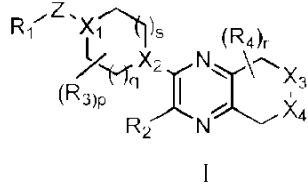


ÖZET**GPR6’NIN TETRAHİDROPİRİDOPİRAZİN MODÜLATÖRLERİ**

5 Mevcut buluş, GPR6’nın modölatörleri olarak faydalı olan formölün (I) bileşiklerini, bunun farmasötik bileşimlerini, GPR6 ile ilişkili durumların tedavisine yönelik yöntemleri, bileşiklerin ve bunların ara ürünlerinin yapılmasına yönelik prosesleri sağlar.

İSTEMLER

1. Formülün (I) bileşiği



5

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği

R₁'in aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:

10 aşağıdakilerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₈ sikloalkil: C₁₋₄ alkoksi, halo, hidroksi ve isteğe bağlı olarak C₁₋₄ alkoksi, halo ve hidroksi ile süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil;

15 C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, halo ve hidroksilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₃₋₆ heterosiklil;

20 C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₆₋₁₀ aril; ve

amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₉ amid, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₁₀ heteroaril;

25 X₁, N'dir ve X₂ CH'dir; veya

X₁, CH'dir ve X₂, N'dir; veya

X₁, N'dir ve X₂, N'dir;

X₁ N olduğunda Z, C₁₋₆ alkilen, C₁₋₆ haloalkilen, -C(O)- ve -S(O)₂-'den oluşan gruptan seçilir;

30 X₁ CH olduğunda Z, C₁₋₆ alkilen, C₁₋₆ haloalkilen, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)- ve -S(O)₂-'den oluşan gruptan seçilir;

q 0, 1 veya 2'dir;

- s 0, 1 veya 2'dir;
 R_2 , $-OR_5$ veya $-NR_6R_7$ 'dir;
 R_3 , her alındığında, C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
- 5 p 0, 1 veya 2'dir;
 R_4 , her alındığında, C_{1-6} alkil, hidroksi ve haloalkilten oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
r 0 veya 1'dir;
 R_5 , C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- 10 R_6 , hidrojen ve C_{1-6} alkilden oluşan gruptan seçilir;
 R_7 , C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi ve isteğe bağlı olarak C_{1-4} alkil; C_{1-10} heteroaril ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkil; ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan seçilir;
- 15 C_{3-8} sikloalkil;
- 20 C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{6-10} aril;
amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak
- 25 seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{1-10} heteroaril; ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil
- 30 ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{3-6} heterosiklil;
- X_3 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_4 , NR_8 'dir; veya X_3 , NR_8 'dir ve X_4 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir;
- 35 R_8 , C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-8} sikloalkil, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ ve $-C(O)-OR_{13}$ 'ten oluşan gruptan seçilir;

- R₉, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C₁₋₈ sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil, C₃₋₈ sikloalkil ve fenilden oluşan gruptan seçilir;
- 5 R₁₀, hidrojen; aşağıdakilerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil: C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi ve isteğe bağlı olarak C₁₋₄ alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde sübstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil, C₁₋₁₀ heteroaril; ve aşağıdakilerden oluşan
- 10 gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil: C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C₁₋₈ sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan seçilir;
- C₃₋₈ sikloalkil;
- 15 C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₆₋₁₀ aril;
- amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₉ amid, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak
- 20 seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₁₋₁₀ heteroaril; ve
- C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak
- 25 sübstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₃₋₆ heterosiklil;
- R₁₁, hidrojen ve C₁₋₆ alkilden oluşan gruptan seçilir;
- R₁₂, hidrojen, C₁₋₆ alkil ve C₃₋₈ sikloalkilden oluşan gruptan seçilir; veya
- R₁₁ ve R₁₂, N, O ve S grubundan seçilen isteğe bağlı olarak 1 ilave halka
- 30 heteroatoma sahip olan 4 ila 7 üyeli doymuş bir halka oluşturmak üzere bunların bağlandığı nitrojen ile birlikte alınır; burada 4 ila 7 üyeli doymuş halka, siyano, halo, hidroksi, aminodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile herhangi bir halka karbon atomu üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir;

- C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{3-6} heterosiklil;
- 5 C_{1-9} amid;
- aşağıdakilerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkil: C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi; ve C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosiklil; C_{1-10} heteroaril; ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid,
- 10 amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenil;
- ve C_{1-4} alkoksi; ve
- 15 burada 4 ila 7 üyeli doymuş halka, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir süstitüent ile ilave herhangi bir halka nitrojen üzerinde süstitüe edilir: hidrojen, C_{3-8} sikloalkil ve aşağıdakilerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkil: C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8}
- 20 sikloalkil, halo, hidroksi; ve C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosiklil; C_{1-10} heteroaril; ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenil;
- 25 ve
- R_{13} , C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir.
2. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği X_1 'in CH olması ve X_2 'nin N olmasıdır.
- 30 3. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği X_1 'in N olması ve X_2 'nin N olmasıdır.
4. İstem 3'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği X_3 'ün CH ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilmesi ve X_4 'ün NR_8 olmasıdır.
- 35

5. İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği R_1 'in C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometokside oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{6-10} aril olmasıdır.
6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği Z 'nin C_{1-6} alkilen olmasıdır.
7. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği Z 'nin -O- olmasıdır.
8. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği Z 'nin -C(O)- olmasıdır.
9. İstemler 1 ila 8'den herhangi birine göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği R_2 'nin -NR₆R₇ olmasıdır.
10. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği bunun aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:
- siklopropil(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;
- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietan-1-on;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N*-(2-metoksietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanon;
- 3-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oksopropannitril;

- 4-((1-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril;
- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksiopropan-1-on;
- 5 siklopropil(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;
- 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietan-1-on;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 10 2-(4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril;
- 15 (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(morfolino)metanon;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N*-(2-metoksietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanon;
- 20 3-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oksopropannitril;
- (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(izoksazol-5-il)metanon;
- 25 4-((1-(6-asetil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril;
- 4-((1-(6-(siklopropankarbonil)-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-(izopropilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 30 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-6-(metil-*L*-prolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin;
- (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(pirrolidin-1-il)metanon;

- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetan-1-on;
- 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-(metilsülfolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril;
- 5 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-(2-metoksiasetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril;
- 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril;
- 3-(4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 10 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsülfolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 15 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon;
- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsülfolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 20 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon;
- 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 25 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-6-(metilsülfolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon;
- siklopropil(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;
- 30 siklopropil(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;
- siklopropil(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;

- 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 5 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 1-(3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 10 1-(2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 15 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 1-(2-((2,2-difloroetil)amino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon;
- (*R*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- 20 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 25 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 30 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;

- 1-(3-((2,2-difloroetil)amino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 5 metil 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksilat;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(2-floroetil)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- (*R*)-1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- 10 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- N*-siklopropil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 15 *N*-siklopropil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- (*S*)-*N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 20 (*R*)-*N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 25 1-(3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 30 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;

- 1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 5 (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon;
- 1-(3-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 3-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 10 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 15 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 20 (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon;
- 1-(2-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 25 2-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 1-(2-(*tert*-bütilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 2-(*tert*-bütilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 30 1-(2-((2,2-difloroetil)amino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 1-(2-(siklobütilamino)-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;

- 2-(siklobütilamino)-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 5 3-(siklobütilamino)-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- 10 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- (*S*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- 15 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- (*S*)-1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- 20 (*R*)-1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- 1-(2-(siklopropilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 25 2-(siklopropilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 30 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,7-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid;
- N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;

- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon;
- 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon;
- 5 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-6-(metilsülfolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- (2*S*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- (2*R*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-10 7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on;
- siklopropil(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon;
- 6-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin;
- 15 (*S*)-1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- (*S*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid;
- (*R*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-20 dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid;
- 1-(3-(4-(3-florofenilsülfolil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 1-(2-(izopropilamino)-3-(4-(3-metoksifenilsülfolil)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 25 1-(3-(4-((2-florofenil)sülfolil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1 on;
- 1-(3-(4-(4-florofenilsülfolil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-30 dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid;
- 1-(3-(4-(2-floro-4-metoksifenilsülfolil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
- (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-((1-metoksipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;

- (*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-((1-metoksipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- 5 (*S*)-1-(3-(*sec*-bütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
(*R*)-1-(3-(*sec*-bütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- 10 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on;
metil 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksilat;
2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(2-floroetil)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
- 15 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-
- 20 tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on;
tert-bütil 4-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat;
- 25 (1*s*,3*s*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat;
1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
- 30 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-*d*3-etan-1-on;
(1*s*,3*s*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat;
1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metilpropan-1-on;

- 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-florosiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
 5 4-((4-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-florobenzonitril;
 (1*r*,3*r*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat;
 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
 10 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on;
 15 1-(3-((3,3-diflorosiklobütil)amino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on;
N-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin;
 (R)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon;
 20 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon; ve
 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on.
 25
11. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği bunun 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon olmasıdır.
- 30 12. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği bunun 1-(2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon olmasıdır.

13. İstem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği bunun 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon olmasıdır.
- 5 14. İstemler 1 ila 13'ten herhangi birinde tanımlanan bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekspiyanı içeren bir farmasötik bileşimdir.
- 10 15. İstemler 1 ila 13'ten herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği bir tıbbi ilaç olarak kullanıma yönelik olmasıdır.
- 15 16. İstemler 1 ila 13'ten herhangi birinde tanımlanan bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskineziler, Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, kognitif bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyondan seçilen bir bozukluğun tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.

TARİFNAME

GPR6'NIN TETRAHİDROPİRİDOPİRAZİN MODÜLATÖRLERİ

BULUŞ SAHASI

5

Mevcut buluş, tıbbi kimya, farmakoloji ve ilaç ile ilgilidir.

BULUŞUN ALTYAPISI

10 Mevcut buluş, G-Protein-Kuplajlı Reseptör 6 (bundan sonra GPR6 olarak refere edilen) modülatörleri olan bileşikler sağlar. GPR6, Gs yolları aracılığıyla sinyal gönderen GPCR'dir. GPR6 reseptörleri, merkezi sinir sisteminde (CNS), özellikle periferik dokular içinde minimum ifade ile striyatumun orta boy dikensi nöronlarında (MSN'ler) oldukça ifade edilir. Dopaminerjik inervasyonun ana striyatal hedefleri, striyatomallidal (dolaylı) ve

15 striyatonigral (doğrudan) çıkış yollarının orta boy dikensi nöronlarda (MSN'ler) bulunur. Doğrudan çıkış yolunun MSN'leri, D1 dopamin reseptörlerini ifade eder ancak dolaylı yolda bulunanlar D2 reseptörlerini ifade eder. GPR6, GPR6 aktivitesinin D2 reseptörü sinyallemesine fonksiyonel olarak ters olduğu striyatumda MSN'leri ifade eden D2 reseptöründe zenginleştirilir. Gs kuplajlı GPR6'nın antagonizm veya ters agonizmi,

20 MSN'lerde cAMP'yi düşürür ve D2 reseptörlerinin dopamin aracılı aktivasyonuna fonksiyonel bir alternatif sağlar. Bu nedenle mevcut buluşun bileşikler, Parkinson hastalığı dahil olmak üzere çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları tedavi etmek üzere faydalıdır.

25 WO 01/62765, G proteini kuplajlı reseptör altının küçük molekül modülatörlerini, bu tür bileşiklerin yapılmasına yönelik yöntemleri ve bu tür bileşiklerin kullanılmasına yönelik yöntemleri açıklar.

WO 2007/122466, piridin[3,4-*b*]pirazinon bileşiklerini ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını açıklar. Karşılık gelen farmasötik bileşimler, tedavi yöntemleri, sentetik yöntemler ve ara ürünler kapsanır.

30

WO 2014/028479, GPR6 modülatörleri olarak kinoksalin türevlerini ve bu tür bileşiklerin Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskinezileri Huntington hastalığı, diğer diskineziler, akinezilerin ve striyatum fonksiyon bozukluğu, şizofreni ve madde

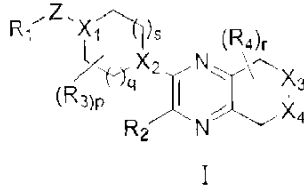
35

bağımlılığı dahil olmak üzere motor bozukluklarının tedavi edilmesine yönelik kullanımını açıklar.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

5

Mevcut buluş, formülün (I) bileşiğini:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlar, burada

10

R_1 , C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksi ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, halo, hidroksi ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-8} sikloalkilden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent halka karbonlar üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{6-10} arilden; ve amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş $1-10$ heteroarilden oluşan gruptan seçilir;

25

X_1 , N'dir ve X_2 CH'dir; veya

X_1 , CH'dir ve X_2 , N'dir; veya

X_1 , N'dir ve X_2 , N'dir;

X_1 N olduğunda Z, C_{1-6} alkilen, C_{1-6} haloalkilen, $-C(O)-$ ve $-S(O)_2-$ 'den oluşan gruptan seçilir;

30

X_1 CH olduğunda Z, C_{1-6} alkilen, C_{1-6} haloalkilen, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ ve $-S(O)_2-$ 'den oluşan gruptan seçilir;

q 0, 1 veya 2'dir.

- s 0, 1 veya 2'dir;
 R_2 , $-OR_5$ veya $-NR_6R_7$ 'dir;
 R_3 , her alındığında, C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
- 5 p 0, 1 veya 2'dir;
 R_4 , her alındığında, C_{1-6} alkil, hidroksi ve halodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
r 0 veya 1'dir;
 R_5 , C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- 10 R_6 , hidrojen ve C_{1-6} alkilden oluşan gruptan seçilir;
 R_7 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş, C_{1-4} alkil, C_{1-10} heteroaril ve fenil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe
- 15 bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-6} alkilden; C_{3-8} sikloalkilden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak
- 20 seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{6-10} arilden; amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-10} heteroarilden; ve C_{1-4}
- 25 alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan seçilir;
 X_3 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_4 , NR_8 'dir; veya
- 30 X_3 , NR_8 'dir ve X_4 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir;
 R_8 , C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-8} sikloalkil, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ ve $-C(O)-OR_{13}$ 'ten oluşan gruptan seçilir;
 R_9 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan

- bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil ve fenilden oluşan gruptan seçilir;
- R_{10} , hidrojen; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan
- 5 gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_{1-4} alkil, C_{1-10} heteroaril ve fenil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 sübstitüent ile
- 10 isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkilden; C_{3-8} sikloalkilden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{6-10} arilden; amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan
- 15 bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-10} heteroarilden; ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe
- 20 bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan seçilir;
- R_{11} , hidrojen ve C_{1-6} alkilden oluşan gruptan seçilir;
- R_{12} , hidrojen, C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir; veya
- R_{11} ve R_{12} , bunların isteğe bağlı olarak N, O ve S grubundan seçilen 1 ilave halka
- 25 heteroatoma sahip olan 4 ila 7 üyeli doymuş halka oluşturmak üzere bağlandığı nitrojen ile birlikte alınır, burada 4 ila 7 üyeli doymuş halka, burada 4 ila 7 üyeli doymuş halka, siyano, halo, hidroksi, amino, isteğe bağlı olarak C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan bağımsız
- 30 olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile halka karbon atomlarının herhangi biri üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir ve herhangi bir halka nitrojen üzerinde C_{1-4} alkil, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, isteğe bağlı olarak C_{1-4} alkil, C_{1-10} heteroaril ve fenil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde sübstitüe edilmiş C_{3-6}
- 35 heterosikliden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 sübstitüent ile

- isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkil ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometil ve C_{1-4} alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir ve burada 4 ila 7 üyeli doymuş halka, herhangi bir ilave halka nitrojen üzerinde hidrojen, C_{3-8} sikloalkil ve C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, herhangi bir halka nitrojen üzerinde C_{1-4} alkil, C_{1-10} heteroaril ve fenil ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkilden oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile sübstitüe edilir ve C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilir; ve
- R_{13} , C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir.

Mevcut buluş aynı zamanda aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri sağlar: formülün (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekspiyan.

- Mevcut buluşun bileşikleri, GPR6 modülatörleridir ve örneğin Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskinezileri ve Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, kognitif bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyon dahil olmak üzere hareket bozuklukları gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek üzere faydalıdır. Bu nedenle mevcut buluş aynı zamanda Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskinezileri ve Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, kognitif bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyon dahil olmak üzere hareket bozukluklarının tedavisinde kullanıma yönelik formülün (I) bileşiklerini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlar. Mevcut buluş, Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskinezileri ve Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, kognitif bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyon dahil olmak üzere hareket bozukluklarının tedavisinde kullanımı dahil olmak üzere bir tıbbi ilaç olarak buluşun bileşiklerinin kullanımını sağlar.

Mevcut buluş aynı zamanda GPR6 modölatörleri ve bunun ara ürünlerinin yapılmasından prosesler sağlar.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

5

"C₁₋₄ alkil" ifadesi, bir ila dört karbon atomunun düz veya dallanmış bir alkil zincirine refere eder.

10

"İsteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil" ifadesi, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ tiyoalkoksi, C₁₋₉ amid, C₁₋₇ amido, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, C₁₋₅ karboniloksi, C₁₋₈ sülfonil, siyano, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₈ sikloalkil, C₃₋₈ sikloalkoksi, halo, hidroksi, nitro, okso, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril ve isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₆₋₁₀ arilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₄ alkile refere eder.

15

Özellikle "isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil", C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi, herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak C₁₋₄ alkil, C₁₋₁₀ heteroaril ile süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₄ alkile refere eder.

20

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil", C₁₋₄ alkoksi, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi, herhangi bir halka nitrojen üzerinde C₁₋₄ alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₄ alkile refere eder.

25

"C₁₋₆ alkil" ifadesi, bir ila altı karbon atomunun düz veya dallanmış bir alkil zincirine refere eder.

30

"İsteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil" ifadesi, amino, C₁₋₈ alkilamino, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ tiyoalkoksi, C₁₋₉ amid, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oksikarbonil, C₁₋₅ karboniloksi, C₁₋₈ sülfonil, siyano, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş

35

C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi, okso, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₆₋₁₀ arilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₆ alkile refere eder.

5

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil", C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi, isteğe bağlı olarak C₁₋₄ alkil, C₁₋₁₀ heteroaril ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C₁₋₈ sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil'e refere eder.

10

15

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁₋₆ alkil", C₁₋₄ alkoksi, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, halo, hidroksi, herhangi bir halka nitrojen üzerinde C₁₋₄ alkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 7 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C₁₋₆ alkile refere eder.

20

"C₁₋₆ haloalkil" ifadesi, 1 ila 3 halojen atomu ile süstitüe edilmiş bir ila altı karbon atomunun düz veya dallanmış bir alkil zincirine refere eder. Daha özellikle "C₁₋₆ haloalkil" ifadesi, florometil ve diflorometile refere eder.

25

"C₁₋₈ sülfonil" ifadesi, C₁₋₆ alkil grubuna bağlanan bir sülfonile, C₃₋₈ sikloalkil veya isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenile refere eder.

"C₁₋₆ alkilen" ifadesi, bir ila altı karbon atomunun düz veya dallanmış, divalent, alkilen zincirine refere eder.

30

"C₁₋₆ haloalkilen" ifadesi, 1 ila 3 halojen atomu ile süstitüe edilmiş bir ila altı karbon atomunun düz veya dallanmış, divalent, alkilen zincirine refere eder. Daha özellikle "C₁₋₆ haloalkilen" ifadesi, florometilen ve diflorometilene refere eder.

35

"C₁₋₄ alkoksi" ifadesi, bir oksijen atomu aracılığıyla bağlanan bir C₁₋₄ alkile refere eder.

"İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi" ifadesi, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-10} heteroaril ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{6-10} arilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_{1-4} alkoksiye refere eder. İsteğe bağlı sübstitüentin C_{1-4} alkoksi veya hidroksi olması durumunda akabinde sübstitüentin genel olarak alkoksi bağlantı noktasına alfa olmadığı anlaşılırken "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi" ifadesi, stabil parçaları içerir ve spesifik olarak triflorometoksi, diflorometoksi ve florometoksiyi içerir.

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi", C_{1-4} alkoksi, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_{1-4} alkoksiye refere eder. Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi", triflorometoksi, diflorometoksi ve florometoksiye refere eder.

" C_{1-9} amid" ifadesi, bir $-C(O)NR_aR_b$ grubuna refere eder, burada R_a , hidrojen ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir ve R_b , hidrojen, C_{1-3} alkil ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan seçilir.

" C_{1-7} amido" ifadesi, bir $-NHC(O)R_c$ grubuna refere eder, burada R_c , hidrojen, C_{1-6} alkil ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan seçilir.

" C_{1-5} karbamoil" ifadesi, bir terminal C_{1-4} alkil ile sübstitüe edilmiş bir O- veya N-bağlı karbamata refere eder.

" C_{1-5} üreido" ifadesi, bir C_{1-4} alkil ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir üreye refere eder.

" C_{1-8} alkilamino" ifadesi, bir $-NR_dR_e$ grubuna refere eder, burada R_d , bir C_{1-4} alkildir ve R_e , hidrojen ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan seçilir.

" C_{6-10} aril" ifadesi, beş ila on karbon atomuna sahip olan bir monosiklik ve polisiklik doymamış, konjüge hidrokarbona refere eder.

Daha özellikle "C₆₋₁₀ aril", fenile refere eder.

5 "İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₆₋₁₀ aril" ifadesi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ tiyoalkoksi, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₉ amid, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oksikarbonil, C₁₋₅ karboniloksi, C₁₋₈ sülfonil, C₁₋₅ karbamoil, C₁₋₆ sülfonilamido, aminosülfonil, C₁₋₁₀ aminosülfonil, C₁₋₅ üreido, siyano, halo ve hidroksilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₆₋₁₀ arile refere eder.

10

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₆₋₁₀ aril", C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₆₋₁₀ arile refere eder.

15

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₆₋₁₀ aril", C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenile refere eder.

20

"C₁₋₅ oksikarbonil" ifadesi, bir oksikarbonil grubu (-CO₂H) ve bunun C₁₋₄ alkil esterine refere eder.

"C₁₋₅ karboniloksi" ifadesi, bir karboniloksi grubuna (-O₂CR_f) refere eder, burada R_f, hidrojen ve C₁₋₄ alkil, örneğin asetoksiden oluşan gruptan seçilir.

25

"C₃₋₈ sikloalkil" ifadesi, üç ila sekiz karbon atomunun monosiklik veya bisiklik, alkil halkasına refere eder ve siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve benzerini içerir. İfadenin benzofüzyonlu siklopentil ve sikloheksili içerdiği anlaşılır.

30

İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₃₋₈ sikloalkil" ifadesi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, C₁₋₇ amido, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, C₃₋₈ sikloalkil, C₃₋₈ sikloalkoksi, halo, hidroksi, nitro, okso, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 6 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₃₋₈ sikloalkile refere eder.

35

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-8} sikloalkil", C_{1-4} alkoksi, halo, hidroksi ve C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksi ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak
5 sübstitüe edilmiş bir C_{3-8} sikloalkile refere eder.

" C_{3-8} sikloalkoksi" ifadesi, bunun aracılığıyla bağlanan bir C_{3-8} sikloalkil ve oksijene refere eder.

10 "Halojen" ve "halo" ifadeleri, bir klorin, florin, bromin veya iyodin atomuna refere eder.

" C_{3-6} heterosiklil" ifadesi, nitrojen, oksijen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ve iki heteroatoma sahip olan 4 ila 8 üyeli monosiklik veya bisiklik, doymuş veya kısmi olarak (tam olarak değil) doymamış bir halkaya refere eder ve halka isteğe bağlı olarak bir
15 laktam veya lakton oluşturmak üzere bir karbonil içerir. Sülfürün bulunması durumunda sülfürün -S-, -SO- ve -SO₂- olabileceği anlaşılır. Aynı zamanda ifadenin, spirofüzyonlu bisiklik sistemleri içerdiği anlaşılır. Örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere ifade, azetidini, pirrolidini, piperidini, piperazini, morfolini, tiyomorfolini, oksetani, dioksolanı, tetrahidropirani, tetrahidrotiyopirani, tetrahidrofuril, heksahidropirimidini,
20 tetrahidropirimidini, dihidroimidazolil ve benzerini içerir. Bir C_{3-6} heterosiklilin bir halka karbon veya bir halka nitrojen atomu aracılığıyla bir sübstitüent olarak bağlanabileceği anlaşılır.

Daha özellikle " C_{3-6} heterosiklil", azetidini, pirrolidini, piperidini, piperazini, morfolini,
25 oksetani, tetrahidropirani, tetrahidrotiyopirani ve tetrahidrofurilden oluşan gruptan seçilir.

"İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-6} heterosiklil" ifadesi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, C_{1-7} amido, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-8} sikloalkil, C_{3-8} sikloalkoksi, halo, hidroksi, nitro, okso ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile halka karbonlar üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş; ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkil, C_{3-8} sikloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-6}
35 heterosiklil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-10} heteroaril ve isteğe bağlı olarak

sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir sübstitüent ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₃₋₆ heterosiklile refere eder.

