-(2-фтор-4-метоксифенокси)піперидин-1-іл)-7,8-дигідропіrido[3,4-b]піразин-6(5H)-іл)етанон.
- 20 14. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в будь-якому з пп. 1-13, та фармацевтично прийнятний наповнювач.  
15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому з пп. 1-13, для застосування як лікарського засобу.
- 25 16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в будь-якому з пп. 1-13, для застосування у лікуванні розладу, вибраного з хвороби Паркінсона, викликаной леводопою, дискінезії, хвороби Хантінгтона, наркоманії, розладів харчової поведінки, когнітивних розладів, шизофренії, біполярних розладів і депресії.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601