- 5 Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil", C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₃₋₆ heterosiklile refere eder.

10

"C₁₋₁₀ heteroaril" ifadesi, bir ila on karbon atomu ve nitrojen, oksijen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla, tipik olarak bir ila dört heteroatomu olan beş ila on üç üyeli, monosiklik ve polisiklik tam olarak doymamış, halka veya halka sistemine refere eder. Örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere ifade, furil, tiyenil, pirrolil, imidazolil, izotiyazolil, izoksazolil, oksadiazolil, oksazolil, tiyazolil, tiyadiazolil, triazolil, tetrazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridil, pirimidil, azepinil, diazepinil, benzazepinil, benzodiazepinil, benzofuril, benzotiyenil, indolil, izoindolil, benzimidazolil, benzizotiyazolil, benzizoksazolil, benzoksadiazolil, benzoksazolil, benzopirazinil, benzopirazolil, imidazopiridil, pirazolopiridil, pirrolopiridil, kinazolil, tiyenopiridil, imidazopiridil, kinolil, izokinolil benzotiyazolil ve benzerini içerir. Bir C₁₋₁₀ heteroarilin, bu tür bir bağlantı modunun örneğin bir pirrolil, indolil, imidazolil, pirazolil, azepinil, triazolil, pirazinil, vb.'ne yönelik mevcut olduğu bir halka karbon veya bir halka nitrojen atomu aracılığıyla bir sübstitüent olarak bağlanabileceği anlaşılır.

- 25 Daha özellikle "C₁₋₁₀ heteroaril", furil, tiyenil, pirrolil, imidazolil, oksazolil, tiyazolil, pirazolil, triazolil, piridil ve pirimidilden oluşan gruptan seçilir.

- 30 "İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril" ifadesi, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₉ amid, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ karbamoil, C₁₋₆ sülfonilamido, aminosülfonil, C₁₋₁₀ aminosülfonil, C₁₋₅ üreido, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, nitro, C₁₋₅ karboniloksi, C₁₋₅ oksikarbonil ve C₁₋₈ sülfonilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen karbon üzerinde 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₄ alkil, C₁₋₈ sülfonil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₃₋₆ heterosiklil ve
- 35 isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen her

bir nitrojen üzerinde bir sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₁₋₁₀ heteroarile refere eder.

5 Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril", amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₉ amid, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C₁₋₄ alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C₁₋₁₀ heteroarile refere eder.

10 Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C₁₋₁₀ heteroaril", her biri C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, siyano, halo, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir metil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş furil, tiyenil, pirrolil, imidazolil, oksazolil, tiyazolil, pirazolil, diazolil, piridil, pirimidil ve triazolilden oluşan gruptan
15 bağımsız olarak seçilen bir C₁₋₁₀ heteroarile refere eder.

"Okso" ifadesi, bunun bir keton veya aldehid oluşturmak üzere bağlandığı karbona çift olarak bağlanan bir oksijen atomuna refere eder. Örneğin bir piridon radikali, bir okso sübstitüeli C₁₋₁₀ heteroaril olarak tasarlanır.

20

"İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil" ifadesi, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amid, amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C₁₋₈ sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubuna refere eder.

25

Daha özellikle "isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil", C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₉ amino, C₁₋₈ alkilamino, C₁₋₅ oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir fenil grubuna refere eder.

30

"C₁₋₆ sülfonilamido" ifadesi, bir -NHS(O)₂-R₉ grubuna refere eder, burada R₉, C₁₋₆ alkil ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan seçilir.

"Aminosülfonil" ifadesi, bir -S(O)₂NH₂'ye refere eder.

35

“C₁₋₁₀ aminosülfonil” ifadesi, bir -S(O)₂NR_hR_i grubuna refere eder, burada R_h, hidrojen ve C₁₋₄ alkilden oluşan gruptan seçilir ve R_i, C₁₋₄ alkil ve isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenilden oluşan gruptan seçilir.

5 "C₁₋₄ tiyoalkoksi" ifadesi, bir sülfür atomu aracılığıyla bağlanan bir C₁₋₄ alkile refere eder.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz” ifadesi, farmasötik olarak kabul edilebilir asitlerin ve bazların veya organik olmayan asitlerin veya bazların tuzlarına refere eder. Bu tür tuzlar teknikte iyi bilinir ve Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) içinde
10 açıklananları içerir. Bir örnek, hidroklorid tuzudur.

“İsteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş” içinde kullanıldığında dahil olmak üzere “sübstitüe edilmiş” ifadesi, hidrojen olmayan radikaller (sübstitüent(ler)) ile değiştirilen bir grubun bir veya daha fazla radikaline refere eder. Sübstitüentlerin her bir sübstitüe edilmiş
15 pozisyonda aynı veya farklı olabileceği anlaşılır. Bu buluş tarafından öngörülen grupların ve sübstitüentlerin kombinasyonları, stabil olan veya kimyasal olarak uygun olanlardır.

“Stabil” ifadesi, bunların üretimine olanak vermek üzere koşullara tabi tutulduğunda büyük oranda değişmeyen bileşiklere refere eder. Sınırlayıcı olmayan bir örnekte stabil
20 bir bileşik veya kimyasal olarak uygun bir bileşik, yaklaşık bir hafta boyunca nem veya diğer kimyasal olarak reaktif koşullar yokluğunda 40°C veya daha az bir sıcaklıkta saklandığında büyük oranda değişmeyendir.

Burada tanımlanan ifadelerin birkaç karbon atomundan bahsetmesi durumunda
25 bahsedilen sayının, bahsedilen gruba refere ettiği ve bunun üzerinde herhangi bir isteğe bağlı sübstitüentte mevcut olabilen herhangi bir karbonu içermediği anlaşılır.

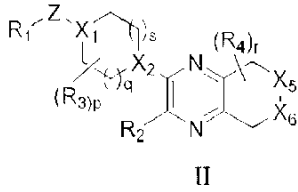
Teknikte uzman kişi, mevcut buluşun belirli bileşiklerinin izomerler olarak mevcut olduğunu kabul edecektir. Herhangi bir oranda geometrik izomerler, enantiyomerler ve
30 diastereomerler dahil olmak üzere buluşun bileşiklerinin bütün stereoizomerleri, mevcut buluşun kapsamında olmak üzere tasarlanır.

Teknikte uzman kişi, mevcut buluşun bileşiklerinin bazılarının totomerler olarak mevcut olduğunu kabul edecektir. Buluşun bileşiklerinin bütün totomerik formları, mevcut
35 buluşun kapsamında olmak üzere tasarlanır.

Buluşun bileşikleri aynı zamanda farmasötik olarak kabul edilebilir bütün izotopik varyasyonları içerir, burada en az bir atom, aynı atom numarasına ancak baskın atom kütlelerinden farklı bir atom kütlelerine sahip olan bir atom ile değiştirilir. Formülün (I) bileşiklerinde bulunmaya yönelik uygun olan izotoplar, radyoaktif izotopları içerir.

“Buluşun bileşikleri” ve “buluşun bir bileşiği” ve “mevcut buluşun bileşikleri” ve benzeri ifadeleri, formülün (I) düzenlemesini ve burada açıklanan formül (I) tarafından kapsanan diğer belirli düzenleme ve burada açıklanan örneklendirilmiş bileşikler ve bu düzenlemelerin her birinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

Mevcut buluş, formülün (II) bir bileşiğini sağlar:



burada

R_1 , C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksi ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, halo, hidroksi ve C_{1-4} alkilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-8} sikloalkilden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent halka karbonlar üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_{3-6} heterosikliden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{6-10} arilden; ve amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen karbon üzerinde 1 ila 3 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ve C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş $1-10$ heteroarilden oluşan gruptan seçilir;

X_1 , N'dir ve X_2 CH'dir; veya

X_1 , CH'dir ve X_2 , N'dir; veya

X_1 , N'dir ve X_2 , N'dir;

- X_1 N olduğunda Z, C_{1-6} alkilen, C_{1-6} haloalkilen, $-C(O)-$ ve $-S(O)_2-$ 'den oluşan gruptan seçilir;
- X_1 CH olduğunda Z, C_{1-6} alkilen, C_{1-6} haloalkilen, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$ ve $-S(O)_2-$ 'den oluşan gruptan seçilir;
- 5 q 0, 1 veya 2'dir.
 s 0, 1 veya 2'dir;
 R_2 , $-OR_5$ veya $-NR_6R_7$ 'dir;
 R_3 , her alındığında, C_{1-6} alkil, C_{3-8} sikloalkil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
- 10 p 0, 1 veya 2'dir;
 R_4 , her alındığında, C_{1-6} alkil, hidroksi ve halodan oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;
 r 0 veya 1'dir;
 R_5 , C_{1-6} alkil ve C_{3-8} sikloalkilden oluşan gruptan seçilir;
- 15 R_6 , hidrojen ve C_{1-6} alkilden oluşan gruptan seçilir;
 R_7 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, halo, hidroksil, nitro, C_{1-8} sülfonil ve triflorometilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ile 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş, C_{1-4} alkil, C_{1-10} heteroaril ve fenil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe
- 20 bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-4} alkoksi, C_{1-9} amid, amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-5} oksikarbonil, siyano, C_{3-8} sikloalkil, halo, hidroksi, C_{3-6} heterosiklilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ile 7 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-6} alkilden; C_{3-8} sikloalkilden; C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak
- 25 seçilen 1 ile 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{6-10} arilden; amino, C_{1-8} alkilamino, C_{1-9} amid, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksil, okso, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ile 3 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{1-10} heteroarilden; ve C_{1-4}
- 30 alkil, C_{1-4} alkoksi, halo ve hidroksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ile 4 sübstitüent ile halka karbonları üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ve bir C_{1-4} alkil ile herhangi bir halka nitrojen üzerinde isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş C_{3-6} heterosiklilden oluşan gruptan seçilir;
- X_5 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_6 , NH ve $N-CH_2-$ 'den (isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil) oluşan gruptan seçilir; veya
- 35

X_5 , NH ve $N-CH_2$ 'den (isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil) oluşan gruptan seçilir ve X_6 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir;

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

5 (Ia) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ile ilgilidir, burada X_1 , CH'dir ve X_2 , N'dir.

(Ib) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ile ilgilidir, burada X_1 , N'dir ve X_2 , N'dir.

(Ic) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenleme (Ia) ve (Ib) ile ilgilidir, burada X_3 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_4 , NR_8 'dir.

10 (Id) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenleme (Ia) ve (Ib) ile ilgilidir, burada X_3 , NR_8 'dir ve X_4 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir.

(Ie) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic) ve (Id) ile ilgilidir, burada R_1 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 sübstitüent ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir C_{6-10} arıldır.

15 (If) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic) ve (Id) ile ilgilidir, burada Z, C_{1-6} alkilendir.

(Ig) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic) ve (Id) ile ilgilidir, burada Z, C_{1-6} haloalkilendir.

20 (Ih) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ic) ve (Id) ile ilgilidir, burada Z, -O-'dur.

(Ii) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic) ve (Id) ile ilgilidir, burada Z, -C(O)-'dur.

25 (Ij) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) ve (Ii) ile ilgilidir, burada R_2 , $-NR_6R_7$ 'dir. Düzenleme (Ij) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojenidir ve R_7 , C_{1-6} alkildir. Düzenleme (Ij) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojenidir ve R_7 , C_{3-8} sikloalkildir. Düzenleme (Ij) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojenidir ve R_7 , C_{3-6} heterosiklildir.

(Ik) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) ve (Ij) ile ilgilidir, burada s, 1'dir.

30 (Il) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) ve (Ik) ile ilgilidir, burada q, 1'dir.

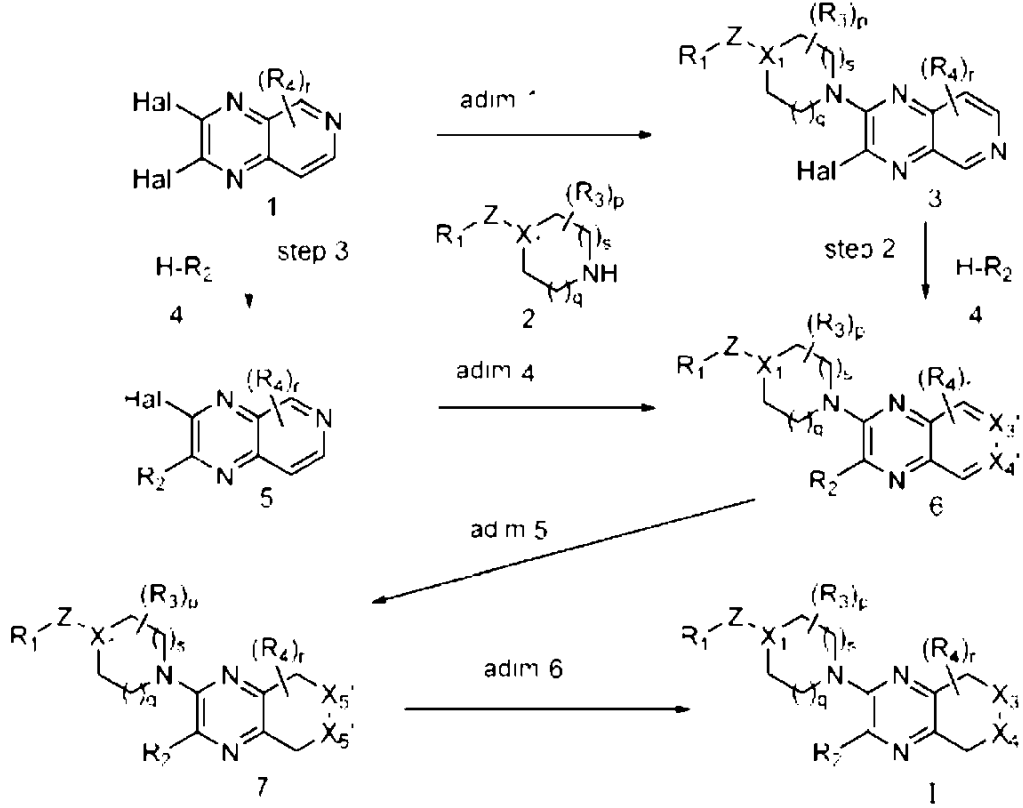
(Im) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) ve (Il) ile ilgilidir, burada R_8 , -C(O)- R_{10} , -C(O)-N(R_{11})(R_{12}) ve -C(O)-OR₁₃'ten oluşan gruptan seçilir.

- (In) Bir düzenleme, formülün (I) bileşikleri ve düzenlemeler (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) ve (Il) ile ilgilidir, burada R_8 , $-C(O)-R_{10}$ 'dur ve R_{10} , C_{1-6} alkildir.
- 5 (IIa) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ile ilgilidir, burada X_1 , CH'dir ve X_2 , N'dir.
- (IIb) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ile ilgilidir, burada X_1 , N'dir ve X_2 , N'dir.
- (IIc) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenleme (IIa) ve (IIb) ile ilgilidir, burada X_3 , NR_8 'dir ve X_4 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir.
- 10 (IId) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb) ve (IIc) ile ilgilidir, burada R_1 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, siyano, halo, hidroksi, amino, triflorometil ve triflorometoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 5 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir C_{6-10} arıldır.
- (IIe) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc) ve (IId) ile ilgilidir, burada Z, C_{1-6} alkilendir.
- 15 (IIf) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc) ve (IId) ile ilgilidir, burada Z, C_{1-6} haloalkilendir.
- (IIg) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIc) ve (IId) ile ilgilidir, burada Z, -O-'dur.
- (IIh) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc) ve (IId) ile ilgilidir, burada Z, $-C(O)-$ 'dur.
- 20 (Ili) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) ve (IIh) ile ilgilidir, burada R_2 , $-NR_6R_7$ 'dir. Düzenleme (IIj) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojendir ve R_7 , C_{1-6} alkildir. Düzenleme (IIj) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojendir ve R_7 , C_{3-8} sikloalkildir. Düzenleme (IIj) içinde diğer bir düzenlemede R_6 , hidrojendir ve R_7 , C_{3-6} heterosiklildir.
- 25 (IIj) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh) ve (Ili) ile ilgilidir, burada s, 1'dir.
- (IIk) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili) ve (IIj) ile ilgilidir, burada q, 1'dir.
- 30 (III) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj) ve (IIk) ile ilgilidir, burada X_5 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_6 , NH'dir.
- (IIIm) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj) ve (IIk) ile ilgilidir, burada X_5 , NH'den oluşan gruptan seçilir ve
- 35 X_6 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir.

- (IIn) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj) ve (IIk) ile ilgilidir, burada X_5 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_6 , N- CH_2 -(isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenil)'dir.
- (Ilo) Bir düzenleme, formülün (II) bileşikleri ve düzenlemeler (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk) ve (III) ile ilgilidir, burada X_5 , CH_2 ve CHR_4 'ten oluşan gruptan seçilir ve X_6 , N- CH_2 -(isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenil)'dir.
- (ay) Diğer bir düzenleme, yukarıdaki düzenlemelerin her birinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile ilgilidir.
- (az) Diğer bir düzenleme, örneklendirilen bileşiklerin her birinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile ilgilidir.

Buluşun bileşikleri, bazılarının aşağıda açıklandığı birçok prosedür ile hazırlanabilir. Aksi belirtilmediği sürece bütün süstitüentler önceden tanımlandığı gibidir. Her bir adımın ürünü, özütleme, buharlaştırma, çökeltme, kromatografi, filtrasyon, tritürasyon, kristalizasyon ve benzeri dahil olmak üzere geleneksel yöntemler ile geri kazanılabilir. Prosedürler, istenmeyen reaksiyonları minimuma indirmek üzere belirli grupların, örneğin hidroksi, amino ve karboksi gruplarının korunmasını gerektirebilir. Koruma gruplarının seçilmesi, kullanımı ve uzaklaştırılması iyi bilinir ve standart uygulama örneğin T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991) olarak kabul edilir. Aşağıdaki şemalarda başlangıç materyalleri ticari olarak temin edilebilir veya teknikte iyi bilinen yöntemler ile kolay bir şekilde hazırlanabilir.

Şema A



Şema A, X₂'nin N olduğu bileşiklerin oluşumunu gösterir.

- 5 Şema A, adım 1'de formülün (1) uygun bir bileşiği, formülün (3) bir bileşiğini vermek üzere formülün (2) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Formülün (1) uygun bir bileşiği, Hal'in bir halojen olduğu ve R₄ ve r'nin formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi olduğudur. Formülün (2) uygun bir bileşiği, R₁, Z, R₃, p, s ve q'nun formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi olduğu veya formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi R₁, Z ve R₃'ü meydana getirdiğidir. Formülün (2) bileşikler ticari olarak temin edilebilir veya bunlar, teknikte iyi bilinen yöntemler ile kolay bir şekilde hazırlanabilir. Örneğin Z'nin oksijen olduğu formülün (2) bileşikler, bir piperidinol ile bir aril alkol arasında Mitsunobu ile hazırlanabilir.
- 10
- 15 Reaksiyon, diizopropiletilamin ve trietilamin gibi bir baz ile veya bu olmadan dioksan, n-bütanol, dimetil sülfoksit ve benzeri gibi uygun bir organik solvent içinde gerçekleştirilir. Reaksiyon genel olarak 0 ila 80°C bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.

Formülün (1) bir bileşiğinin aynı zamanda X_1 'in N olduğu bileşikler ortaya çıkarmak üzere piperazin ile muamale edilebileceği anlaşılır. Piperazin türevleri ayrıca formülün (3) bir bileşiğini sağlamak üzere aminasyon, alkilasyon, arilasyon, amidasyon, sülfonilasyon ve benzeri ile modifiye edilebilir. Aynı zamanda piperazin, istenilmesi halinde bir sonraki
5 adımda korumasız bırakmadan sonra yukarıda bahsedildiği üzere korunabilir ve özenle işlenebilir.

Şema A, adım 2'de formülün (3) bir bileşiği, X_3 ' ve X_4 'ün formülün (1) nihai ürününde istenildiği gibi X_3 ve X_4 'ü meydana getirdiği formülün (6) bir bileşiğini vermek üzere
10 formülün (4) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Formülün (4) uygun bir bileşiği, R_5 veya R_6 ve R_7 'nin formülün (1) nihai bileşiğinde istenildiği gibi olduğu HOR_5 veya HNR_6R_7 'dir.

Formülün (4) bileşiğinin bir amin, HNR_6R_7 olması durumunda reaksiyon, sodyum hidroksit, diizopropiletilamin veya trietilamin gibi bir baz ile veya bu olmadan dioksan, etanol, tetrahidrofuran, dimetil sülfoksit, N,N-dimetilformamid ve benzeri gibi uygun bir
15 organik solvent içinde gerçekleştirilir. Reaksiyon genel olarak 20 ila 150°C arasında bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.

Formülün (4) bileşiğinin bir alkol, HOR_5 olması durumunda reaksiyon, sodyum hidrit, lityum hidrit, potasyum t-bütoksit ve benzeri bir baz ile dioksan, tetrahidrofuran, dimetil sülfoksit, N,N-dimetilformamid ve benzeri gibi uygun bir organik solvent içinde gerçekleştirilir. Reaksiyon genel olarak 0 ila 150°C arasında bir sıcaklıkta gerçekleştirilir.

Alternatif olarak Şema A, adım 3'te gösterildiği üzere yukarıda açıklanan metodoloji kullanılarak formülün (1) uygun bir bileşiği, formülün (5) bir bileşiğini vermek üzere
25 formülün (2) uygun bir bileşiği ile temas ettirilebilir. Şema A, adım 4'te gösterildiği üzere formülün (5) bir bileşiği, formülün (6) bir bileşiğini vermek üzere formülün (2) bir bileşiği ile temas ettirilebilir.

Şema A, adım 5'te formülün (6) bir bileşiği, değişkenlerin yukarıda tanımlandığı gibi olduğu ve X_5 'in CH_2 , CHR_4 ve NH 'den oluşan gruptan seçildiği ve X_5 ' veya X_6 'nın NH olması ve diğerinin CH_2 veya CHR_4 olması koşuluyla X_6 'nın CH_2 , CHR_4 ve NH 'den oluşan gruptan seçildiği formülün (7) bir bileşiğine kısmi olarak indirgenir.

Bu tür kısmi indirgemeler, teknikte iyi bilinir. Reaksiyon, dioksan, etanol, metanol, izopropanol, tetrahidrofuran ve benzeri gibi uygun bir organik solvent içinde gerçekleştirilir. Reaksiyon genel olarak hidrojen ve platinyum veya paladyum katalizörü gibi bir katalizör kullanılarak gerçekleştirilir.

5

Şema A, adım 6'da formülün (7) bir bileşiği, formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-8} sikloalkil, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ veya $-C(O)-OR_{13}$ olan R_8 'i vermek üzere uygun reaktifler kullanılarak alkilleştirilir, sikloalkilleştirilir, sülfonlanır, asilleştirilir veya bir üre veya karbamata dönüştürülür. Bu tür dönüştürme, teknikte iyi bilinen indirgeyici aminasyon, alkilasyon, sülfonilasyon, amid oluşturma reaksiyonları, üre oluşturma reaksiyonları ve karbamilasyon koşulları ile kolay bir şekilde gerçekleştirilir.

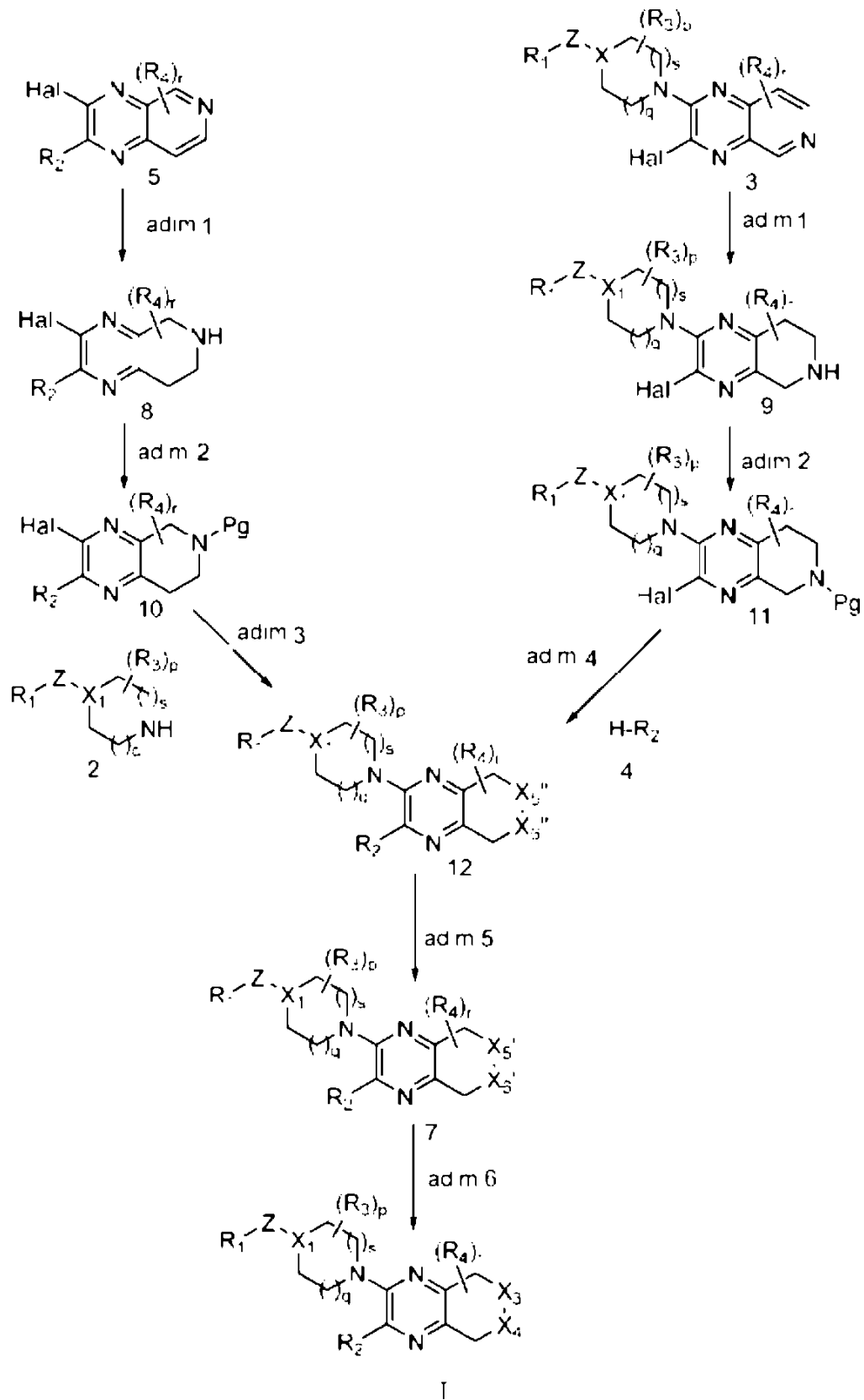
10

Teknikte uzman kişiler tarafından Şema A'daki adımların formülün (I) bileşiklerini sağlamak üzere değişiklik gösterebileceği kabul edilecektir. Özellikle formülün (I) bileşiklerini üretmek üzere gerekli olan adımların sırası, sentezlenen belirli bileşiğe, başlangıç bileşiğine ve süstitüe edilmiş parçaların nispi labilitesine bağlıdır. Diğer varyasyonlar mümkündür ve teknikte uzman kişi tarafından kolay bir şekilde anlaşılır.

15

20 Şema A'nın bir varyasyonunun bir örneği, aşağıdaki Şema B'de gösterilir.

Şema B



Şema B, X_2 'nin N olduğu bileşiklerin oluşumunu gösterir.

Şema B, adım 1'de yukarıda sağlandığı gibi formüllerin (5 veya 3) uygun bir bileşiği, sırasıyla formülün (8 veya 9) bir bileşiğine kısmi olarak indirgenir. Bu tür kısmi indirgemeler, Şema A, adım 5'te yukarıda açıklanır. Bir düzenlemede mevcut buluş, Hal'in halojen olduğu ve R_2 , R_4 ve r 'nin formüle (I) yönelik açıklandığı gibi olduğu formülün (8) bileşiklerini sağlar. Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, Hal'in halojen olduğu ve R_1 , Z , R_3 , R_4 , p , r , q ve s 'nin formüle (I) yönelik açıklandığı gibi olduğu formülün (9) bileşiklerini sağlar.

10

Şema B, adım 2'de formülün (8 veya 9) uygun bir bileşiği, Pg 'nin bir amin koruma grubu olduğu sırasıyla formülün (10 veya 11) bileşiklerini vermek üzere korunur. Koruma gruplarının seçilmesi, kullanımı ve uzaklaştırılması iyi bilinir ve standart uygulama örneğin T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991) olarak kabul edilir. Bir düzenlemede mevcut buluş, Rg 'nin $-CH_2-$ (isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil) olduğu ve R_2 , R_4 ve r 'nin formüle (I) yönelik açıklandığı gibi olduğu formülün (10) bileşiklerini sağlar. Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, Pg 'nin $-CH_2-$ (isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil) olduğu ve R_1 , Z , R_3 , R_4 , p , r , q ve s 'nin formüle (I) yönelik açıklandığı gibi olduğu formülün (11) bileşiklerini sağlar. Diğer bir düzenlemede formüllerin (10 ve 11) düzenlemeleri, Pg 'nin benzil olduğudur.

20

Şema B, adım 3'te formülün (10) bir bileşiği, X_5 'nin korunan bir amin olduğu ve X_6 'nin CH_2 veya CHR_4 olduğu formülün (12) bir bileşiğini vermek üzere yukarıda açıklandığı üzere formülün (2) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Reaksiyon, Şema A, adım 1'de açıklandığı gibi gerçekleştirilir.

25

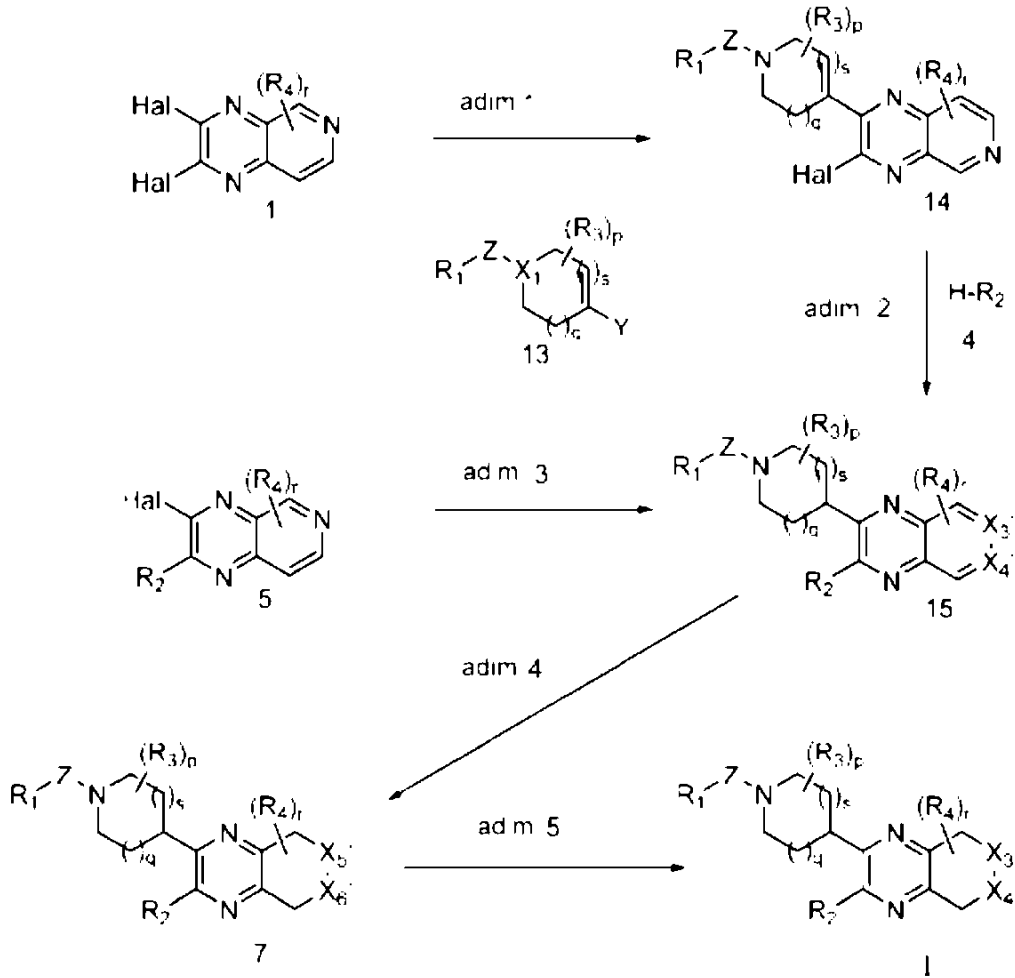
Şema B, adım 4'te formülün (11) bir bileşiği, X_5 'nin CH_2 veya CHR_4 olduğu ve X_6 'nin korunan bir amin olduğu formülün (12) bir bileşiğini vermek üzere formülün (4) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Formülün (4) uygun bir bileşiği, yukarıda açıklandığı gibidir. Reaksiyon, Şema A, adım 2'de açıklandığı gibi gerçekleştirilir.

30

Şema B, adım 5'te formülün (12) bir bileşiği, yukarıda açıklandığı üzere formülün (7) bir bileşiğini vermek üzere korumasız bırakılır.

Şema B, adım 6'da formülün (7) bir bileşiği, yukarıda Şema A, adım 6'da açıklandığı gibi formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ haloalkil, C₃₋₈ sikloalkil, -S(O)₂-R₉, -C(O)-R₁₀, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂) veya -C(O)-OR₁₃ olan R₈'i vermek üzere uygun reaktifler kullanılarak alkilleştirilir, sikloalkilleştirilir, sülfonlanır, asilleştirilir veya bir üre veya karbamata dönüştürülür.

Şema C



10

Şema C, adım 1'de formülün (1) uygun bir bileşiği, yukarıda açıklandığı gibi formülün (9) bir bileşiğini vermek üzere formülün (13) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Formülün (13) uygun bir bileşiği, R₁ Z, R₃, p, s ve q'nun formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi olduğu veya formülün (I ve Y) nihai bileşiğinde istendiği gibi R₁, Z ve R₃, bir boronik asit veya boronik ester ortaya çıkardığıdır. Aynı zamanda R₁-Z- olarak gösterilen grubun metil, benzil, t-BOC veya Cbz gibi uygun bir koruma grubu ile değiştirilebileceği, akabinde

15

koruma grubunun uzaklaştırılabildiği ve formülün (I) nihai ürününde istendiği gibi R_1-Z 'nin oluşturulabildiği anlaşılır.

Bu tür reaksiyonlar genel olarak bir Suzuki reaksiyonu olarak bilinir ve teknikte iyi bilinir.

- 5 Bir Suzuki reaksiyonu Şema C'de gösterilirken diğer karbon-karbon bağı oluşturan kuplaj reaksiyonlarının formülün (I) bileşiklerini üretmek üzere boronik asit veya esterler dışında Y'ye sahip olan formülün (13) bileşikleriyle kullanılabileceği anlaşılır.

- 10 Şema C, adım 2'de formülün (14) uygun bir bileşiği, formülün (15) bir bileşiğini vermek üzere formülün (4) uygun bir bileşiği ile temas ettirilir. Formülün (4) uygun bir bileşiği ve genel reaksiyon koşulları, Şema A, adım 2'de yukarıda açıklanır.

- 15 Alternatif olarak Şema C, adım 3, formülün (15) bir bileşiğini vermek üzere yukarıda açıklandığı gibi formülün (13) uygun bir bileşiği ve formülün (5) uygun bir bileşiği ile Suzuki reaksiyonunu gösterir.

- 20 Şema C, adım 4'te formülün (15) bir bileşiği, değişkenlerin yukarıda tanımlandığı gibi olduğu ve X_5 'in CH_2 , CHR_4 ve NH 'den oluşan gruptan seçildiği ve X_5 ' veya X_6 'nın NH olması ve diğerinin CH_2 veya CHR_4 olması koşuluyla X_6 'nın CH_2 , CHR_4 ve NH 'den oluşan gruptan seçildiği formülün (7) bir bileşiğine indirgenir. Koşullar, Şema A, adım 7'ye yönelik yukarıda açıklananlar ile benzerdir.

- 25 Şema C, adım 5'te formülün (7) bir bileşiği, formülün (I) nihai bileşiğinde istendiği gibi C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-8} sikloalkil, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ veya $-C(O)-OR_{13}$ olan R_8 'i vermek üzere uygun reaktifler kullanılarak alkilleştirilir, sikloalkilleştirilir, sülfonlanır, asilleştirilir veya bir üre veya karbamata dönüştürülür. Bu tür dönüştürmeler, teknikte iyi bilinen indirgeyici aminasyon, alkilasyon, sülfonilasyon, amid oluşturma reaksiyonları, amidasyon ve karbamilasyon koşulları ile kolay bir şekilde gerçekleştirilir.

- 30 Teknikte uzman kişiler tarafından Şema C'deki adımların formülün (I) bileşiklerini sağlamak üzere değişiklik gösterebileceği kabul edilecektir. Özellikle formülün (I) bileşiklerini üretmek üzere gerekli olan adımların sırası, sentezlenen belirli bileşiğe, başlangıç bileşiğine ve sübstitüe edilmiş parçaların nispi labilitesine bağlıdır. Örneğin formülün (9 veya 5) bir bileşiği, adım 4'e tabi tutulabilir ve X_3 ' veya X_4 'ün NH 'si
35 korunabilir, akabinde yukarıda gösterildiği gibi formülün (I) bileşiğine göre hazırlanabilen

formülün (7) bir bileşiğini vermek üzere formülün (13 veya 4) bir bileşiği ile temas ettirilir. Alternatif olarak R_1-Z 'yi taşıyan halkanın çift bağı, son olarak X_3 ve X_4 'ü taşıyan halkanın kısmi indirgenmesinden ayrı olarak indirgenebilir. Diğer varyasyonlar mümkündür ve teknikte uzman kişi tarafından kolay bir şekilde anlaşılır.

5

Aynı zamanda formülün (I) bazı bileşiklerinin gösterilmeyen ilave adımlarda formülün (I) diğer bileşiklerine göre hazırlanabileceği anlaşılır. Formülün (I) bileşikleri, çeşitli yollarda hazırlanabilir. Bu tür reaksiyonlar, hidroliz, oksidasyon, indirgeme, alkilasyon, amidasyon ve benzerini içerir. Aynı zamanda yukarıdaki şemalarda gösterilmeyen isteğe bağlı bir

10

Aşağıdaki örneklerin açıklayıcı olması ve sınırlayıcı olmaması ve mevcut buluşun spesifik düzenlemelerini temsil etmesi amaçlar.

15

Proton nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları, aşağıdaki örneklerde bileşiklerin birçoğuna yönelik elde edilmiştir. Karakteristik kimyasal kaymalar (δ), s (tekli), d (ikili), t (üçlü), q (dörtlü), m (çoklu) ve br (geniş) dahil olmak üzere majör piklerin gösterimine yönelik geleneksel kısaltmalar kullanılarak tetrametilsilandan milyonda parça olarak

20

Aşağıdaki örnekler, uygun haznelerde gerçekleştirilmiştir ve tipik olarak karıştırılmıştır. Gösterilmesi durumunda belirli hazırlanış ve örneklerin ürünleri, HPLC ile saflaştırılır. Gösterilmesi durumunda hazırlanış ve örneklerin ürünleri HPLC ile saflaştırılmıştır.

25

HPLC Yöntemi A: Pompa: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; Yazılım: LCSolution. A Phenomenex Gemini® C18, 5 μ m, ID 30 x 100 mm kolonu kullanılmıştır ve ACN gradyanları (%0.035 TFA içeren) ve su (%0.005 TFA içeren) ile ayrıştırılmıştır. Aksi belirtilmediği sürece %10 ila %100 ACN gradyanı kullanılmıştır.

30

HPLC Yöntemi B: Pompa: Waters 2525 veya 2545; MS: ZQ; Yazılım: MassLynx. Bir Xbridge™ C18, 5 μ m, ID 30 x 75 mm kullanılmıştır ve ACN gradyanları (%0.035 TFA içeren) ve su (%0.005 TFA içeren) ile ayrıştırılmıştır.

35

Kromatografi ile izolasyondan sonra solvent uzaklaştırılır ve ürün, fraksiyonları (örneğin, GeneVac™), döner buharlaştırıcı, boşaltılmış balon, liyofilizasyon, vb. içeren ürün buharlaştırılarak elde edilir.

5

Burada kullanılan kısaltmalar, aksi belirtilmediği sürece kendi geleneksel anlamlarına sahiptir. Örneğin aşağıdaki kısaltmalar kullanılır: DMSO Dimetil sülfoksit; ACN (asetonitril); aq (aköz); Boc veya t-BOC (*tert*-bütoksikarbonil); Cbz (karbobenziloksi); DCM (diklorometan); DMSO (dimetil sülfoksit); TFA (trifloroasetik asit); HOAc (asetik asit), MeOH (metanol), PE (petrol eter), EA veya EtOAc (etil asetat) ve benzeri.

10

Hazırlanış 1 (5-kloro-2-florofenil)(piperidin-4-il)metanon

-78°C'de THF (4.59 mL) içinde bir 2-bromo-4-kloro-1-florobenzen (175 µL, 1.377 mmol) solüsyonu, *n*-BuLi (2.6 M, 741 µL, 1.928 mmol) ile muamale edilmiştir ve reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Buna bir parça halinde *tert*-bütül 4-(metoksi(metil)karbamoyl)piperidin-1-karboksilat (250 mg, 0.918 mmol) eklenmiştir. Soğutma banyosu uzaklaştırılmıştır ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 1.5 saat boyunca karıştırılmıştır. Hekzan içinde %10 EtOAc kullanılarak otomatik flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırma, sarı bir yağ olarak *tert*-bütül 4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-karboksilat (287.9 mg, %92) vermiştir. ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 364.20.

15

20

Dioksan (2.41 mL) içinde bir *tert*-bütül 4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-karboksilat (287.9 mg, 0.843 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında HCl (2.11 mL, 8.43 mmol) ile muamale edilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, hekzan ile seyreltilmiştir ve sarı bir katı olarak bunun HCl tuzunu (146 mg, %62.3) olarak (5-kloro-2-florofenil)(piperidin-4-il)metanon sağlamak üzere emme ile filtrelenmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 242.20.

25

30

Hazırlanış 2 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin

THF (400 mL) içinde bir 2,4-diflorofenol (10 g, 77 mmol), PPh₃ (30.2 g, 115 mmol) ve *tert*-bütül 4-hidroksipiperidin-1-karboksilat (30.9 g, 154 mmol) solüsyonuna 0°C'de damlatılarak DEAD (18.3 mL, 115 mmol) eklenmiştir. Ekleme işleminin

35

tamamlanmasından sonra ortaya çıkan karışım, 16 saay boyunca 40°C'de karıştırılmıştır. Karışım, suyun içine dökülmüştür ve EtOAc (3 x 400 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. 80:1 PE:EtOAc ile ayrıştırılarak flaş silika
5 jel kromatografisi ile saflaştırma, bir yağ (20 g, %83) olarak *tert-bütül* 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-karboksilat vermiştir.

4:1 HCl/EtOAc (250 mL) içinde bir *tert-bütül* 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-karboksilat (20 g, 63.8 mmol) solüsyonu, 1 saat boyunca 25°C'de karıştırılmıştır. Karışım, beyaz bir
10 katı (15.4 g, %97) olarak bunun HCl tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.95 (br d, 2H).

Hazırlanış 3 3-floro-4-(piperidin-4-iloksi)benzonitril

15

THF (500 mL) içinde bir 3,4-diflorobenzonitril (28 g, 201 mmol) ve *tert-bütül* 4-hidroksipiperidin-1-karboksilat (40.5 g, 201 mmol) solüsyonu, sodyum hidrit (4 g, 100 mmol) ile muamale edilmiştir ve 16 saat boyunca 25°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, su ile yıkanmıştır, EtOAc ile özütlenmiştir ve flaş silika jel kromatografisi ile
20 saflaştırılan ham ürün, *tert-bütül* 4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-karboksilat (25 g, %39) vermiştir.

4:1 HCl/EtOAc (100 mL) içinde çözünen bir *tert-bütül* 4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-karboksilat (42 g, 131 mmol) solüsyonu, 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım, bunun
25 HCl tuzu (12 g, %36) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.89 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 220.7.

Hazırlanış 4 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin

MeOH (15,7 mL) içinde 0°C *tert-bütül* 4-(2,4-diflorobenzoil)piperidin-1-karboksilat (1.28 g, 3,93 mmol) solüsyonuna NaBH₄ (0.372 g, 9.84 mmol) eklenmiştir. Buz banyosu uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılmıştır
35 akabinde doymuş aköz NH₄Cl ile söndürülmüştür. Organik katman, EtOAc ile

özütlenmiştir, H₂O ile yıkanmıştır ve MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır, beyaz bir higroskopik katı olarak *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)(hidroksi)metil)piperidin-1-karboksilat vermiştir.

5 DCM (3.055 mL) içinde -78°C *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)(hidroksi)metil)piperidin-1-karboksilat (200 mg, 0.611 mmol) solüsyonuna DAST (242 µL, 1.833 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca -78°C'de karışım, akabinde MeOH ile söndürülmüştür. Hekzan içinde %0 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi, renksiz bir yağ olarak *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat
10 vermiştir.

Dioksan (1.50 mL) içinde bir rasemik *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat (148 mg, 0.449 mmol) solüsyonuna HCl (dioksan içinde 4 M, 337 µL, 1.348 mmol) eklenmiştir. Karışım, 16 saat boyunca 45°C'de ısıtılmıştır akabinde beyaz bir katı
15 olarak bunun HCl tuzu (109 mg, %91) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

Renksiz bir yağ olarak hazırlanış 5 (*R*)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin *tert*-Bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat

20 *tert*-Bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat, (*R*)-*tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat vermek üzere kiral SFC ayırmasına tabi tutulmuştur.

25 (*R*)-*tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat (2.8 g, 8.50 mmol), EtOAc (20 mL) içinde çözünmüştür ve HCl (EtOAc içinde 4 M, 21 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır. Solventin buharlaştırılması, bunun HCl tuzu (2.1 g, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 229.9.

30

Hazırlanış 6 (*S*)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin

tert-Bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat, (*R*)-*tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat vermek üzere kiral SFC ayırmasına tabi
35 tutulmuştur.

Başlıktaki bileşiğin HCl tuzu, (S)-*tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-karboksilat kullanılarak Hazırlanış 5a ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 229.9.

5

Hazırlanış 7 4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin

ACN (16.25 mL) içinde bir 2-florobenzentiylol (0.764 mL, 7.15 mmol), *tert*-bütil 4-((metilsülfonil)oksi)piperidin-1-karboksilat (1.816 g, 6.5 mmol) ve K₂CO₃ (1.348 g, 9.75 mmol) karışımı, bir gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, suyun içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir, saflaştırılmadan devam ettirilen, sarı bir yağ (1.98 g, %98) olarak *tert*-bütil 4-((2-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat vermiştir.

15

0°C'de THF (54.5 mL) ve MeOH (18.2 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-((2-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (1.98 g, 6.36 mmol) solüsyonu, su (54.5 mL) içinde soğuk bir Oxone® (9.77 g, 15.9 mmol) solüsyonu ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak 5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, suyun içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, su akabinde doymuş aköz NaCl ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, heptanlar içinde %0.1 trietilamin ile %10 ila %50 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır, soluk sarı bir yağ (1.31 g, %60) olarak *tert*-bütil 4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat vermiştir.

25

Oda sıcaklığında dioksan (12.7 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (1.31 g, 3.82 mmol) solüsyonu, dioksan içinde 4M HCl (9.55 mL, 38.2 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan beyaz katı, hekzan ile tritüre edilmiştir, filtrelenmiştir, toplanmıştır ve beyaz bir katı (815.1 mg, %76) olarak, bunun HCl tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir gece boyunca liyofilize edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.95.

35

Hazırlanış 8 4-((2-floro-4-metoksifenil)sülfonil)piperidin

ACN (16.25 mL) içinde bir 2,4-diflorobenzentiylol (0.810 mL, 7.15 mmol), *tert*-bütil 4-((metilsülfonil)oksi)piperidin-1-karboksilat (1.816 g, 6.5 mmol) ve K₂CO₃ (1.348 g, 9.75 mmol) karışımı, bir gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, suyun içine
 5 dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve saflaştırılmadan devam ettirilen, sarı bir yağ olarak *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (2.141g) vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

10 0°C'de THF/MeOH (3:1, 74 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (2.141 g, 6.50 mmol) solüsyonu, su (56 mL) içinde soğuk bir Oxone® (9.99 g, 16.25 mmol) solüsyonu ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, suyun içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Kombine edilen organikler, su akabinde
 15 doymuş aköz NaCl ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, heptanlar içinde %0.1 trietilamin ile %10 ila %40 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır, beyaz bir katı olarak *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (1.32 g, %56) vermiştir. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 383.80.

20

MeOH (461 µL) içinde bir *tert*-bütil 4-((2,4-diflorofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (50 mg, 0.138 mmol) solüsyonuna damlatılarak sodyum metoksit (25.6 µL, 0.138 mmol, MeOH içinde 5.4 M) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca 45°C'de ısıtılmıştır akabinde *vakum ile* konsantre edilmiştir. Boc korumasız bırakma, 300 µL
 25 dioksan içinde ham reaksiyon karışımına HCl (138 µL, 0.553 mmol, dioksan içinde 4 M) eklenerek gerçekleştirilmiştir. 24 saat boyunca 50°C'de karıştırma akabinde *vakum ile* konsantrasyon, beyaz bir katı (10:1 regioizomerik karışım) olarak bunun HCl tuzu (57 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 274.00.

30 Hazırlanış 9 4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin

ACN (7.5 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-((metilsülfonil)oksi)piperidin-1-karboksilat (1.0 g, 3.58 mmol), K₂CO₃ (0.742 g, 5.37 mmol) ve 3-florobenzentiylol (0.363 mL, 4.30 mmol) karışımı, 5 dakika boyunca 23°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, 17 saat boyunca
 35 80°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur ve EtOAc ile su arasında bölünmüştür.

Katmanlar ayrılmıştır, organik faz tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak *tert*-bütıl 4-((3-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (1.115 g, %100) vermiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 255.9.

5

Su (0.6 mL) içinde bir bazık alümin (3.0 g, 29.4 mmol) karışımı, 5 dakika boyunca 23°C'de karıştırılmıştır. Akabinde ACN (12 mL) akabinde CHCl₃ (8 mL) içinde bir *tert*-bütıl 4-((3-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (1.115 g, 3.58 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Akabinde Oxone® (6.60 g, 10.74 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 10 19 saat boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, 23°C'ye soğutulmuştur, filtrelenmiştir, CHCl₃ ile çalkalanmıştır ve filtrat, su (10 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, CHCl₃ ile çalkalanmıştır ve *vakum ile* kurutulmuştur. Ham kalıntı, toluen (5 mL) içinde çözünmüştür ve 80 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %0.1 trietilamin ile %10 ila %100 EtOAc 15 gradyanı kullanılarak orta basınçlı kromatografi aracılığıyla saflaştırılmıştır, beyaz bir katı olarak *tert*-bütıl 4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (0.769 g, %62.5) vermiştir. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 365.9.

Dioksan (5.0 mL) içinde bir *tert*-bütıl 4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (756 20 mg, 2.201 mmol) solüsyonuna 23°C'de HCl (dioksan içinde 4 M, 5.50 mL, 22.01 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, beyaz bir süspansiyon sağlamak üzere 21 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve beyaz bir katı olarak bunun HCl tuzu (582.6 mg, %95) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.9.

25

Hazırlanış 10 4-((3-metoksifenil)sülfonil)piperidin

Bunun HCl tuzu olarak başlıktaki bileşikler, ikinci adımda ACN yerine ilave kloroform kullanılması haricinde Hazırlanış 11 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z 30 [M+H]⁺ 255.9.

Hazırlanış 12 4-((4-florofenil)sülfonil)piperidin

ACN (12.71 mL) içinde bir 2*tert*-bütıl 4-((metilsülfonil)oksi)piperidin-1-karboksilat (1.42 g, 35 5.08 mmol), 4-florobenzentiyo (0.663 ml, 6.10 mmol) ve K₂CO₃ (1.054 g, 7.62 mmol)

karışımı, bir gece boyunca 85°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, emme ile filtrelenmiştir ve uzaklaştırılan solvent, beyaz bir katı olarak *tert*-bütil 4-((4-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (1.5 g, %95) vermiştir.

- 5 Su (16.06 mL) ve MeOH (16.06 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-((4-florofenil)tiyo)piperidin-1-karboksilat (1.5 g) solüsyonu, oda sıcaklığında Oxone® (5.92 g, 9.63 mmol) ile muamale edilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 6 saat boyunca karıştırılmıştır. Solüsyon, emme ile filtrelenmiştir ve uzaklaştırılan solvent, beyaz bir katı olarak *tert*-bütil 4-((4-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (1.6 g, 4.66 mmol, %97 verim) vermiştir.

10

Oda sıcaklığında dioksan (238 µL) içinde bir *tert*-bütil 4-((4-florofenil)sülfonil)piperidin-1-karboksilat (32.7 mg, 0.095 mmol) solüsyonu, HCl (dioksan içinde 4 M, 190 µL, 0.762 mmol) ile muamale edilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 4 saat boyunca karıştırılmıştır. Solvent, beyaz bir katı olarak bunun HCl tuzu (25 mg, %94) olarak
15 başlıktaki bileşiği vermek üzere uzaklaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.95.

Hazırlanış 13 1-(2,4-diflorobenzil)piperazin

- THF (350 mL) içinde bir piperazin (26.5 g, 308 mmol) karışımı, 70°C'ye ısıtılmıştır ve 1-
20 (klorometil)-2,4-diflorobenzen (5 g, 30.8 mmol) eklenmiştir. Süspansiyon, bir gece boyunca 70°C'de ısıtılmıştır. Katı (piperazin) filtrelenmiştir ve solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Kalıntı, EtOAc ile su arasında bölünmüştür. Organik katman kurutulmuştur ve başlıktaki bileşiği (6 g, %92) vermek üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 213.04.

25

Hazırlanış 14 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin

- Oda sıcaklığında THF (33.4 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-hidroksipiperidin-1-karboksilat (2.496 g, 12.03 mmol) solüsyonu, 2-floro-4-metoksifenol (1.181 mL, 10.03 mmol) ve
30 trifenilfosfin (3.16 g, 12.03 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 0°C'ye soğutulmuştur ve DEAD (toluen içinde ağırlıkça %40, 5.95 mL, 15.04 mmol) şırınga aracılığıyla damlatılarak eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 5 saat boyunca 65°C'de akabinde bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Hekzan içinde %0 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi, açık sarı bir yağ olarak

tert-bütil 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-karboksilat (2.78 g, %85) vermiştir. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 348.2.

Dioksan (21.36 mL) içinde bir *tert*-bütil 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-karboksilat (2.78 g, 8.54 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında HCl (dioksan içinde 4 M, 21.36 mL, 85 mmol) ile muamale edilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, bir gece boyunca karıştırılmıştır. DCM içinde %5 ila %30 MeOH gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi, beyaz bir katı olarak bunun HCl tuzu (1.7 g, %76) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 226.20.

10

Hazırlanış 15 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin

0°C'de DCM (5 mL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (492 mg, 2.460 mmol) solüsyonu, 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (676 mg, 2.71 mmol) ve DIPEA (1.29 mL, 7.38 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl eklenerek söndürülmüştür ve DCM ile özütlenmiştir. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, soluk sarı bir katı (736.2 mg, %79) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere heptanlar içinde %20 ila %60 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 377.4.

20

Hazırlanış 16 4-((1-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril

25

0°C'de DCM (10.0 mL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (1.00 g, 5.00 mmol) solüsyonuna DIPEA (2.62 mL, 15.00 mmol) ve 3-floro-4-(piperidin-4-iloksi)benzonitril hidroklorid (1.283 g, 5.00 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl ile muamale edilmiştir. Sarı katıyı içeren organik katman toplanmıştır ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Katı, su ile yıkanarak filtrelenmiştir ve sarı bir katı (1.325 g, %69) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir gece boyunca liyofilize edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 384.3.

30

Hazırlanış 17 (R)-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-b]pirazin

Başlıktaki bileşik, 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid yerine (R)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid kullanılarak Hazırlanış 15 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 393.4.

Hazırlanış 19 (S)-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-b]pirazin

Başlıktaki bileşik, 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid yerine (S)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid kullanılarak Hazırlanış 15 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 393.4.

Hazırlanış 21 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-b]pirazin

DCM (100 mL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-b]pirazin (8 g, 40.0 mmol) ve 1-(2,4-diflorobenzil)piperazin (8.49 g, 40.0 mmol) karışımına oda sıcaklığında trietilamin (16.72 mL, 120 mmol) eklenmiştir. Akabinde karışım, 0.5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, 30 mL DCM ile seyreltilmiştir, tuzlu su ile iki kere yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlıktaki bileşiği (12 g, %80) vermek üzere 50:1 ila 5:1 PE:EtOAc gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 376.0.

Hazırlanış 22 3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-b]pirazin

DCM (1.0 mL) içinde bir 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin hidroklorid (144 mg, 0.550 mmol), 2,3-dikloropirido[3,4-b]pirazin (100 mg, 0.500 mmol) ve DIPEA (260 µL, 1.500 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım akabinde EtOAc ile doymuş aköz NH₄Cl arasında bölünmüştür. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve buharlaştırılmıştır. Kalıntı, EtOAc içinde çözünmüştür ve bir silika pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat, tekrar saflaştırılmadan sarı bir yağ olarak ham başlıktaki bileşiği (200.7 mg, %100) vermek üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 389.2.

Hazırlanış 23 *tert*-bütil 4-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat

Sarı-turuncu bir süspansiyon sağlamak üzere 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (2.0 g, 10.00 mmol), *tert*-bütil piperazin-1-karboksilat (1.955 g, 10.50 mmol) ve DCM (25 mL) kombine edilmiştir. Akabinde DIPEA (5.22 mL, 30.0 mmol), 0°C'de bir dakika üzerinde balona eklenmiştir. Karışım, nitrojen altında 2 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, yavaşça 23°C'ye ısıtılmıştır ve 17 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, iki katman sağlamak üzere doymuş aköz NH₄Cl (20 mL) ile EtOAc (80 mL) arasında bölünmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz faz, EtOAc (80 mL) ile yıkanmıştır. Organik ekstraktlar kombine edilmiştir, tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve turuncu bir yarı katı olarak başlıktaki bileşiği (3.35 g, %96) vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.51-3.58 (m, 4H), 3.62-3.68 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 350.5.

Hazırlanış 24 *tert*-bütil 4-(3-(izopropilamino)pirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat

DMSO (25 mL) içinde *tert*-bütil 4-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat (3.35 g, 9.58 mmol) ve potasyum florid (0.723 g, 12.45 mmol) yüklü bir balona 23°C'de DIPEA (3.34 mL, 19.15 mmol) ve propan-2-amin (2.468 mL, 28.7 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 22 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve turuncu, yağlı bir atık sağlamak üzere su (100 mL) ile seyreltilmiştir. Karışım, sarı-turuncu bir süspansiyon sağlamak üzere 0°C'ye soğutulmuştur. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve *vakum ile* kurutulmuştur. Ham materyal, EtOAc içinde çözünmüştür, NH silika jel (11 g) üzerinde adsorbe edilmiştir ve açık sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (2.105 g, %59.0) vermek üzere NH 60 µm boyutlu 400 kolon (Shoko Scientific Purif-Pack™) üzerinde heptan içinde %10 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak orta şiddette kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 373.0.

Hazırlanış 25 (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütan-1-ol

DMSO (7.5 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (0.75 g, 1.996 mmol), (1*s*,3*s*)-3-aminosiklobütanol hidroklorid (0.740 g, 5.99 mmol) ve potasyum florid (0.151 g, 2.59 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de DIPEA (1.738 mL, 9.98 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 5 gün boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve sarı-turuncu bir süspansiyon vermek üzere su (30 mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (690 mg, %81) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 6H), 3.38 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.0.

Hazırlanış 26 (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütan-1-ol

DMSO (7.5 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (0.75 g, 1.991 mmol), (1*s*,3*s*)-3-aminosiklobütanol hidroklorid (0.738 g, 5.97 mmol) ve potasyum florid (0.150 g, 2.59 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de DIPEA (1.734 mL, 9.95 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 5 gün boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve sarı-turuncu bir süspansiyon vermek üzere su (30 mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve sarı-turuncu bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek (784 mg, %92) üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.87-2.03 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.62 (tt, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.9.

Hazırlanış 27 (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütan-1-ol

DMSO (7.5 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (0.75 g, 1.991 mmol), (1*r*,3*r*)-3-aminosiklobütanol hidroklorid (0.738 g, 5.97 mmol) ve potasyum florid (0.150 g, 2.59 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de DIPEA (1.734 mL, 9.95 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 5 gün boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve zamlı,

kahverengi bir süspansiyon vermek üzere su (30 mL) ile seyreltilmiştir. Süspansiyon, buz üzerinde soğutulmuştur, 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılmıştır, su ile çalkalanmıştır ve ortaya çıkan katı, açık kahverengi bir katı olarak başlıktaki bileşiği (802 mg, %94) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.86-1.96 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 12.6, 7.9, 4.4 Hz, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.9.

10 **Hazırlanış 28 *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**

DMF (150 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (10 g, 26.5 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında siklobütanamin (15.10 g, 212 mmol) eklenmiştir. Akabinde karışım, 15 saat boyunca 70°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyonun yapılmasından sonra reaksiyon karışımı, su/ACN (200 mL, 7:3) içine dökülmüştür. Süspansiyon filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği (8.5 g, %78) vermek üzere ACN ile çalkalanmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 412.1.

20 **Hazırlanış 29 *N*-(3,3-diflorosiklobütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**

DMSO (5 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (0.46 g, 1.221 mmol), 3,3-diflorosiklobütanamin hidroklorid (0.526 g, 3.66 mmol) ve potasyum florid (0.092 g, 1.587 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de DIPEA (1.063 mL, 6.10 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 5 gün boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve sarı-turuncu bir süspansiyon vermek üzere su (20 mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve sarı-turuncu bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek (516.4 mg, %95) üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.87-1.98 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.63 (tt, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 447.9.

Hazırlanış 30 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Dioksan (10.62 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (2 g, 5.31 mmol), propan-2-amin (1.36 mL, 15.92 mmol) ve DIPEA (1.85 mL, 10.62 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca 95°C'de ısıtılmıştır. Konsantrasyondan sonra kalıntı, beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (1.5 g, %71) vermek üzere heptanlar içinde %0 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400.00.

10

Hazırlanış 31 9 (S)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

DMF (30 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (2.5 g, 6.64 mmol) karışımına oda sıcaklığında (S)-tetrahidrofuran-3-amin hidroklorid (4.10 g, 33.2 mmol) ve Et₃N (9.25 mL, 66.4 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 14 saat boyunca 70°C'de karıştırılmıştır akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve EtOAc (80 mL) ile seyreltilmiştir, su (30 mL) ve tuzlu su (2 x 30 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir akabinde kalıntı, sarı bir katı (2.0 g) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (petrol eter:EtOAc 10:1 ila 1:1) ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428.1.

20

Hazırlanış 32 (R)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

25

DMSO (40 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (5.06 g, 13.46 mmol) karışımına oda sıcaklığında (R)-tetrahidrofuran-3-amin hidroklorid (4.16 g, 33.7 mmol) ve Et₃N (24.40 mL, 175 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 14 saat boyunca 50°C'de karıştırılmıştır akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve EtOAc (80 mL) ile seyreltilmiştir, su (30 mL) ve tuzlu su (2 x 30 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir akabinde kalıntı, sarı bir katı (5.0 g) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere silika jel üzerinde kolon kromatografisi (petrol eter:EtOAc 10:1 ila 1:1) ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427.1.

35

Hazırlanış 33 (S)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

5 DMF (30 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (3.0 g, 7.98 mmol) ve Et₃N (10 mL, 71.7 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında (S)-tetrahidrofuran-3-amin hidroklorid (2.96 g, 23.95 mmol) eklenmiştir. Karışım, 16 saat boyunca 60°C'de karıştırılmıştır akabinde su ile EtOAc arasında bölünmüştür. Organik katman, tuzlu su ve su ile yıkanmıştır akabinde kurutulmuştur ve sarı bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (800 mg) vermek üzere kolon ile saflaştırılan ham kalıntıyı vermek üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.1.

Hazırlanış 34 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

15 DMSO (12 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (2.34 g, 6.23 mmol) ve potasyum florid (0.470 g, 8.09 mmol) yüklü bir balona 23°C'de DIPEA (2.169 mL, 12.45 mmol) ve propan-2-amin (1.605 mL, 18.68 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 22 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve turuncu, yağlı bir atık sağlamak üzere su (48 mL) ile seyreltilmiştir. Ham ürün, bir süspansiyon sağlamak üzere EtOAc (25 mL) ile özütlenmiştir. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve filtrat, iki katmana ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su ile yıkamıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve *vakum ile* kurutulmuştur. Ham materyal, toluen (5 mL) içinde çözünmüştür ve sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (1.489 g, %60.0) vermek üzere NH 60 µM boyutlu 400 kolon (Shoko Scientific Purif-Pack™) üzerinde heptan içinde %20 ila %100 EtOAc gradyanı eluantı kullanılarak orta şiddette kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.62 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.34-3.41 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.22 (td, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.49 (td, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 399.0.

Hazırlanış 35 N-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

DMSO (7.2 mL) içinde 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (0.7226 g, 1.923 mmol), siklobütanamin (0.493 mL, 5.77 mmol) ve potasyum florid (0.145 g, 2.500 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de DIPEA (0.670 mL, 3.85 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 16 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve sarı-turuncu bir süspansiyon vermek üzere su (30 mL) ile seyreltilmiştir. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (0.62 g, %79) vermek üzere *vakum* ile kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68-1.77 (m, 2H), 2.12 (beşli, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.57 (altılı, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.22 (td, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 411.0.

Hazırlanış 36 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

ACN (1.2 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (93 mg, 0.239 mmol) ve (bromometil)benzen (29 µL, 0.239 mmol) karışımı, 14 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra sodyum triasetoksiborohidrit (152 mg, 0.718 mmol), oda sıcaklığında karışıma eklenmiştir. 1 saat sonra tuzlu su (1 mL), karışıma eklenmiştir. Köpürtme bittikten sonra karışım akabinde sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (71.2 mg, %49.9) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere doğrudan HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 483.3.

Hazırlanış 37 3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

Bir TFA tuzu (30.9 mg, %24.8) olarak başlıktaki bileşik, iyodometan kullanılarak Hazırlanış 36 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 407.3.

30

Hazırlanış 39 6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

DCM (1.69 mL) içinde bir 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (247 mg, 0.929 mmol), 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (169 mg, 0.845 mmol) ve DIPEA (441 µL,

35

2.53 mmol) karışımı, 5 dakika boyunca 0°C'de akabinde 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım akabinde EtOAc ile doymuş aköz NH₄Cl arasında bölünmüştür. Organik katman, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve buharlaştırılmıştır. Kalıntı, EtOAc içinde çözünmüştür ve bir silika pedi
5 ile filtrelenmiştir. Filtrat, sarı bir köpük olarak 3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (338.4 mg) sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 393.2.

ACN (4.31 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (338.4 mg, 0.861 mmol) benzil bromid (103 µL, 0.861 mmol) karışımı, 14 saat
10 boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra sodyum triasetoksiborohidrit (548 mg, 2.58 mmol) eklenmiştir. 1 saat sonra tuzlu su (1 mL), karışıma eklenmiştir. Köpürtme bittikten sonra karışım akabinde turuncu bir yağ olarak bir TFA tuzu (141.7 mg, %27.4) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere doğrudan HPLC
15 Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 487.3.

Hazırlanış 40 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

DCM (9.34 mL) içinde kombine edilen 2,3-dikloro-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin (1 g, 4.67 mmol), DIPEA (2.04 mL, 11.68 mmol) ve 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (1.225 g, 4.91 mmol), bir buz banyosunda kombine edilmiştir akabinde bir gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, 1 M NaOH içine dökülmüştür, EtOAc (2x) ile
20 özütlenmiştir, MgSO₄ ile filtrelenmiştir, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve bir TFA tuzu (1.6 g) olarak 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin vermek
25 üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

ACN (5.12 mL) içinde kombine edilen 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin (400 mg, 1.024 mmol) ve benzil bromid (122 µL, 1.024 mmol) in
30 ACN (5.12 mL), bir gece boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutulmuştur, sodyum triasetoksiborohidrit eklenmiştir (651 mg, 3.07 mmol) ve reaksiyon karışımı, bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon, 1 M NaOH içine dökülmüştür, EtOAc (2x) ile özütlenmiştir, MgSO₄ ile filtrelenmiştir, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve bir TFA tuzu (150 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi
35 A ile saflaştırılmıştır.

Hazırlanış 41 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

- 5 Benzil bromid, kullanımdan önce bir bazik alümin pedinden geçirilerek saflaştırılmıştır. ACN (9.77 mL) içinde bir 3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin (736.2 mg, 1.954 mmol) solüsyonu, iki eşit parçaya bölünmüştür. Her bir solüsyon, yarım parça benzil bromid (232 µL, 1.954 mmol) ile muamale edilmiştir ve 3 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımları, oda sıcaklığına
- 10 soğutulmuştur ve her bir solüsyon, yarım parça sodyum triasetoksiborohidrit (1.242 g, 5.86 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımları, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde doymuş aköz NaCl ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımları kombine edilmiştir ve faz ayırmaya yardımcı olmak üzere Et₂O ile EtOAc ile doymuş aköz NaCl arasında bölünmüştür. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde
- 15 kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, heptanlar içinde %20 ila %60 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır, başlıktaki bileşiği (522.2 mg, %56.8) vermiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 471.4.

Hazırlanış 42 4-((1-(6-benzil-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril

- Benzil bromid, kullanımdan önce bir bazik alümin pedi aracılığıyla filtrasyon ile saflaştırılmıştır. ACN (2.60 mL) içinde bir 4-((1-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-
- 25 4-il)oksi)-3-florobenzonitril (200 mg, 0.521 mmol) ve benzil bromid (0.062 mL, 0.521 mmol) solüsyonu, 3 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sodyum triasetoksiborohidrit (331 mg, 1.563 mmol) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, doymuş aköz NaCl (1 mL) ile söndürülmüştür. Köpürtme tamamlandıktan sonra
- 30 reaksiyon karışımı, sarı bir yağ (117.9 mg, %38.2) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %35 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 478.5.

Hazırlanış 43 (R)-6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

Başlıktaki bileşik, (R)-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin kullanılarak Hazırlanış 42 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. Ürün, heptanlar içinde %10 ila %60 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile iki kere saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487.4.

Hazırlanış 45 (S)-6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin

Başlıktaki bileşik, (S)-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin kullanılarak Hazırlanış 42 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. Ürün, heptanlar içinde %10 ila %50 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile iki kere saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487.3.

Hazırlanış 47 6-benzil-N-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Toluen (1.85 mL) içinde bir 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin (261.1 mg, 0.554 mmol) ve 2,2-difloroetanamin (156 μ L, 2.22 mmol) solüsyonu, sodyum *tert*-bütoksit (107 mg, 1.11 mmol), BINAP (69.0 mg, 0.111 mmol) ve $Pd_2(dba)_3$ (50.8 mg, 0.055 mmol) ile muamale edilmiştir. Nitrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı kapatılmıştır ve bir gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve havaya açılmıştır ve solüsyon, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve sarı bir yağ (181.2 mg, %51.9) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %35 ila %60 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 516.4.

Hazırlanış 48 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

ACN (63.8 mL) içinde sarı turuncu bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (5.1 g, 12.77 mmol) süspansiyonuna 23°C'de 1 dakika üzerinde benzil bromid (2.184 g, 12.77 mmol) eklenmiştir. Karışım, kırmızı-kahverengi solüsyonu vermek üzere 4 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye

5 soğutulmuştur ve akabinde bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan doğrudan kullanılan bir kırmızı-kahverengi katı olarak 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)pirido[3,4-*b*]pirazin-6-ium bromid (7.30 g) vermek üzere döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir.

10 DCM (126 mL) içinde bir 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)pirido[3,4-*b*]pirazin-6-ium bromid (7.2 g, 12.62 mmol) solüsyonuna NaBH(OAc)₃ (16.05 g, 76 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. DCM'nin vakum ile uzaklaştırılmasından sonra EtOAc (200 mL), kalıntıyı yeniden çözündürmek üzere eklenmiştir. Akabinde doymuş NaHCO₃ (150

15 mL) eklenmiştir ve karışım, 30 dakika boyunca iyice karıştırılmıştır. Organik katman, su (50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır ve bir gece boyunca anhidroz Na₂SO₄ ile kurutulmuştur. Solventin uzaklaştırılması, tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (6.43 g) vermiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 494.10.

20 **Hazırlanış 50 6-benzil-*N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**

Bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşik, 2,2-difloroetanamin yerine siklobütanamin ve HPLC Yöntemi A kullanılarak Hazırlanış 47 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS

25 *m/z* [M+H]⁺ 506.00.

Hazırlanış 52 (S)-6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

30 Bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşik, 2,2-difloroetanamin yerine (S)-1-metoksipropan-2-amin ve HPLC Yöntemi A kullanılarak Hazırlanış 47 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 524.00.

35 **Hazırlanış 54 (R)-6-benzil-2-((1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**

Bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşik, 2,2-difloroetanamin yerine (*R*)-1-metoksipropan-2-amin hidroklorid ve HPLC Yöntemi A kullanılarak Hazırlanış 47 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 524.00.

5

Hazırlanış 56 (S)-6-benzil-N-(sec-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

10 Bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşik, 2,2-difloroetanamin yerine S)-bütan-2-amin ve HPLC Yöntemi A kullanılarak Hazırlanış 47 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508.00.

Hazırlanış 58 (R)-6-benzil-N-(sec-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

15

Bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşik, 2,2-difloroetanamin yerine (*R*)-bütan-2-amin ve HPLC Yöntemi A kullanılarak Hazırlanış 47 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508.00.

20 **Hazırlanış 60 4-((1-(6-benzil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril**

25 Toluen (1.44 mL) içinde bir 4-((1-(6-benzil-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril TFA tuzu (213.9 mg, 0.361 mmol) solüsyonu, propan-2-amin (0.118 mL, 1.445 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (69.4 mg, 0.723 mmol), BINAP (22.5 mg, 0.036 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (16.5 mg, 0.018 mmol) ile muamale edilmiştir. Nitrojen gazı, 5 dakika boyunca solüsyon ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı akabinde kapatılmıştır ve bir gece boyunca 90°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığına soğutulmuştur. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntı, sarı bir yağ (105 mg, %47.3) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %40 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 501.5.

30

Hazırlanış 61 (R)-6-benzil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin

Toluen (2.01 mL) içinde bir (R)-6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin (293 mg, 0.602 mmol) ve propan-2-amin (197 µL, 2.407 mmol) solüsyonu, sodyum *tert*-bütoksit (116 mg, 1.203 mmol), BINAP (74.9 mg, 0.120 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (55.1 mg, 0.060 mmol) ile muamale edilmiştir. Nitrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı kapatılmıştır ve reaksiyon karışımı, bir gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon açılmıştır ve karışım, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu (183.1 mg, %48.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %40 ila %65 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 510.4.

15

Hazırlanış 62 (S)-6-benzil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin

Toluen (3.42 mL) içinde bir (S)-6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin (500 mg, 1.027 mmol) ve propan-2-amin (350 µL, 4.11 mmol) solüsyonu, sodyum *tert*-bütoksit (197 mg, 2.054 mmol), BINAP (102 mg, 0.164 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (75 mg, 0.082 mmol) ile muamale edilmiştir. Nitrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı akabinde kapatılmıştır ve 16 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve havaya açılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve bir turuncu yağ olarak bir TFA tuzu (266 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 510.4.

30

Hazırlanış 63 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril

THF (1.61 mL) içinde bir 4-((1-(6-benzil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril TFA tuzu (98.8 mg, 0.161 mmol) solüsyonuna Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 33.9 mg, 0.048 mmol) eklenmiştir. Hidrojen gazı

35

(balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı, 6 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, MeOH ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat toplanmıştır ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, ilave saflaştırma olmadan devam ettirilen sarı bir yağ (12.8 mg) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %25 ila %60 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 411.5.

Hazırlanış 64 *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

THF (2.1 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (132.5 mg, 0.210 mmol) solüsyonu, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 29.6 mg, 0.042 mmol) ile muamale edilmiştir. Hidrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Havalandırma iğnesi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve MeOH ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat, tekrar saflaştırılmadan kullanılan bir TFA tuzu (114 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 426.5.

Hazırlanış 65 *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3 -amin.

Bir TFA tuzu olarak Hazırlanış 50'nin başlangıç materyaline sahip olan başlıktaki bileşik, reaksiyonun 2 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılması haricinde Hazırlanış 64 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 416.5.

Hazırlanış 67 (*R*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Bir TFA tuzu olarak Hazırlanış 61'in başlangıç materyaline sahip olan başlıktaki bileşik, reaksiyonun 2 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılması haricinde Hazırlanış 64 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. TFA tuzu, DCM içinde çözünmüştür ve doymuş aköz K₂CO₃ ile yıkanmıştır. Organikler, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve

serbest baz olarak başlıktaki bileşiği elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420.5.

Hazırlanış 69 (S)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Bir TFA tuzu olarak Hazırlanış 62'nin başlangıç materyaline sahip olan başlıktaki bileşik, Hazırlanış 64 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. TFA tuzu, DCM içinde çözünmüştür ve doymuş aköz K_2CO_3 ile yıkanmıştır. Organikler, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve serbest baz olarak başlıktaki bileşiği elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420.5.

Hazırlanış 71 N-siklobütil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin.

Toluen (649 μ L) içinde bir siklobütanamin (49.9 μ L, 0.584 mmol), 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (116.2 mg, 0.195 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (56.1 mg, 0.584 mmol), BINAP (18.2 mg, 0.029 mmol) ve $Pd_2(dba)_3$ (26.7 mg, 0.029 mmol) karışımı, 16 saat boyunca kapatılmış bir tüp içinde 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir köpük olarak bunun TFA tuzu (103.4 mg, %84) olarak 6-benzil-N-siklobütil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518.4

THF (818 μ L) içinde bir 6-benzil-N-siklobütil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (103.4 mg, 0.164 mmol) ve karbon üzerinde $Pd(OH)_2$ (10 mg, 0.014 mmol) karışımı, 4 saat boyunca hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, MeOH ile yıkanarak bir CELITE® pedi ile filtrelenmiştir ve sarı bir katı olarak bunun TFA tuzu (89 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428.4.

Hazırlanış 72 1-(3-(izopropilamino)-2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

tert-bütil 4-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat (1.015 g, 2.425 mmol) yüklü bir balona 23°C'de HCl (dioksan içinde 4 M, 4.85 mL, 19.40 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır, dioksan (20 mL) ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiğin (0.861 g, %100) HCl tuzunu sağlamak üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 319.5.

Hazırlanış 73 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

10

Toluen (2.34 mL) içinde 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (280 mg, 0.467 mmol), izopropilamin (200 µL, 2.337 mmol), Pd₂(dba)₃ (42.8 mg, 0.047 mmol), BINAP (58.2 mg, 0.093 mmol) ve sodyum *tert*-bütoksit (112 mg, 1.169 mmol) kombine edilmiştir ve mikrodalga koşulları altında 30 dakika boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı soğutulmuştur, *vakum ile* konsantre edilmiştir ve kahverengi bir yağ olarak bir TFA tuzu (175 mg) olarak 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

20

THF (2.82 mL) içinde 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (175 mg, 0.282 mmol) ve Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 39.5 mg, 0.056 mmol) içeren 50 mL yuvarlak tabanlı balon temizlenmiştir ve 3 saat boyunca hidrojen (balon) altına yerleştirilmiştir. Celite™ (EtOAc ile yıkanan) ile filtrasyon ve *vakum ile* konsantrasyon, kahverengi bir yağ olarak bir TFA tuzu (150 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir.

25

Hazırlanış 74 N-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

30

Başlıktaki bileşik (98 mg), 2,2-difloroetan-1-amin kullanılarak Hazırlanış 73 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır.

Hazırlanış 76 (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon

35

DCM (1.67 mL) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(piperidin-4-il)metanon hidroklorid (153 mg, 0.550 mmol), 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (100 mg, 0.500 mmol) ve DIPEA (261 µL, 1.500 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, aköz NH₄Cl ile EtOAc arasında bölünmüştür. Organik katman, EtOAc ile yıkanarak bir
5 silika pedi ile filtrelenmiştir ve filtrat, turuncu bir katı olarak (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon (205.5 mg) vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 405.2.

ACN (1.69 mL) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-
10 4-il)metanon (205.5 mg, 0.507 mmol) ve benzil bromid (63.7 µL, 0.532 mmol) karışımı, 4 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra sodyum triasetoksiborohidrit (537 mg, 2.54 mmol) bir parça halinde eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, tuzlu su ile söndürülmüştür, EtOAc ile özütlenmiştir, konsantre edilmiştir ve sarı bir yağ olarak (1-(6-benzil-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-
15 il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon as its TFA tuzu (112.4 mg, %36.1) sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 499.2.

Toluen (611 µL) içinde bir propan-2-amin (31.5 µL, 0.366 mmol), (1-(6-benzil-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon TFA
20 tuzu (112.4 mg, 0.183 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (35.2 mg, 0.366 mmol), BINAP (17.1 mg, 0.027 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (8.4 mg, 9.16 µmol) karışımı, 16 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (41.7 mg, %35.8) olarak (1-(6-benzil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z
25 [M+H]⁺ 522.4.

THF (328 µL) içinde bir (1-(6-benzil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon TFA tuzu (41.7 mg, 0.066 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 5 mg, 0.036 mmol) karışımı, hidrojen gazı
30 (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 3 saat sonra karışım, MeOH ile seyreltilmiştir, MeOH ile yıkanarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (36 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 432.3.

35 **Hazırlanış 77 3-kloro-*N*-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin**

DCM (25 mL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (2.5 g, 12.50 mmol) ve DIPEA (6.53 mL, 37.5 mmol) solüsyonuna 0°C'de propan-2-amin (1.065 mL, 12.50 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, yavaşça 23°C'ye 5 ısıtılmıştır ve 12 saat boyunca karıştırılmıştır. Ham karışım, EtOAc (100 mL) ile doymuş aköz NH₄Cl (100 mL) arasında bölünmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve aköz faz, EtOAc (4 x 100 mL) ile yıkanmıştır. Organik ekstraktlar kombine edilmiştir, tuzlu su (50 mL) ile yıkamıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve 10 *vakum ile* kurutulmuştur. Ham materyal, toluen (5 mL) içinde çözünmüştür ve sarı-turuncu bir katı olarak başlıktaki bileşiği (1.828 g, %65.7) vermek üzere 80 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %50 ila %75 gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 4.39-4.49 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 223.1.

15

Hazırlanış 78 3-kloro-*N*-siklopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Oda sıcaklığında dioksan (71.0 mL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (3.55 g, 17.75 mmol) solüsyonu, siklopropanamin (1.63 mL, 23.07 mmol) akabinde damlatılarak 20 DIPEA (6.51 mL, 37.3 mmol) eklenerek muamele edilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Hekzan içinde %25 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırma, turuncu bir katı olarak başlıktaki bileşiği (3.15 g, %80) vermiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 221.1.

Hazırlanış 79 3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Dioksan (250 µL) içinde bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (50 mg, 0.250 mmol) solüsyonu, 2,2-difloroetanamin (21.0 µL, 0.275 mmol) ve DIPEA (131 µL, 0.750 mmol) ile muamale edilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca karıştırılmıştır 30 akabinde açık sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (52 mg, %85) vermek üzere hekzan içinde %0 ila %60 EtOAc gradyanı kullanılarak flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Hazırlanış 80 6-benzil-3-kloro-*N*-siklopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

35

ACN (4.5 mL) içinde bir 3-kloro-*N*-siklopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (301.8 mg, 1.368 mmol) ve (bromometil)benzen (170 µL, 1.436 mmol) karışımı, 3 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Sodyum triasetoksiborohidrit (1449 mg, 6.8 mmol), oda sıcaklığında karışıma eklenmiştir. 30 dakika sonra tuzlu su, karışıma eklenmiştir. 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra katmanlar ayrılmıştır ve organik katman, sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (290.6 mg, %49.5) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315.2.

Hazırlanış 81 3-kloro-*N*-siklopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Bir TFA tuzu (22 mg, %17.2) olarak başlıktaki bileşik, iyodometan kullanılarak Hazırlanış 80 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 239.2.

15

Hazırlanış 83 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Bir TFA tuzu (240 mg, %41.3) olarak başlıktaki bileşik, 3-kloro-*N*-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin kullanılarak Hazırlanış 80 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 317.3.

20

Hazırlanış 85 6-benzil-3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

25

ACN (4.09 mL) içinde bir 3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)pirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (200 mg, 0.818 mmol) ve benzil bromid (99 µL, 0.818 mmol) solüsyonu, 3 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır akabinde reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sodyum triasetoksihidroborat (520 mg, 2.453 mmol) ile muamale edilmiştir. 1 saat sonra solüsyon, 0.5 M NaOH içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Ekstraktlar kombine edilmiştir, konsantre edilmiştir, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (150 mg, %40.5) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

30

Hazırlanış 86 6-benzil-*N*-(*tert*-bütil)-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

***N*-(*tert*-bütil)-3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin**

5

DCM (10.00 mL) içinde 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (1 g, 5.00 mmol) ve DIPEA (1.75 mL, 10.00 mmol) kombine edilmiştir ve 0°C'ye soğutulmuştur ve *tert*-bütilamin (1.590 mL, 15.00 mmol) eklenmiştir ve 48 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Organik ekstraktlar kombine edilmiştir, MgSO₄ ile filtrelenmiştir ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Kalıntı, EtOAc içinde yeniden çözünmüştür, EtOAc ile yıkanarak bir inç bir silika pedi ile filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir, *N*-(*tert*-bütil)-3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (1.04 g, %88) vermiştir.

15

ACN (4.22 mL) içinde bir *N*-(*tert*-bütil)-3-kloropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (200 mg, 0.845 mmol) ve benzil bromid (145 mg, 0.845 mmol) solüsyonu, 3 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon soğutulmuştur ve sodyum triasetoksiborohidrit (537 mg, 2.53 mmol) eklenmiştir. 1 saat sonra reaksiyon, 0.5 M NaOH içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Ekstraktlar kombine edilmiştir, konsantre edilmiştir ve bir TFA tuzu (125 mg, %33.3) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

20

Hazırlanış 87 6-benzil-3-(4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

25

Toluen (1.85 mL) içinde bir 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (117.2 mg, 0.370 mmol) ve 4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin hidroklorid (124 mg, 0.444 mmol) solüsyonu, sodyum *tert*-bütoksit (107 mg, 1.110 mmol), BINAP (34.6 mg, 0.055 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (16.9 mg, 0.018 mmol) ile muamale edilmiştir. Nitrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Reaksiyon karışımı akabinde kapatılmıştır ve 18 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, DMF/MeOH içine alınmıştır, bir 0.45 µm şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve başlıktaki bileşiği (99.7 mg, %42.3) vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 523.90.

35

Hazırlanış 88 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1.2 mL) içinde bir 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin hidroklorid (73.2 mg, 0.280 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-siklopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (100 mg, 0.233 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (67.2 mg, 0.700 mmol), BINAP (21.8 mg, 0.035 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (10.7 mg, 0.012 mmol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı köpük olarak bir TFA tuzu (114.2 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.53-0.60 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 3H), 3.33 - 3.42 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 5H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

Hazırlanış 88 6-benzil-*N*-siklopropil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Toluen (400 µL) içinde bir siklopropanamin (27.2 mg, 0.477 mmol), 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (71.2 mg, 0.119 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (22.9 mg, 0.239 mmol), BINAP (11.1 mg, 0.018 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (5.5 mg, 5.96 µmol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir katı olarak bunun TFA tuzu (49.2 mg, %66.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.50-0.55 (m, 2H), 0.76 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.63 (tt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.07 (br s, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 6.63-6.68 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 5H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

Hazırlanış 90 *N*-siklopropil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

THF (80 µL) içinde bir 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (5 mg, 8.10 µmol) ve karbon

üzerinde Pd(OH)₂, (ağırlıkça %20, 1 mg, 7.12 µmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (4.6 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

5

Hazırlanış 91 *N*-siklopropil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3 -amin

THF (760 µL) içinde bir (6-benzil-*N*-siklopropil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (46.8 mg, 0.076 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 5 mg, 0.036 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (39.6 mg, %99) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.52-0.59 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.93-3.16 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 414.3.

Hazırlanış 92 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1.6 mL) içinde bir 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (101 mg, 0.381 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-siklopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (100 mg, 0.318 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (92 mg, 0.953 mmol), BINAP (29.7 mg, 0.048 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (14.5 mg, 0.016 mmol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı yağ olarak bir TFA tuzu (135.9 mg, %68.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.55 (dt, *J* = 3.5, 1.4 Hz, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 2H), 1.91-2.11 (m, 2H), 2.56-2.72 (m, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.52-3.76 (m, 1H), 4.17 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.50 (dd, *J* = 46.2, 7.6 Hz, 1H) 6.96-7.07 (m, 2H), 7.44-7.60 (m, 6H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 508.4.

Hazırlanış 93 6-benzil-*N*-siklopropil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

35

Toluen (800 µL) içinde bir siklopropanamin (65 µL, 0.943 mmol), 6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (141.7 mg, 0.236 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (45.3 mg, 0.472 mmol), BINAP (22.0 mg, 0.035 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (10.8 mg, 0.012 mmol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir yağ olarak bunun TFA tuzu (98.1 mg, %66.9) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.48-0.54 (m, 2H), 0.71-0.78 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 2H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.39-3.55 (m, 3H), 3.75-3.89 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.53 (br s, 2H), 5.50 (dd, *J* = 46.5, 7.6 Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.45-7.61 (m, 6H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 508.4.

Hazırlanış 94 *N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

THF (1.0 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (132.1 mg, 0.213 mmol) ve Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 15 mg, 0.021 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (91.1 mg, %81) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.55-0.61 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 2H), 1.41 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 1.93-2.13 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 3H), 3.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 5.51 (dd, *J* = 46.7, 7.6 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418.3.

Hazırlanış 95 *N*-siklopropil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

THF (750 µL) içinde bir (6-benzil-*N*-siklopropil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (93.5 mg, 0.150 mmol) ve Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 10 mg, 0.014 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (67.7 mg, %85) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.51-0.57 (m, 2H),

0.75-0.81 (m, 2H), 1.43 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.52-1.72 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 2.59-2.72 (m, 3H), 2.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 5.51 (dd, $J = 46.2, 7.3$ Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418.3.

5

Hazırlanış 96 6-benzil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1.16 mL) içinde bir 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin hidroklorid (72.9 mg, 0.279 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (100 mg, 0.232 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (66.9 mg, 0.696 mmol), BINAP (21.7 mg, 0.035 mmol) ve $Pd_2(dba)_3$ (10.6 mg, 0.012 mmol) karışımı, 14 saat boyunca kapatılmış bir tüp içinde 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı katı olarak bir TFA tuzu (122.1 mg, %85) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.13-4.24 (m, 3H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 5H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 506.4.

20

Hazırlanış 97 6-benzil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1.2 mL) içinde bir 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (74.0 mg, 0.279 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (100 mg, 0.232 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (66.9 mg, 0.696 mmol), BINAP (21.7 mg, 0.035 mmol) ve $Pd_2(dba)_3$ (10.6 mg, 0.012 mmol) karışımı, 14 saat boyunca kapatılmış bir tüp içinde 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı katı olarak bir TFA tuzu (108.3 mg, %74.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.23 (dd, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 6H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 3.04 (br s, 2H), 3.36-3.83 (m, 4H), 4.09-4.21 (m, 3H), 4.51 (br s, 2H), 5.52 (dd, $J = 46.2, 7.3$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 6H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 510.4.

30

Hazırlanış 98 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

THF (2.0 mL) içinde bir 6-benzil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (122 mg, 0.197 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 12 mg, 0.017 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (83.2 mg, %80) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 3H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 9.0, 3.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 416.3.

Hazırlanış 99 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

THF (1.7 mL) içinde bir 6-benzil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (108.3 mg, 0.174 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 11 mg, 0.016 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir film olarak bir TFA tuzu (67.5 mg, %72.9) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.24 (dd, *J* = 6.6, 2.3 Hz, 6H), 1.41-1.48 (br m, 1H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 46.5, 7.3 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420.3.

Hazırlanış 100 6-benzil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Toluen (690 µL) içinde bir propan-2-amin (71 µL, 0.827 mmol), 6-benzil-3-kloro-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (123.4 mg, 0.207 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (39.7 mg, 0.413 mmol), BINAP (19.3 mg, 0.031 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (9.5 mg, 10.33 µmol) karışımı, 16 saat boyunca 100°C'de

ısıtılmıştır. Karışım akabinde sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (54.7 mg, %42.7) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.87-2.13 (m, 4H), 2.94-3.10 (m, 4H), 3.35-3.53 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.07-4.27 (m, 3H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.52 (br s, 2H), 6.66 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 5H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 506.4.

Hazırlanış 101 6-benzil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

10

Toluen (800 µL) içinde bir propan-2-amin (82 µL, 0.954 mmol), 6-benzil-3-kloro-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA (143.3 mg, 0.238 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (45.8 mg, 0.477 mmol), BINAP (22.3 mg, 0.036 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (10.9 mg, 0.012 mmol) karışımı, 16 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım akabinde sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (63.8 mg, %42.9) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.21 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 6H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.51-1.74 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.40-3.57 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.15-4.20 (br m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 5.52 (dd, *J* = 46.0, 7.3 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 6H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 510.4.

20

Hazırlanış 102 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

25

THF (820 µL) içinde bir 6-benzil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (51 mg, 0.082 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 5 mg, 7.12 µmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir köpük olarak bir TFA tuzu (41.2 mg, %95) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 4H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.10-4.21 (m, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.67 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 416.3.

35

Hazırlanış 103 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

THF (960 µL) içinde bir 6-benzil-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (60 mg, 0.096 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 6 mg, 8.54 µmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 2 saat sonra karışım sarı bir köpük olarak bir TFA tuzu (47.6 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.23 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.98-2.14 (m, 2H), 2.68 (qd, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.53 (dd, *J* = 46.5, 7.6 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 420.3.

Hazırlanış 104 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

Bir balon içinde H₂ altında MeOH (86 mL) içinde bir 6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (6.43 g, 13.03 mmol) ve %10 Pd/C (640 mg) karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solventin uzaklaştırılması, sarı bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (4.4 g, %84) vermiştir. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 12.3, 8.7, 3.4 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.14 (yedili, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (tt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.4, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404.0.

Hazırlanış 105 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

MeOH (4 mL) içinde bir 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon (0.367 g, 0.826 mmol) solüsyonuna 23°C'de NaOH, %15 solüsyon (2.201 g, 8.26 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 16 saat boyunca 65°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur ve bir süspansiyon vermek üzere IN HCl (0.5 mL) ile nötrleştirilmiştir. Ham karışım, döner buharlaştırıcı ile konsantre

edilmiştir, 23°C'ye soğutulmuştur ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ortaya çıkan katı filtrelenmiştir, su ile çalkalanmıştır ve sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (253 mg, %76) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.42 (br s, 1H), 2.51-2.61 (m, 6H), 2.89-3.00 (m, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.21 (td, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 403.0.

Hazırlanış 106 4-((1-(6-benzil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril

10

Toluen (25 mL) içinde bir 6-benzil-3-kloro-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin asetat (2.765 g, 2.93 mmol), 3-floro-4-(piperidin-4-iloksi)benzonitril hidroklorid (0.904 g, 3.52 mmol), sodyum tert-bütoksit (1.128 g, 11.74 mmol), BINAP (0.274 g, 0.440 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (0.134 g, 0.147 mmol) karışımı, 22 saat boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. İlave BINAP kısımları (0.219 g, 0.352 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (0.107 g, 0.117 mmol), balona eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 100°C'de ilave 2 gün boyunca karıştırılmıştır. Karışım, 23°C'ye soğutulmuştur, Celite™ ile filtrelenmiştir, toluen ile çalkalanmıştır ve filtrat, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO (10 mL) içinde çözünmüştür, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (581 mg, %32.2 verim) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.33 (m, 6H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 3H), 3.01-3.17 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 10.13 (br s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 501.5.

20

25

30

Hazırlanış 107 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril

THF (10 mL) içinde bir 4-((1-(6-benzil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril 2,2,2-trifloroasetat (579 mg, 0.942 mmol) ve Pd(OH)₂ (karbon üzerinde ağırlıkça %20 Pd (kuru bazlı), yaş, Degussa Type E101 NE/W, 198 mg, 0.283 mmol) karışımı, 4 saat boyunca 23°C'de H₂ (1.899 mg, 0.942

35

mmol) altında karıştırılmıştır. Karışım filtrelenmiştir, THF ile çalkalanmıştır, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir ve kahverengi bir yağ olarak bir TFA tuzu (494 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 411.4.

5

Hazırlanış 108 (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon

Toluen (1.04 mL) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(piperidin-4-il)metanon hidroklorid (69.7 mg, 0.251 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (90 mg, 0.209 mmol), sodyum tert-bütoksit (60.2 mg, 0.627 mmol), BINAP (19.5 mg, 0.031 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 10.4 µmol) karışımı, 16 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir yağ olarak bunun TFA tuzu (48.9 mg, %36.8) olarak (1-(6-benzil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 523.4.

15

THF (384 µL) içinde bir (1-(6-benzil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)(5-kloro-2-florofenil)metanon TFA tuzu (48.9 mg, 0.077 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 5 mg, 0.036 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 3 saat sonra karışım, MeOH ile seyreltilmiştir, MeOH ile yıkanarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (37.1 mg, %88) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 432.3.

25

Hazırlanış 109 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1.04 mL) içinde bir 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (62.6 mg, 0.251 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (90 mg, 0.209 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (60.2 mg, 0.627 mmol), BINAP (19.5 mg, 0.031 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 10.4 µmol) karışımı, 16 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir yağ olarak bunun TFA tuzu (73.0 mg, %57.5) olarak 6-benzil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 494.4.

35

THF (601 µL) içinde bir 6-benzil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (73.0 mg, 0.120 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 7 mg, 9.97 µmol) karışımı, hidrojen (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 3 saat sonra karışım, MeOH ile seyreltilmiştir, MeOH ile yıkanarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir yağ olarak bunun TFA tuzu (62.3 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 404.3.

10 Hazırlanış 110 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (1104 µL) içinde bir 6-benzil-3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (150 mg, 0.331 mmol), 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (99 mg, 0.398 mmol), Pd₂(dba)₃ (15.2 mg, 0.017 mmol), BINAP (20.63 mg, 0.033 mmol) ve sodyum *tert*-bütoksit (96 mg, 0.994 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Solvent uzaklaştırılmıştır ve ham ürün, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (152 mg) olarak 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

THF (2.41 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (152 mg, 0.241 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂, (ağırlıkça %20, 33.9 mg, 0.048 mmol) karışımı, 2 saat boyunca hidrojen (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında çalkalanmıştır ve buraya yerleştirilmiştir. Karışım akabinde Celite™ ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (115 mg, 0.213 mmol) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir.

30 Hazırlanış 111 *N*-(*tert*-bütil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Toluen (937 µL) içinde bir sodyum *tert*-bütoksit (81 mg, 0.843 mmol), 6-benzil-*N*-(*tert*-bütil)-3-kloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (125 mg, 0.281 mmol), Pd₂(dba)₃ (12.86 mg, 0.014 mmol), 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (84

mg, 0.337 mmol) ve BINAP (17.50 mg, 0.028 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (155 mg) olarak 6-benzil-*N*-(*tert*-bütil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

THF (2.49 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-(*tert*-bütil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (155 mg, 0.249 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂, (ağırlıkça %20, 35.0 mg, 0.050 mmol) karışımı çalkalanmıştır ve 2 saat boyunca hidrojen (balon) atmosferi altına yerleştirilmiştir. Celite™ ile filtrasyon ve konsantrasyon, bir TFA tuzu (125 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir.

Hazırlanış 112 *N*-siklobütil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

Bir 2,3-dikloropirido[3,4-*b*]pirazin (100 mg, 0.500 mmol), siklobütanamin (47.0 µL, 0.550 mmol) ve DIPEA (260 µL, 1.500 mmol) karışımı, 15 dakika boyunca 0°C'de akabinde 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Doymuş aköz NH₄Cl, karışıma eklenmiştir ve ürün, EtOAc ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik katmanlar, bir silika (EtOAc yıkaması) pedi ile filtrelenmiştir ve filtrat, tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir katı olarak 3-kloro-*N*-siklobütilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (116.1 mg, %99) vermek üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 235.2.

ACN (2.47 mL) içinde bir 3-kloro-*N*-siklobütilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (116 mg, 0.494 mmol) ve benzil bromid (59.1 µL, 0.494 mmol) karışımı, 3 saat boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışım, oda sıcaklığında sodyum triasetoksiborohidrit (314 mg, 1.483 mmol) ile muamale edilmiştir. Karışım, sarı bir katı olarak bunun TFA tuzu (135.3 mg, %61.8) olarak 6-benzil-3-kloro-*N*-siklobütil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 329.3.

Toluen (602 µL) içinde bir 4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin hidroklorid (56.7 mg, 0.217 mmol), 6-benzil-3-kloro-*N*-siklobütil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (80 mg, 0.181 mmol), sodyum *tert*-bütoksit (52.1 mg, 0.542 mmol), BINAP (16.9 mg, 0.027 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (24.8 mg, 0.027 mmol) karışımı, 16 saat boyunca

kapatılmış bir tüp içinde 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir köpük olarak bunun TFA tuzu (85.2 mg, %74.7) olarak 6-benzil-*N*-siklobütil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin sağlamak üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518.4.

5

THF (674 μ L) içinde bir 6-benzil-*N*-siklobütil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (85.2 mg, 0.135 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (10 mg, 0.071 mmol) karışımı, hidrojen gazı (balon) atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. 4 saat sonra karışım, MeOH ile yıkanarak 10 filtrelenmiştir ve tekrar saflaştırılmadan kullanılan sarı bir katı olarak bunun TFA tuzu (73 mg, %100) olarak başlıktaki bileşiği sağlamak üzere konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428.4.

Hazırlanış 113 *N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

15

2,3-Dikloro-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin (1.700 g, 7.94 mmol), dioksana (15.88 mL) eklenmiştir akabinde sırasıyla siklopropanamin (0.864 mL, 12.71 mmol) ve DIPEA (2.24 mL, 13.50 mmol) eklenmiştir. Karışım, oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılmıştır 20 akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Hekzan içinde %10 ila %75 EtOAc gradyanı kullanılarak kolon kromatografisi, kahverengi bir katı olarak 3-kloro-*N*-siklopropil-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (1.3 g) sağlamıştır.

ACN (5.97 mL) içinde kombine edilen 3-kloro-*N*-siklopropil-5-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (350 mg, 1.491 mmol) ve benzil bromid (177 μ L, 1.491 mmol), bir gece boyunca 25 80°C'de ısıtılmıştır akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sodyum triasetoksiborohidrit (948 mg, 4.47 mmol) eklenmiştir. 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, 1 M NaOH içine dökülmüştür, etil asetat (2x) ile özütlenmiştir, 30 *vakum ile* konsantre edilmiştir ve HPLC yöntemi A ile saflaştırılmıştır, bir TFA tuzu (424 mg) olarak 6-benzil-3-kloro-*N*-siklopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermiştir.

Toluen (798 μ L) içinde kombine edilen 6-benzil-3-kloro-*N*-siklopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (106 mg, 0.239 mmol), 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (65.7 mg, 0.263 mmol), Pd₂(dba)₃ (21.9 mg, 0.024 35

mmol), sodyum *tert*-bütoksit (57.5 mg, 0.598 mmol) ve BINAP (29.8 mg, 0.048 mmol), bir gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, bir TFA tuzu (110 mg) olarak 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermiştir.

5

THF (888 µL) içinde kom 6-benzil-*N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (110 mg, 0.178 mmol) ve Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 12.5 mg, 0.018 mmol), hidrojen ile temizlenmiştir ve hidrojen (balon) altında bir gece boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile 10 filtrelenmiştir, EtOAc ile yıkanmıştır ve bir TFA tuzu (78 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

Hazırlanış 114 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

15

THF (1.21 mL) içinde bir 6-benzil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (150 mg, 0.241 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂ (16.9 mg, 0.024 mmol) solüsyonu temizlenmiştir ve bir gece boyunca hidrojen atmosferi (balon) altına yerleştirilmiştir. Karışım akabinde Celite™ ile 20 filtrelenmiştir ve bunun TFA tuzu (132 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir.

Hazırlanış 115 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

25

THF (1.24 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (160 mg, 0.249 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂, (17.5 mg, 0.025 mmol) solüsyonu temizlenmiştir ve bir gece boyunca hidrojen atmosferi (balon) altına yerleştirilmiştir. Karışım, Celite™ ile 30 filtrelenmiştir ve bunun TFA tuzu (136 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere konsantre edilmiştir.

Hazırlanış 116 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

35

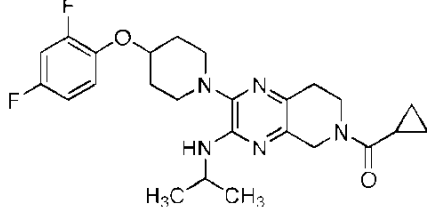
DCM (1.17 mL) içinde bir 2,3-dikloro-7-metilpirido[3,4-*b*]pirazin (125 mg, 0.584 mmol), 2,2-difloroetanamin (53.6 µL, 0.701 mmol) ve DIPEA (306 µL, 1.752 mmol) solüsyonu, 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde doymuş bir aköz NH₄Cl solüsyonu içine dökülmüştür ve EtOAc ile iki kere özütlenmiştir. Ekstraktlar kombine edilmiştir, MgSO₄ ile filtrelenmiştir ve 3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)-7-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (143 mg, %95) vermek üzere konsantre edilmiştir.

ACN (2.76 mL) içinde bir 3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)-7-metilpirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (143 mg, 0.553 mmol) ve benzil bromid (65.8 µL, 0.553 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca 100°C'de karıştırılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur. Akabinde sodyum triasetoksihidroborat (352 mg, 1.659 mmol) ile muamale edilmiştir ve 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım, 1 M NaOH içine dökülmüştür, EtOAc ile iki kere özütlenmiştir ve EtOAc ekstraktları kombine edilmiştir ve konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilitik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (120 mg, %46.5) olarak 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

Toluen (1.28 mL) içinde bir 6-benzil-3-kloro-*N*-(2,2-difloroetil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (120 mg, 0.257 mmol), 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin hidroklorid (77 mg, 0.308 mmol), Pd₂(dba)₃ (23.5 mg, 0.026 mmol), BINAP (32.0 mg, 0.051 mmol) ve sodyum tert-bütoksit (74.1 mg, 0.771 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilitik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve bir TFA tuzu (135 mg, %82) olarak 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

THF (1.05 mL) içinde bir 6-benzil-*N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (135 mg, 0.210 mmol) ve karbon üzerinde Pd(OH)₂, (14.7 mg, 0.021 mmol) solüsyonu temizlenmiştir ve 3 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir ve solvent, bir TFA tuzu (107 mg, %92) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere uzaklaştırılmıştır.

Örnek 1 siklopropil(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



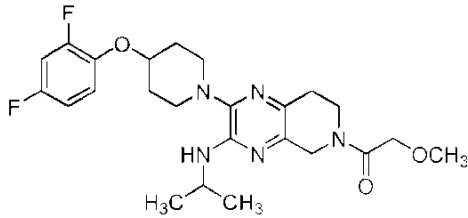
5

Oda sıcaklığında DCM (348 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (18.0 mg, 0.035 mmol) solüsyonuna trietilamin (14.5 µL, 0.104 mmol) ve siklopropankarbonil klorid (6.4 µL, 0.070 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılmıştır.

10 Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir film (3.3 mg, %16) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %50 ila %90 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.81-0.96 (m, 4H), 1.29 (m, 7H), 1.90-2.18 (m, 4H), 2.73 (m, 0.7H), 2.87 (m, 1.3H), 3.07 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.88 (m, 0.7H), 4.06 (t, *J* = 5.7 Hz, 1.3H), 4.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.62 (s, 1.3H), 4.80 (s, 0.7H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 ppm (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 472.5.

Örnek 2 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietan-1-on

20

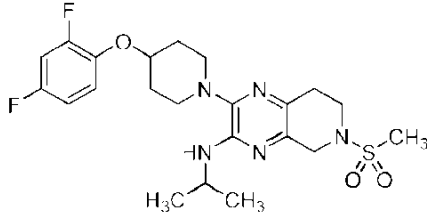


0°C'de DCM (754 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (39.0 mg, 0.075 mmol) solüsyonuna trietilamin (31.5 µL, 0.226 mmol) ve 2-metoksiasetil klorid (13.8 µL, 0.151 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir yağ (14.0 mg, %31.5)

25

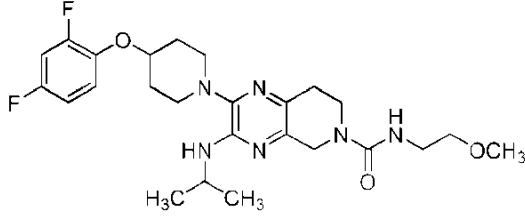
olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %55 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.30 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 0.7H), 2.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 1.3H), 3.08 (m, 2H), 3.44 (m, 5H), 3.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.3H), 3.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (s, 0.7H), 4.28 (s, 1.3H), 4.49 (td, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 0.7H), 4.63 (s, 1.3H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.5.

Örnek 3 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



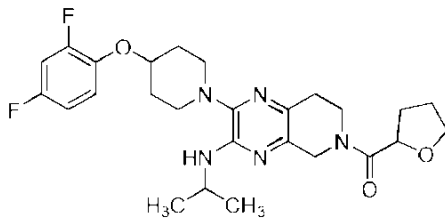
0°C'de DCM (14.2 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (735.3 mg, 1.421 mmol) solüsyonu, trietilamin (0.594 µL, 4.26 mmol) akabinde metansülfonil klorid (0.221 mL, 2.84 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, bir Millipore® 0.45 µm şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. Karşılık gelen fraksiyonlar toplanmıştır ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, DCM içine alınmıştır ve serbest baz oluşturmak üzere doymuş aköz K₂CO₃ ile yıkanmıştır. Organik katman ayrılmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Filtratın buharlaştırılması ve liyofilizasyon, beyazımsı bir katı (229.6 mg, %33.6) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.52 (tt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.30 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 481.90.

Örnek 4 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-N-(2-metoksietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



0°C'de DCM (754 μ L) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-
 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (39.0 mg, 0.075 mmol)
 5 solüsyonuna trietilamin (31.5 μ L, 0.226 mmol) ve 1-izosiyanato-2-metoksietan (11.8 μ L,
 0.113 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır.
 Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir yağ (24.5 mg,
 %52.6) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %45 ila %70 ACN
 10 gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 μ m, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması
 haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm
 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.12 (m,
 2H), 3.37 (m, 5H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.50 (m, 3H), 6.88
 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z*
 15 [M+H]⁺ 505.6.

Örnek 5 (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanon

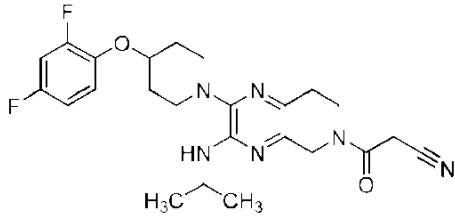


20

Oda sıcaklığında DMA (0.35 mL) içinde bir tetrahidrofuran-2-karboksilik asit (10.9 μ L,
 0.113 mmol) solüsyonuna DIPEA (39.5 μ L, 0.226 mmol) akabinde HATU (43.0 mg, 0.113
 mmol) eklenmiştir. 5 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, DMA (0.4
 25 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-
 tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (39.0 mg, 0.075 mmol) solüsyonu ile
 muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır.
 Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sarı bir yağ (16.0 mg, %34.5)

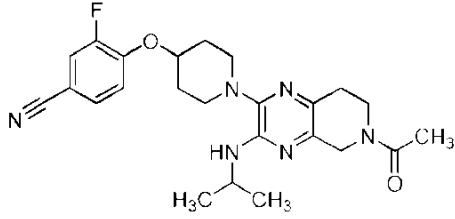
olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %55 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.31 (m, 6H), 1.97 (m, 4H), 2.16 (m, 4H) 2.82 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 4.44-4.87 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 502.6.

Örnek 6 3-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oksopropannitril



Oda sıcaklığında DMA (0.3 mL) içinde bir 2-siyanoasetik asit (8.3 mg, 0.097 mmol) solüsyonuna DIPEA (33.9 µL, 0.194 mmol) akabinde HATU (36.9 mg, 0.097 mmol) eklenmiştir. Bu karışım, 5 dakika boyunca karıştırılmıştır akabinde DMA (0.35 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (33.5 mg, 0.065 mmol) solüsyonu ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 60°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı, sarı bir yağ (5.5 mg, %14) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %55 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.27 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8H), 2.85 (m, 1.2H), 3.01 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.2H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8H), 4.00 (m, 2H); 4.14 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.50 (s, 0.8H), 4.60 (s, 1.2H), 6.88 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 471.5.

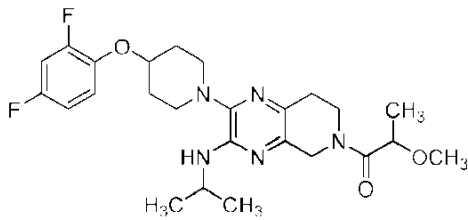
Örnek 7 4-((1-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril



0°C'de DCM (639 μ L) içinde bir 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (33.5 mg, 0.064 mmol) solüsyonuna piridin (15.5 μ L, 0.192 mmol) akabinde asetik anhidrit (12.0 μ L, 0.128 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak 45 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir katı (7.1 mg, %20) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %40 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 μ m, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.31 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 2.85 (m, 1.3H), 3.14 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3H), 3.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.14 (m, 1H), 4.60 (s, 0.7H), 4.64 (s, 1.3H), 4.80 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 453.5.

15

Örnek 8 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5H)-il)-2-metoksipropan-1-on



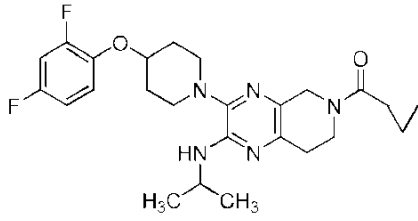
20

Oda sıcaklığında DMA (0.4 mL) içinde bir 2-metoksipropanoik asit (10.8 μ L, 0.113 mmol) solüsyonuna DIPEA (45.5 μ L, 0.261 mmol) ve HATU (42.9 mg, 0.113 mmol) eklenmiştir. Buna DMA (0.47 mL) içinde bir 22-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (45.0 mg, 0.087 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 45 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve soluk sarı bir katı (11.2 mg, %21.4) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %50 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 μ m, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde

25

HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.36 (m, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.5.

Örnek 9 siklopropil(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



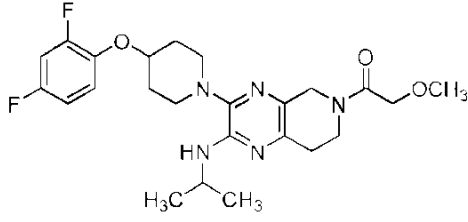
10

DCM (0.5 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin 2TFA tuzu (34.2 mg, 0.059 mmol) ve trietilamin (0.025 mL, 0.178 mmol) solüsyonuna 0°C'de siklopropankarboksilik asit klorid (10.8 μL , 0.119 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (17.7 mg, %51.0) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 μm , ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.67-0.81 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 0.9H), 2.72-2.79 (m, 1.1H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 0.9H), 3.92-3.98 (m, 1.1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.42 (br s, 1.1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.67 (br s, 0.9H), 5.71 (br s, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.5.

20

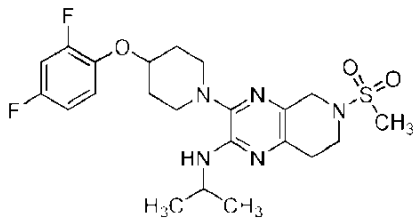
25

Örnek 10 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietan-1-on



DCM (0.5 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin TFA tuzu (34.2 mg, 0.059 mmol) ve trietilamin (0.025 mL, 0.178 mmol) solüsyonuna 0°C'de metoksiasetil klorid (10.8 µL, 0.119 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (19.0 mg, %54.4 verim) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 0.9H), 2.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 1.1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.22-3.36 (m, 5H), 3.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.1H), 3.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.9H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.17 (br s, 0.9H), 4.19 (s, 1.1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.65-5.72 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.5.

Örnek 11 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin



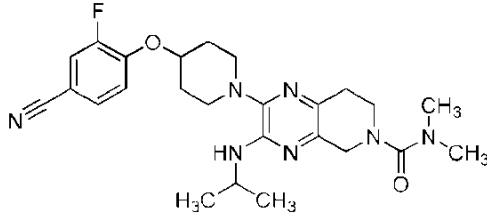
20

DCM (0.5 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin TFA tuzu (34.2 mg, 0.059 mmol) ve trietilamin (0.025 mL, 0.178 mmol) solüsyonuna 0°C'de metansülfonil klorid (6.9 µL, 0.089 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak bir TFA tuzu (14.7 mg, %41.6) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak,

25

bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.4.

Örnek 12 2-(4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



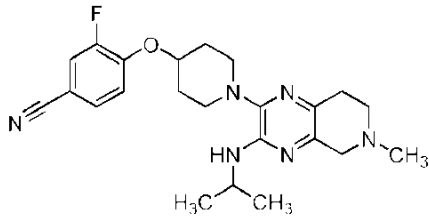
10

0°C'de DCM (620 µL) içinde bir 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (32.5 mg, 0.062 mmol) solüsyonu, trietilamin (25.9 µL, 0.186 mmol) ve dimetilkarbamik klorid (11.4 µL, 0.124 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir katı (6.8 mg, %18) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği (yaklaşık %90 saflıkta) vermek üzere bir %40 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.29 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 5H), 3.17 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.5.

20

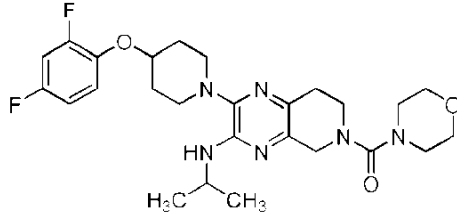
Örnek 13 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril

25



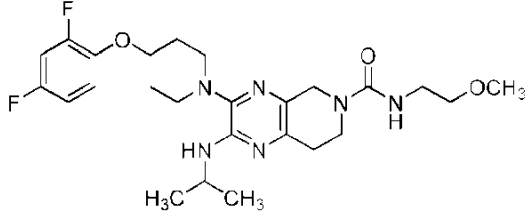
Oda sıcaklığında MeOH (244 µL) içinde bir 3-floro-4-((1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (12.8 mg, 0.024 mmol) ve formaldehid (2.2 mg, 0.027 mmol) solüsyonu, DIPEA (8.5 µL, 0.049 mmol) ve sodyum triasetoksihidroborat (10.3 mg, 0.049 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 45 dakika boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, sarı bir katı olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği (yaklaşık %90 saflık) vermek üzere bir %30 ila %55 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. (6.0 mg, %46). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.98 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.08 (m, 7H), 3.38 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.53 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 425.5.

Örnek 14 (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(morfolino)metanon



0°C'de DCM (736 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (38.1 mg, 0.074 mmol) solüsyonuna trietilamin (30.8 µL, 0.221 mmol) akabinde morfolin-4-karbonil klorid (17.2 µL, 0.147 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir katı (11.9 mg, %25.6) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %50 ila %75 ACN gradyanı kullanılarak, Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.13 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.50 (tt, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 517.5.

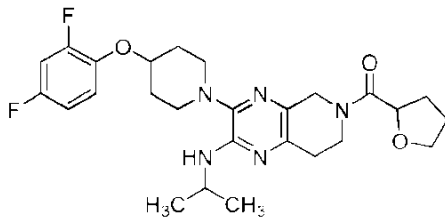
Örnek 15 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N*-(2-metoksietil)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



DCM (0.75 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-
 5 tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (42.8 mg, 0.070 mmol) ve trietilamin
 (0.029 mL, 0.211 mmol) solüsyonuna 0°C'de 1-izosiyanato-2-metoksietan (11.0 µL,
 0.105 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır
 ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile
 seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve higroskopik, sarı bir katı olarak
 10 bir TFA tuzu (26.3 mg, %60.5) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN
 gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması
 haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18
 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.82-
 2.93 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.60
 15 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.61-5.70 (m, 1H),
 6.66-6.73 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 505.0.

Örnek 16 (3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-
dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanon

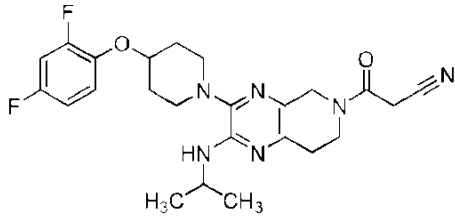
20



DMA (0.75 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-
 tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (42.8 mg, 0.070 mmol), 2-tetrahidrofuroik
 25 asit (10.1 µL, 0.105 mmol), HATU (40.0 mg, 0.105 mmol) süspansiyonuna 23°C'de
 DIPEA (0.037 mL, 0.211 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 60°C'de
 karıştırılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur, DMSO ile çalkalanmıştır ve Waters XSelect®
 CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması hariç olmak üzere higroskopik, sarı bir katı

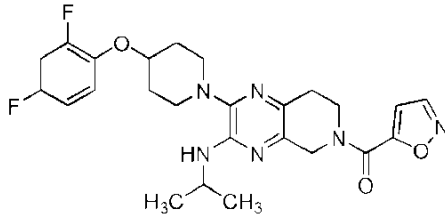
olarak bir TFA tuzu (20.8 mg, %48.1) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 1.97-2.13 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 0.9H), 2.71-2.77 (m, 1.1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.69-3.85 (m, 4H), 4.11 (dt, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 4.38-4.57 (m, 3H), 4.75 (ddd, *J* = 14.0, 7.8, 5.7 Hz, 1H), 5.81 (br s, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 502.5.

Örnek 17 3-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-3-oksopropannitril



DMA içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (42.8 mg, 0.070 mmol), siyanoasetik asit (9.0 mg, 0.105 mmol), HATU (40.0 mg, 0.105 mmol) süspansiyonuna 23°C'de DIPEA (36.7 µL, 0.211 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur, DMSO ile çalkalanmıştır ve Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması hariç olmak üzere sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (21.0 mg, %51.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.9H), 2.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 1.1H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.1H), 3.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.9H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.16 (s, 0.9H), 4.17 (s, 1.1H), 4.37 (s, 0.9H), 4.43 (s, 1.1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 5.76 (br s, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 471.5.

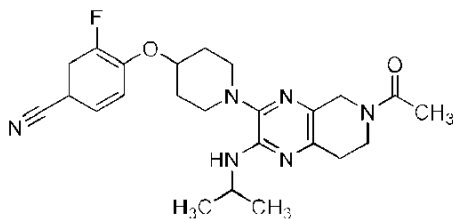
Örnek 18 (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(izoksazol-5-il)metanon



0°C'de DCM (736 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (38.1 mg, 0.074 mmol) solüsyonu, trietilamin (30.8 µL, 0.221 mmol) akabinde izoksazol-5-karbonil klorid (14.2 µL, 0.147 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 45 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve ten rengi bir yağ (18.6 mg, %41.2) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %50 ila %75 ACN gradyanı kullanılarak, Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.30 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.91-4.21 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.78 (br s, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 499.5.

15

Örnek 19 4-((1-(6-asetil-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril

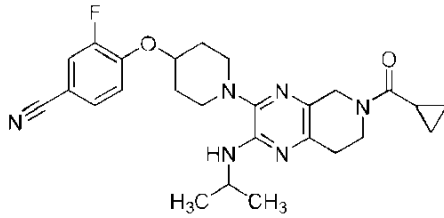


20

DCM (1.0 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (98.6 mg, 0.094 mmol) ve trietilamin (0.039 mL, 0.283 mmol) solüsyonuna 0°C'de asetil klorid (0.013 mL, 0.188 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, 25 filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (8.7 mg, %16) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi

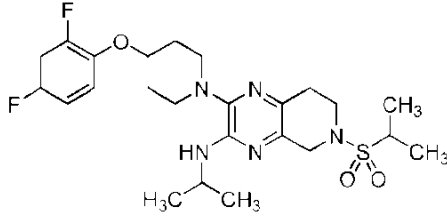
B ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.08 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 0.9H), 2.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 1.1H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.40 (s, 1.1H), 4.43 (s, 0.9H) 4.80-4.87 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (dq, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 (dt, $J = 11.2, 1.7$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.5.

Örnek 20 4-((1-(6-(siklopropankarbonil)-2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)-3-florobenzonitril



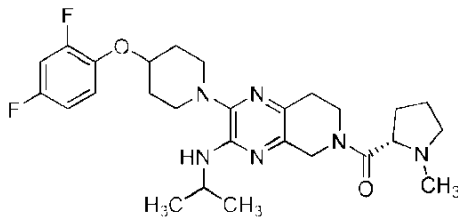
DCM (0.5 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (98.6 mg, 0.094 mmol) ve trietilamin (0.039 mL, 0.283 mmol) solüsyonuna 0°C 'de siklopropankarboksilik asit klorid (0.017 mL, 0.188 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 0°C 'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (8.1 mg, %15) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 μm , ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.69-0.79 (m, 4H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.91 (dd, $J = 19.5, 5.6$ Hz, 2H), 2.13 (dd, $J = 14.3, 6.2$ Hz, 2H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 0.9H), 2.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1.1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 0.9H), 3.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.42 (br s, 1.1H), 4.67 (br s, 0.9H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.61-5.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 11.2, 1.9$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.5.

Örnek 21 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-(izopropilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



0°C'de DCM (908 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin TFA tuzu (47 mg, 0.091 mmol) solüsyonu, trietilamin (38.0 µL, 0.272 mmol) akabinde propan-2-sülfonil klorid (15.3 µL, 0.136 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak 45 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve sarı bir yağ (16.4 mg, %29.0) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %60 ila %95 ACN gradyanı kullanılarak, Waters SunFire™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (yedili, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.48 (dt, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 1H) 6.87 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 510.5.

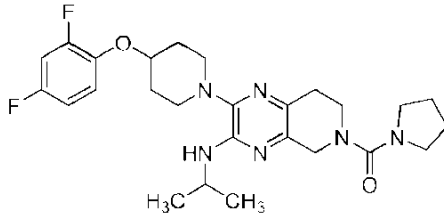
Örnek 22 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-6-(metil-L-prolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin



DMA (0.4 mL) içinde bir (S)-1-metilpirrolidin-2-karboksilik asit (16.8 mg, 0.130 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında HATU (49.6 mg, 0.130 mmol) ve DIPEA (45.6 µL, 0.261 mmol) ile muamale edilmiştir. Buna DMA (0.47 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin TFA tuzu (45 mg, 0.087 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 45 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve beyaz bir katı (2.8 mg, %5.1) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %25 ila %60 ACN gradyanı kullanılarak, Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 x

75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.26 (dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 6H), 1.97 (m, 4H), 2.09 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.93 (app d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.69-4.19 (m, 4H), 4.48 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 515.6.

Örnek 23 (2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)(pirrolidin-1-il)metanon

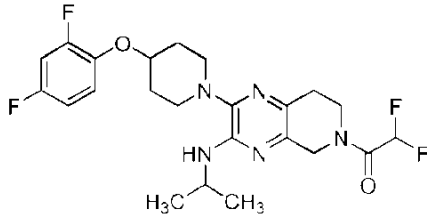


10

0°C'de DCM (870 µL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (45 mg, 0.087 mmol) solüsyonu, trietilamin (36.4 µL, 0.261 mmol) akabinde pirrolidin-1-karbonil klorid (19.2 µL, 0.174 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça oda sıcaklığına ısıtılarak 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve soluk sarı bir katı (10.6 mg, %19.8) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %50 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak, Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.89 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.46 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (yedili, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.51 (tt, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.4, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 501.6.

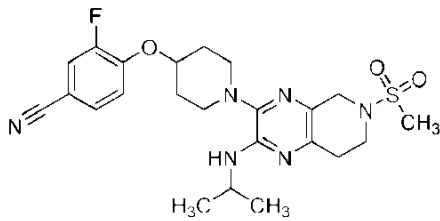
25

Örnek 24 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetan-1-on



DMA (0.4 mL) içinde bir 2,2-difloroasetik asit (8.2 µL, 0.13 mmol) solüsyonu, HATU (49.6 mg, 0.130 mmol) ve DIPEA (45.6 µL, 0.261 mmol) ile muamale edilmiştir. Buna DMA
 5 (0.47 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (45 mg, 0.087 mmol) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 50 dakika boyunca 60°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sarı bir katı (10.0 mg, %19.3) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %55 ila %90 ACN gradyanı kullanılarak,
 10 Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonun kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.28 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 2.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.3H), 3.05 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.92 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.9
 15 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.5.

Örnek 25 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril



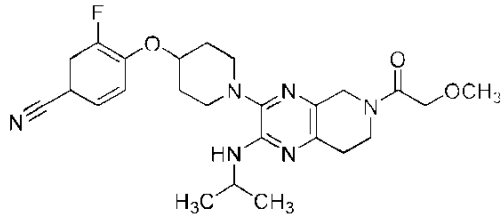
20

DCM (1.0 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (98.6 mg, 0.094 mmol) ve trietilamin (0.039 mL, 0.283 mmol) solüsyonuna 0°C'de metansülfonil klorid (10.9 µL, 0.141 mmol)
 25 eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (3.5 mg, %6.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir

Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10-4.16 (m, 3H), 4.81-4.85 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.6, 2.0, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 489.5.

Örnek 26 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-(2-metoksiasetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril

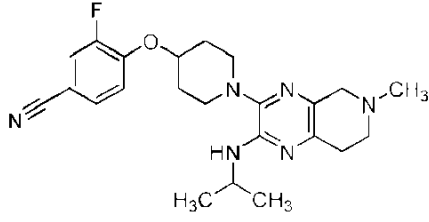
10



DCM (1.0 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril 2,2,2-trifloroasetat (98.6 mg, 0.094 mmol) ve trietilamin (0.039 mL, 0.283 mmol) solüsyonuna 0°C'de metoksiasetil klorid (0.017 mL, 0.188 mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (2.9 mg, %5.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 0.9H), 2.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 1.1H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.29 (br s, 1.3H), 3.30 (s, 1.7H), 3.64-3.67 (m, 1.1H), 3.72-3.75 (m, 0.9H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.17 (br s, 0.9H), 4.19 (s, 1.1H), 4.36 (br s, 0.9H), 4.41 (s, 1.1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 5.58-5.63 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.2, 1.9 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 483.5.

Örnek 27 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril

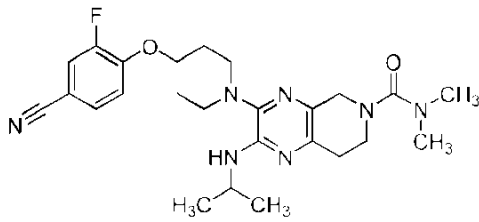
30



MeOH (0.5 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
b]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (20.7 mg, 0.039 mmol) ve
5 formaldehid (3.2 µL, 0.043 mmol) solüsyonuna 23°C'de DIPEA (0.014 mL, 0.079 mmol)
ve sodyum triasetoksiborohidrit (16.7 mg, 0.079 mmol) eklenmiştir. Karışım, 2 saat
boyunca 23°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir.
Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve açık
sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (5.3 mg, %25) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere
10 %30 ila %40 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x
50 mm kullanılması haricinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin
karışımı) δ ppm 1.16-1.24 (m, 6H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.74-2.85 (m,
0.9H), 2.85-2.92 (m, 1.1H), 2.95 (br s, 1.3H), 2.96 br s, 1.7H), 2.97-3.00 (m, 1H), 3.25-
3.42 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H),
15 5.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.4,
2.0 Hz, 1H), 9.96 (br s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 425.5.

**Örnek 28 3-(4-(4-siyano-2-florofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-N,N-
dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-karboksamid**

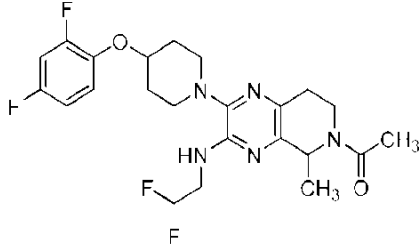
20



DCM (0.5 mL) içinde bir 3-floro-4-((1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
b]pirazin-3-il)piperidin-4-il)oksi)benzonitril TFA tuzu (20.7 mg, 0.039 mmol) ve trietilamin
25 (0.017 mL, 0.118 mmol) solüsyonuna 0°C'de dimetilkarbamoil klorid (7.3 µL, 0.079
mmol) eklenmiştir. Karışım, 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve akabinde döner
buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, DMSO ile seyreltilmiştir,
filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve açık sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (11.6 mg,

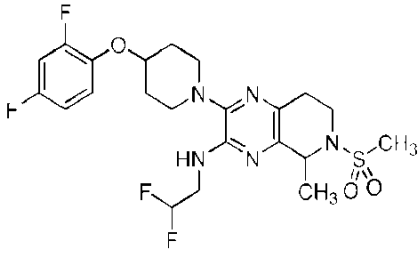
%49.4) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak, bir Waters XSelect® CSH C18, 5 µm, ID 4.6 x 50 mm kullanılması haricinde HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13-1.26 (m, 6H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.81-2.99 (m, 6H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 9.96 (br s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.5.

Örnek 29 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



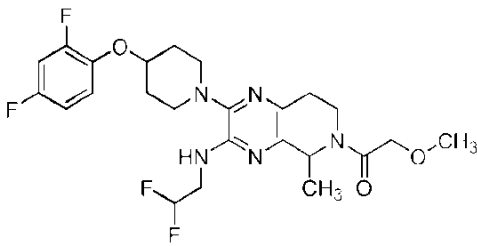
DCM (271 mL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol), DIPEA (14.20 µL, 0.081 mmol) ve asetik anhidrit (3.8 µL, 0.041 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyazımsı bir film olarak bir TFA tuzu (8.9 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.9H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 2H), 2.19-2.23 (m, 3H), 2.62-2.83 (m, 1.5H), 2.87-3.08 (m, 3.2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 0.7H), 3.78 (sxttd, *J* = 14.4, 4.2 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 0.6H), 4.46 (dt, *J* = 7.6, 3.5, Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 0.4H), 5.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.6H), 5.92-5.97 (m, 1H), 6.06 (dt, *J* = 9.0, 4.3, Hz, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.

Örnek 30 *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



DCM (271 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol), DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) ve metansülfonil klorid (3.2 μ L, 0.041 mmol) solüsyonu bir gece boyunca karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyaz bir film olarak bir TFA tuzu (6.4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 3H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.68-3.88 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 4.45 (dt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.77 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.87-6.21 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.4, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 518.80.

Örnek 31 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon

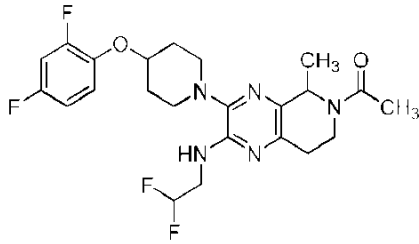


DMF (271 μ L) içinde bir 2-metoksiasetik asit (2.4 mg, 0.027 mmol), HATU (10.3 mg, 0.027 mmol) ve DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Buna akabinde DCM (271 μ L) içinde *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol) eklenmiştir ve reaksiyon, bir gece boyunca karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyazımsı bir film olarak bir TFA tuzu (7.4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.63-3.06 (m, 4.1H), 3.12 (td, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 0.3H), 3.36-3.51 (m, 5.6H), 3.70-3.88 (m,

2H), 4.02 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 0.7H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.46 (dt, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 0.3H), 4.79-4.84 (m, 0.3H), 5.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.7H), 5.91-6.21 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.3, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 512.85.

5

Örnek 32 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

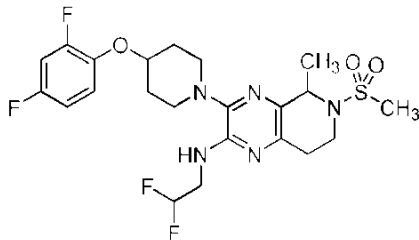


10

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin kullanılarak Örnek 29 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.8H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 5H), 2.63-2.83 (m, 1.6H), 2.88-3.10 (m, 3.2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 0.5H), 3.78 (td, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 0.6H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz, 0.6H), 5.35 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.5H), 5.92-6.20 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 482.

15

Örnek 33 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

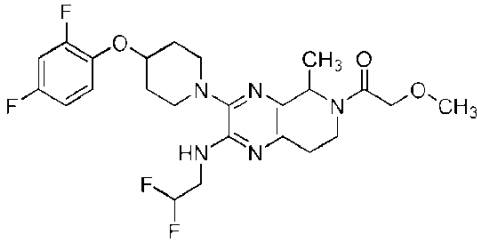


25

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin kullanılarak Örnek 30 ile benzer bir şekilde beyaz bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.52 (d, $J =$

6.8 Hz, 3H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 17.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.93-3.08 (m, 3H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.77 (td, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.88-6.21 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518.80.

Örnek 34 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon

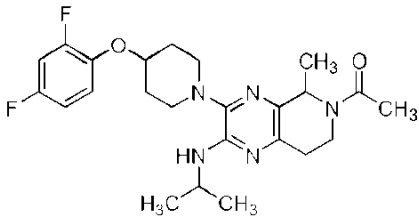


10

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin kullanılarak Örnek 31 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.63-3.18 (m, 4.5H), 3.35-3.51 (m, 5.5H), 3.78 (td, $J = 14.5, 4.1$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 0.7H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.47 (dd, $J = 7.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 13.2, 5.9$ Hz, 0.3H), 4.80-4.84 (m, 0.3H), 5.31 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.7H), 5.93-6.20 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.3, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 512.80.

20

Örnek 35 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

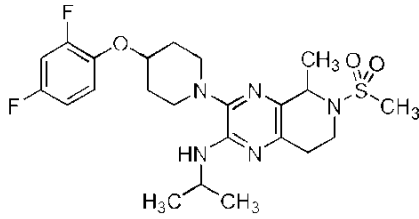


25

Başlıktaki bileşik, 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 29 ile benzer bir

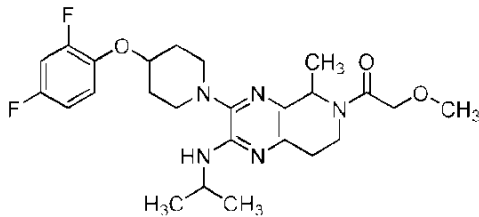
şekilde açık sarı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.30-1.36 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.8H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.2H), 1.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 2H), 2.19-2.23 (m, 3H), 2.70-2.85 (m, 1.4H), 2.91-3.17 (m, 3.3H), 3.44-3.57 (m, 2.7H), 4.06-4.19 (m, 1.6H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 0.4H), 5.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.6H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 11.3, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2.

Örnek 36 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin



Başlıktaki bileşik, 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 30 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.25-1.31 (m, 6H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 17.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.88-3.13 (m, 6H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.98 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.15 (dt, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.90.

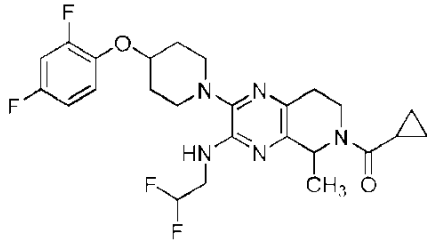
Örnek 37 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon



Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin kullanılarak Örnek 31 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.29-1.37 (m, 6H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.72-2.88 (m, 1.5H), 2.92-3.00 (m, 0.8H), 3.09-3.17 (m, 2.5H), 3.41-3.53 (m, 5.7H), 4.06 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 0.8H), 4.10-4.33 (m, 3.2H), 4.52 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 0.4H), 4.80-4.84 (m, 0.4H), 5.31 (q, *J* = 6.3 Hz, 0.7H), 6.89 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 490.95.

10

Örnek 38 siklopropil(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



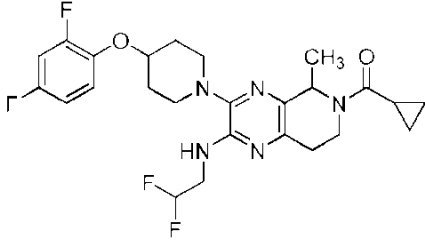
15

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 31 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.81-1.05 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.6H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.4H), 1.94-2.18 (m, 5.4H), 2.61-2.83 (m, 1.6H), 2.89-3.12 (m, 3.2H), 3.35-3.44 (m, 2.1H), 3.51-3.60 (m, 0.6H), 3.71-3.86 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1.6H), 4.70 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 0.5H), 5.21-5.37 (m, 1H), 5.91-6.20 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 508.85.

20

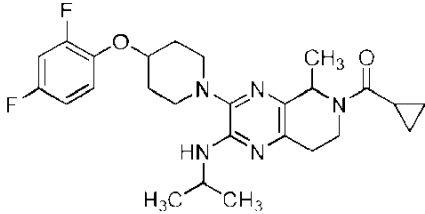
25

Örnek 39 siklopropil(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



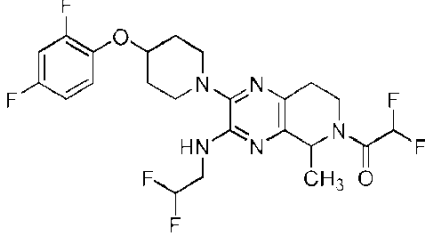
Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 31 ile benzer bir şekilde beyaz bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.80-1.06 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.91-2.20 (m, 5.5H), 2.62-2.83 (m, 1.6H), 2.90-3.13 (m, 3.2H), 3.35-3.48 (m, 2.1H), 3.52-3.61 (m, 0.5H), 3.78 (td, *J* = 14.4, 3.9 Hz, 2H), 4.46 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1.6H), 4.69 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 0.5H), 5.21-5.38 (m, 1H), 5.92-6.20 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 508.85.

Örnek 40 siklopropil(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



Başlıktaki bileşik, 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 31 ile benzer bir şekilde açık sarı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.79-1.05 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.92-2.18 (m, 5.1H), 2.67-2.84 (m, 1.5H), 2.91-3.13 (m, 3H), 3.44 (td, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 2H), 3.53-3.61 (m, 0.5H), 4.16 (dt, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5H), 4.70 (dd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 0.4H), 5.21-5.37 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 486.90.

Örnek 41 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon



5

DMF (136 μ L) içinde bir 2,2-difloroasetik asit (2.86 mg, 0.030 mmol), HATU (11.3 mg, 0.030 mmol) ve DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-

10

diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol) eklenmiştir ve karıştırma işlemi bir gece boyunca devam ettirilmiştir. İstenen herhangi bir ürün, LCMS tarafından tespit edilmemiştir. Buna 2,2-

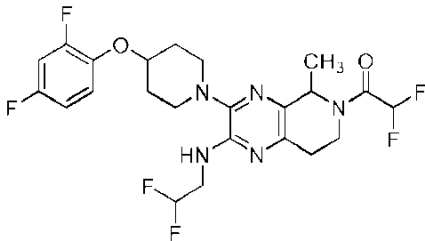
15

difloroasetik anhidrit (7.08 mg, 0.041 mmol) eklenmiştir ve 1 saat sonra HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyazımsı bir film olarak bir TFA tuzu (4.4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.51 (d, *J* = 6.8

20

Hz, 2.1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.9H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.82-3.06 (m, 3.2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 0.7H), 3.71-3.88 (m, 2.1H), 4.16 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 0.7H), 4.46 (dt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 0.3H), 4.97 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.3H), 5.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.7H), 5.93-6.20 (m, 1H), 6.43-6.70 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.3, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [*M*+*H*]⁺ 518.80.

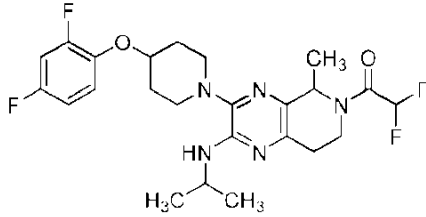
Örnek 42 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon



25

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 41 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.9H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.82-3.08 (m, 3H), 3.26 (td, *J* = 12.9, 12.9, 3.9 Hz, 0.4H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 0.6H), 3.78 (td, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 2H), 4.15 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 0.7H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 0.3H), 4.98 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.3H), 5.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.7H), 5.93-6.19 (m, 1H), 6.43-6.69 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 518.85.

Örnek 43 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon

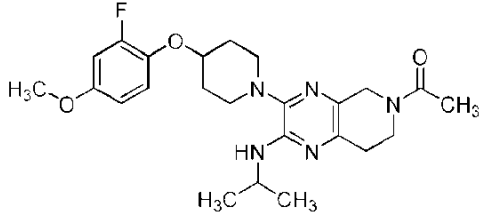


15

Başlıktaki bileşik, 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 41 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.25-1.30 (m, 6H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.81-3.09 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 0.5H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 0.6H), 4.12-4.21 (m, 1.6H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 0.3H), 4.93-4.99 (m, 0.3H), 5.26 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.7H), 6.43-6.69 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 496.90.

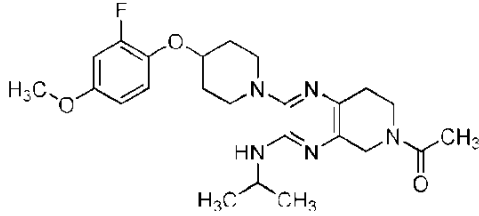
25

Örnek 44 1-(3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



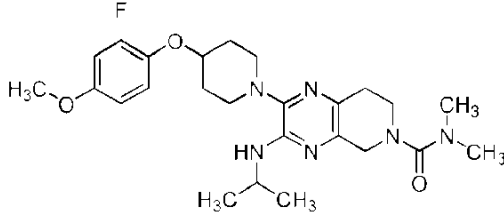
Asetik anhidrit (9 μ L, 0.095 mmol), oda sıcaklığında DCM (500 μ L) içinde bir 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (25.2 mg, 0.048 mmol) ve piridin (11.5 μ L, 0.143 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (25.2 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 1.4H), 2.21 (s, 1.6H), 2.77-2.83 (m, 0.9H), 2.87-2.93 (m, 1.1H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 1.1H), 3.85-3.90 (m, 0.9H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.55 (br s, 2H), 6.67 (dt, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.4.

Örnek 45 1-(2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



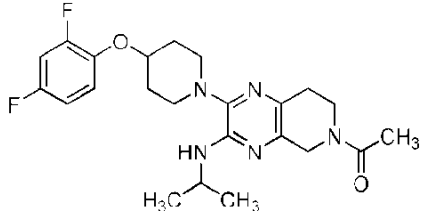
Başlıktaki bileşik, 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 29 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.40.

Örnek 46 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimeti1-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



Dimetilkarbamik klorid (4.9 mg, 0.046 mmol), oda sıcaklığında DCM (230 μ L) içinde bir 2-(4-(2-fluoro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
 5 *b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (12.1 mg, 0.023 mmol) ve trietilamin (10 μ L, 0.069 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (12.1 mg, %88) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.27-1.32 (m, 6H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.13 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.34-4.40 (m, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.9, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.4.

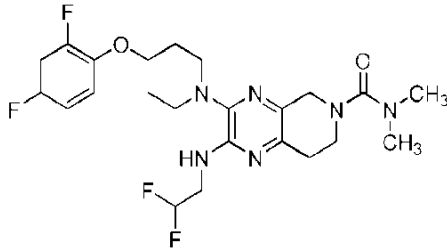
Örnek 47 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-
 15 dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



Bir dioksan (2.5 mL) ve aseton (1.5 mL) karışımı içinde bir 2-(4-(2,4-
 20 diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (100 mg, 0.250 mmol), asetik anhidrit (0.09 mL, 1.00 mmol) ve %10 Pd/C (9.0 mg) karışımı, 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde asetik anhidritin 4.0 eşdeğeri eklenmiştir ve karıştırma işlemi 2 gün boyunca devam ettirilmiştir. Filtrasyondan sonra reaksiyon solüsyonu, doymuş NaHCO_3 ile söndürülmüştür ve aköz katman, etil asetat (3
 25 x 5 mL) ile özütlenmiştir. Kombine edilen organik faz, anhidroz Na_2SO_4 ile kurutulmuştur ve vakum ile konsantre edilmiştir. Heptan içinde %30 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırma, beyaz bir katı olarak başlıktaki bileşiği (57 mg, %51) vermiştir. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ

ppm 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 3.3H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 2.7H), 1.93 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.18 (s, 1.3H), 2.20 (s, 1.7H), 2.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.9H), 2.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 1.1H), 2.95 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 1.1H), 3.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.9H), 4.15 (m, 1H), 4.44 (tt, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 0.9H), 4.54 (s, 1.1H), 6.86 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J = 11.2, 8.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446.00.

Örnek 49 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid

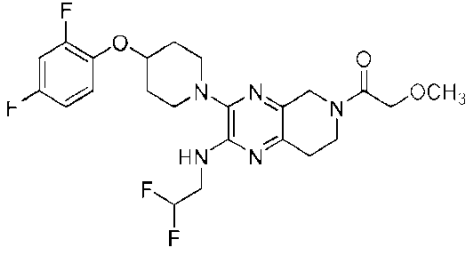


10

Oda sıcaklığında DCM (278 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol) solüsyonu, dimetilkarbamik klorid (3.0 mg, 0.028 mmol) ve DIPEA (4.9 μ L, 0.028 mmol) ile muamale edilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (7 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.74-3.84 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.46 (tt, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.88 (dddd, $J = 9.1, 8.1, 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 497.4.

Örnek 50 1-(2-((2,2-difloroetil)amino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon

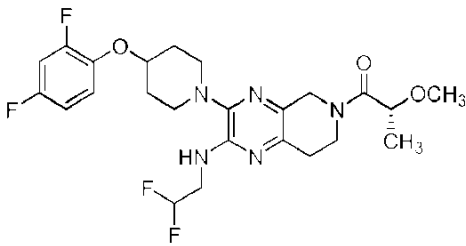
25



DCM (315 mL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (17 mg, 0.032 mmol), DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) ve 2-metoksiasetil klorid (5.1 mg, 0.047 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (7 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 0.9H), 2.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 1.5H), 3.42 (s, 1.5H), 3.73-3.83 (m, 3H), 3.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 0.9H), 4.27 (s, 1.1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.50 (s, 0.9H), 4.53 (s, 1.1H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 498.3.

15

Örnek 51 (*R*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropion-1-on



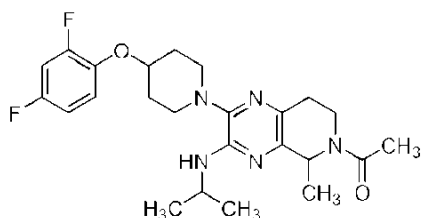
20

DCM (158 µL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (17 mg, 0.032 mmol), DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) ve HATU (13.2 mg, 0.035 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Buna (*R*)-2-metoksipropionoik asit (3.6 mg, 0.035 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (6 mg) olarak başlıktaki

25

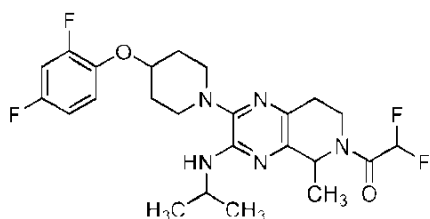
bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.3 H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.7H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 0.9H), 2.86 (m, 1.1H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.79 (td, $J = 14.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 4.36 (dq, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.58 (m, 0.9H), 4.68 (m, 1.1H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.4, 8.5, 3.0$ Hz, 1 H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.4.

Örnek 52 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



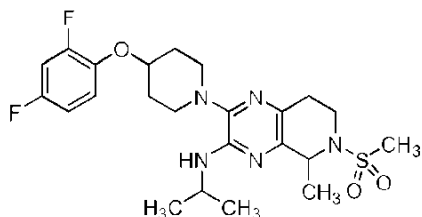
Başlıktaki bileşik, 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 29 ile benzer bir şekilde sarı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.24-1.31 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 3H), 2.61-2.82 (m, 1.5H), 2.87-2.96 (m, 0.7H), 2.99-3.09 (m, 2.4H), 3.40 (td, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 2H), 3.49-3.57 (m, 0.6H), 4.06 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 0.6H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.48 (td, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 0.4H), 4.84 (br s, 0.2H), 5.39 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.6H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.90.

Örnek 53 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon



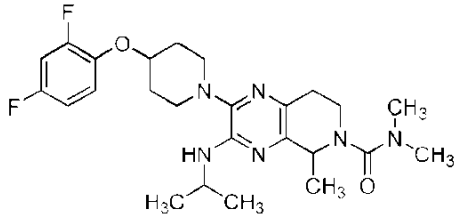
DCM (141 μ L) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), 2,2-difloroasetik anhidrit (7.4 mg, 0.042 mmol) ve DIPEA (10.94 mg, 0.085 mmol) solüsyonu, 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyazımsı bir film olarak bir TFA tuzu (8.2 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.27 (dd, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 6H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.9H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.80-3.03 (m, 3H), 3.25 (td, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 0.3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 0.7H), 4.11-4.21 (m, 1.7H), 4.46 (dt, *J* = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 0.3H), 4.91-4.98 (m, 0.3H), 5.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 0.7H), 6.44-6.69 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.3, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 496.90.

Örnek 54 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



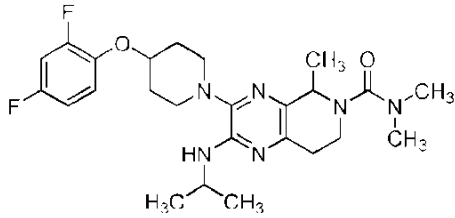
Başlıktaki bileşik, 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 30 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.26 (dd, *J* = 10.7, 6.4 Hz, 6H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.64 (dd, *J* = 16.6, 2.9 Hz, 1H), 2.89-2.92 (m, 4H), 2.94-3.03 (m, 3H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.97 (dd, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (quin, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.76 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.4, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 496.95.

Örnek 55 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



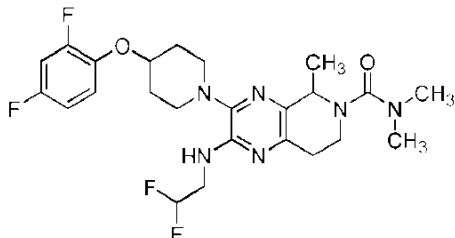
DCM (282 μ L) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol),
 5 dimetilkarbamik klorid (6.1 mg, 0.056 mmol) ve DIPEA (10.9 mg, 0.085 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. HPLC Yöntemi A ile saflaştırma, beyazımsı bir film olarak bir TFA tuzu (6.1 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1.26 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 6H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.12 (dq, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.94-
 10 3.03 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.14 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.4, 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.90.

Örnek 56 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



Başlıktaki bileşik, 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 55 ile benzer bir şekilde açık sarı bir film olarak hazırlanmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1.34 (dd, $J = 6.4, 5.4$ Hz, 6H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.70 (dd, $J = 17.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 3.03 (s, 1H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.46-
 20 4.57 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.95.

Örnek 57 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid

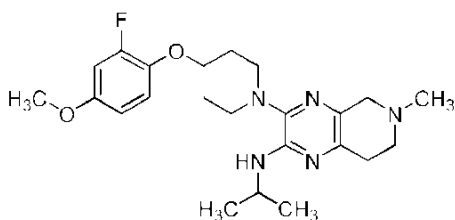


5

Başlıktaki bileşik, *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 55 ile benzer bir şekilde beyazımsı bir film olarak hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 3.34-3.45 (m, 3H), 3.71-3.83 (m, 3H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 511.90.

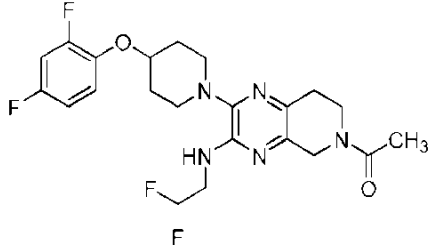
Örnek 58 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

15



Sodyum triasetoksiborohidrit (22.3 mg, 0.105 mmol), oda sıcaklığında MeOH (550 μ L) içinde bir DIPEA (18 μ L, 0.105 mmol), 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (27.9 mg, 0.053 mmol) ve formaldehid (4 μ L, 0.053 mmol) karışımına eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (27.9 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 3H), 3.07 (br s, 4H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.41-3.69 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.15-4.32 (m, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.9, 3.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 430.4.

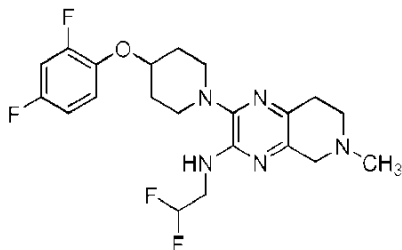
Örnek 59 1-(3-((2,2-difloroetil)amino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on



5

0°C'de DCM (2.11 mL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (114 mg, 0.211 mmol) solüsyonu, piridin (0.051 mL, 0.63 mmol) ve asetik anhidrit (0.040 mL, 0.42 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve sarı bir yağ (39.7 mg, %32.3) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %40 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.18 (s, 1.3H), 2.20 (s, 1.7H), 2.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8H), 2.83 (t, *J* = 5.9Hz, 1.2H), 3.01 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.45 (dt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (app d, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 468.4.

Örnek 60 *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



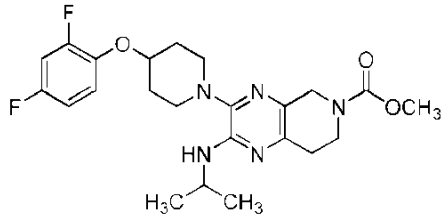
MeOH (2.87 mL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (155 mg, 0.287 mmol) solüsyonu, DIPEA (0.100 mL, 0.575 mmol), formaldehid (0.021 mL, 0.29 mmol) ve 5 dakika boyunca

25

karıştırıldıktan sonra sodyum triasetoksiborohidrit (122 mg, 0.575 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı filtrelenmiştir ve HPLC (Pompa: Waters 2525 veya 2545; MS: ZQ; Yazılım: MassLynx. A Xbridge™ C18, 5 µm, ID 30 x 75 mm kolonu kullanılmıştır ve
 5 beyazımsı yarı katı (35.4 mg, %28.0) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %40 ila %95 20/80 (v/v) su/ACN (10 mmol NH₄HCO₃, pH 9.5-10) ve su (10 mmol NH₄HCO₃, pH 9.5-10)) ile ayrıştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.95 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (m, 4H), 2.96 (ddd, *J* = 12.4, 8.8, 3.2 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.75 (td, *J* = 14.6, 4.4 Hz, 2H), 4.43 (tt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.86 (m,
 10 1H), 6.97 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 440.4.

Örnek 61 metil 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksilat

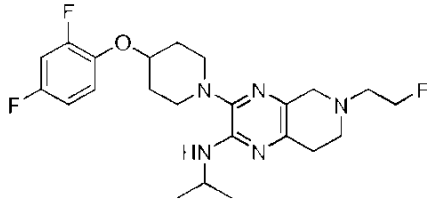
15



DCM (0.75 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (50 mg, 0.080 mmol) ve trietilamin (0.026
 20 mL, 0.185 mmol) solüsyonuna 0°C'de metil karbonokloridat (9.3 µL, 0.121 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye ısıtılmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, DMSO içinde sulandırılmıştır, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu (11.0 mg, %23.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı
 25 kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.51 (tt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.51-5.65 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 462.4.

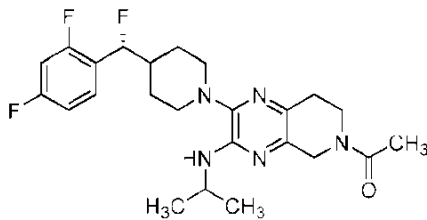
30

Örnek 62 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(2-floroetil)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin



Aseton (2.0 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin TFA tuzu (50 mg, 0.080 mmol) ve K₂CO₃ (44.4 mg, 0.322 mmol) süspansiyonuna 23°C'de 1-bromo-2-floroetan (5.4 µL, 0.072 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 23°C'de ve akabinde 3 gün boyunca 50°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, 23°C'ye soğutulmuştur, ilave bir 1-bromo-2-floroetan (2.7 µL, 0.036 mmol) kısmı eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 50°C'de ilave 1.5 saat boyunca ısıtılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, DMSO içinde sulandırılmıştır, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir film olarak, bir TFA tuzu (10.7 mg, %23.6) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.79-2.96 (m, 3H), 2.96-3.11 (m, 0.9H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 1.1 H) 3.65 (br s, 1.1H), 3.71 (m, 0.9H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.28 (br s, 0.9H), 4.30 (br s, 1.1H), 4.54 (ddd, *J* = 11.7, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.9H), 4.88-4.95 (m, 1H), 4.97 (t, *J* = 4.4 Hz, 1.1H), 5.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 450.5.

Örnek 63 (*R*)-1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

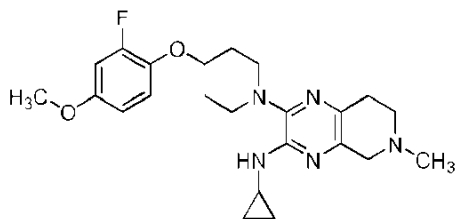


Asetik anhidrit (14.1 µL, 0.149 mmol) ve formik asit (38.1 µL, 0.994 mmol), THF (99 µL) içinde kombine edilmiştir ve 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Bu

solüsyon, 0°C'ye soğutulmuştur ve 0°C'de THF (895 µL) içinde karıştırılan bir (*R*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (41.7 mg, 0.099 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 10 dakika sonra UPLC-MS, formillenmiş ürüne değil ancak asetillenmiş ürüne dönüşüm göstermiştir.

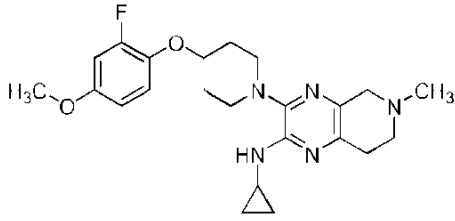
5 Reaksiyon karışımı, MeOH ile muamale edilmiştir, düşük basınç altında konsantre edilmiştir, MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve bir soluk sarı bir katı (17.5 mg, %30.6) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.28 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.18 (s, 1.1H),
10 2.20 (s, 1.9H), 2.76 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 1.3H), 3.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.13 (m, 1H), 4.57 (s, 0.7H), 4.61 (s, 1.3H), 5.52 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.50 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 462.4.

Örnek 65 *N*-siklopropil-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-
15 **5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**



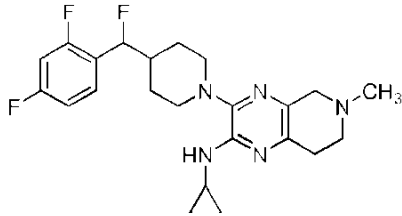
Toluen (200 µL) içinde bir siklopropanamin (13.6 mg, 0.237 mmol), 3-kloro-2-(4-(2-floro-
20 4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin TFA tuzu (30.9 mg, 0.059 mmol), sodyum tert-bütoksit (11.4 mg, 0.119 mmol), BINAP (5.5 mg, 8.90 µmol) ve Pd₂(dba)₃ (2.7 mg, 2.97 µmol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (12.9 mg, %40.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile doğrudan saflaştırılmıştır. ¹H NMR
25 (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.53-0.58 (m, 2H), 0.75-0.81 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.25-4.41 (m, 3H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428.4.

Örnek 66 *N*-siklopropil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-6-metil-
30 **5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin**



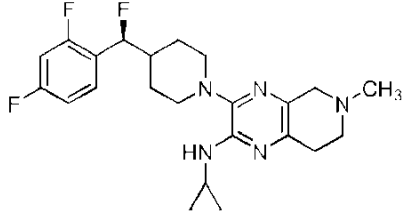
Toluen (250 μ L) içinde bir 4-((2-fluoro-4-metoksifenoksi)piperidin hidroklorid (15.8 mg, 0.060 mmol), 3-kloro-N-siklopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin
 5 (12 mg, 0.050 mmol), sodyum tert-bütoksit (14.5 mg, 0.151 mmol), BINAP (4.7 mg, 7.54 μ mol) ve $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 mg, 2.51 μ mol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı film olarak bir TFA tuzu (14.4 mg, %52.9) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.56-0.62 (m, 2H), 0.79-0.87 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.66-
 10 2.75 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 3H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.53-3.69 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.19-4.42 (m, 3H), 6.63-6.69 (m, 1H) 6.73 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.4.

Örnek 67 *N*-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-
 15 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin



Toluen (250 μ L) içinde bir 4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (16.0 mg, 0.060 mmol), 3-kloro-N-siklopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin
 20 (12 mg, 0.050 mmol), sodyum tert-bütoksit (14.5 mg, 0.151 mmol), BINAP (4.7 mg, 7.54 μ mol) ve $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 mg, 2.51 μ mol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı yağ olarak bir TFA tuzu (11.1 mg, %40.5) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.57 (dt, J = 3.5, 1.4 Hz, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.52-1.73 (m, 2H), 1.93-2.15 (m, 2H), 2.60-2.87 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.09 - 3.15 (m, 2H), 3.38-3.74 (m, 4H), 4.26 (br s, 2H), 5.51 (dd, J = 46.2, 7.3 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.4.

Örnek 68 (S)-N-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin



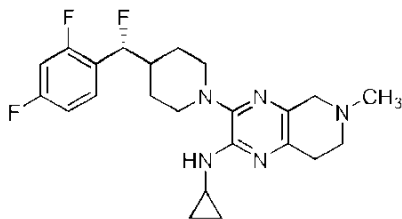
5

Toluen (230 μ L) içinde bir (S)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (14.7 mg, 0.055 mmol), 3-kloro-N-siklopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin (11 mg, 0.046 mmol), sodyum tert-bütoksit (13.3 mg, 0.138 mmol), BINAP (4.3 mg, 6.91 μ mol) ve $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.1 mg, 2.30 μ mol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı film olarak bir TFA tuzu (11.1 mg, %44.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0.56-0.63 (m, 2H), 0.84 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.61-2.75 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 5.50 (dd, J = 46.0, 7.6 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.4.

15

Örnek 69 (R)-N-siklopropil-3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin

20



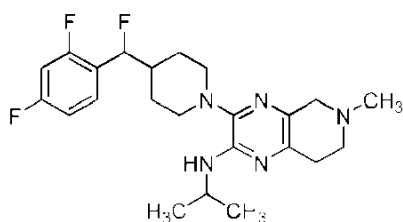
25

Toluen (230 μ L) içinde bir (R)-4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin hidroklorid (14.7 mg, 0.055 mmol), 3-kloro-N-siklopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin (11 mg, 0.046 mmol), sodyum tert-bütoksit (13.3 mg, 0.138 mmol), BINAP (4.3 mg, 6.91 μ mol) ve $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.1 mg, 2.30 μ mol) karışımı, 14 saat boyunca 90°C'de ısıtılmıştır. Karışım, bir sarı film olarak bir TFA tuzu (10.5 mg, %41.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ

ppm 0.55-0.62 (m, 2H), 0.79-0.87 (m, 2H), 1.40 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.52-1.73 (m, 2H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.55-3.81 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 5.50 (dd, $J = 46.2, 7.8$ Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 432.3.

5

Örnek 70 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

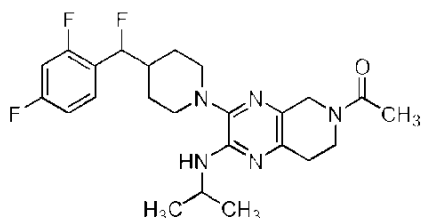


10

Sodyum triasetoksiborohidrit (15.3 mg, 0.072 mmol), oda sıcaklığında MeOH (360 μ L) içinde bir DIPEA (9.4 mg, 0.072 mmol), 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (19.3 mg, 0.036 mmol) ve formaldehid (3 μ L, 0.036 mmol) karışımına eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı

15 bir film olarak bir TFA tuzu (19.3 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.24 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 6H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.93-3.06 (br m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.39-3.54 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 1H), 4.18 (dt, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 2H), 4.16-4.36 (br m, 1H), 5.52 (dd, $J = 46.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 20 2H), 7.47-7.54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434.4.

Örnek 71 1-(3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

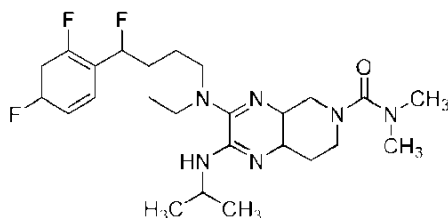


25

Asetik anhidrit (7 μ L, 0.075 mmol), oda sıcaklığında DCM (380 μ L) içinde bir 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-

amin TFA tuzu (20.1 mg, 0.038 mmol) ve piridin (9 µL, 0.113 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (20.1 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.29 (dd, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 6H), 1.46 (br s, 1H), 1.56-1.77 (m, 2H), 2.00 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.18 (s, 1.3H), 2.20 (s, 1.7H), 2.76 (qd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 3H), 2.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1.1H), 3.83-3.89 (m, 0.9H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.53 (dd, *J* = 46.7, 7.6 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 462.4.

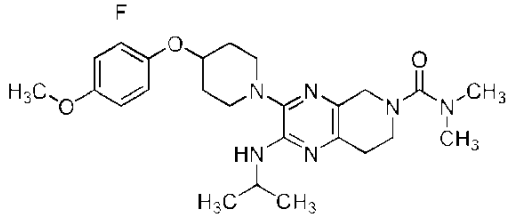
10 **Örnek 72 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid**



15 Dimetilkarbamik klorid (8.4 mg, 0.078 mmol), oda sıcaklığında DCM (390 µL) içinde bir 3-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (20.8 mg, 0.039 mmol) ve trietilamin (16 µL, 0.117 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (20.8 mg, %88) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.31 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 6H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.58-1.78 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.71-2.88 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 5.53 (dd, *J* = 46.5, 7.3 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 491.4.

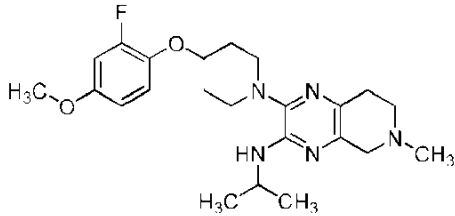
25

Örnek 73 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



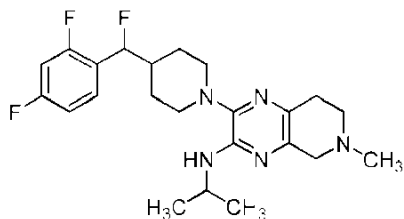
Dimetilkarbamik klorid (10.5 mg, 0.097 mmol), oda sıcaklığında DCM (500 μ L) içinde bir 3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
 5 *b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (25.8 mg, 0.049 mmol) ve trietilamin (20.5 μ L, 0.146 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (25.8 mg, %88) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.55
 10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.67 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.9, 3.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.4.

Örnek 74 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-
 15 **tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin**



Sodyum triasetoksihidroborat (9.7 mg, 0.046 mmol), oda sıcaklığında MeOH (229 μ L) içinde bir DIPEA (8 μ L, 0.046 mmol), 2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (12.1 mg, 0.023 mmol) ve formaldehid (1.9 μ L, 0.023 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (12.1 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.24 (d, J =
 20 6.3 Hz, 6H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 3H), 3.08 (br s, 4H), 3.35-3.53 (m, 3H), 3.76 (br s, 4H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.4.

Örnek 75 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

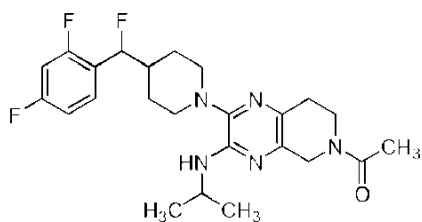


5

Sodyum triasetoksihidroborat (11.0 mg, 0.052 mmol), oda sıcaklığında MeOH (260 μ L) içinde bir DIPEA (9 μ L, 0.052 mmol), 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (13.9 mg, 0.026 mmol) ve formaldehid (2 μ L, 0.026 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (13.9 mg, %97) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.23 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 3H), 3.75 (br s, 1H), 4.13 (quin, J = 6.5 Hz, 1H), 4.18-4.38 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 46.2, 7.6 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.4.

15

Örnek 76 1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



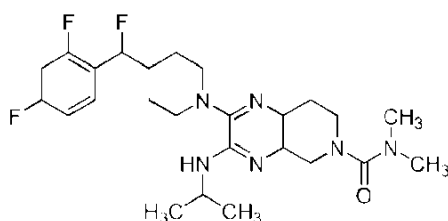
20

Asetik anhidrit (5 μ L, 0.054 mmol), oda sıcaklığında DCM (270 μ L) içinde bir 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (14.3 mg, 0.027 mmol) ve piridin (6.5 μ L, 0.080 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (14.3 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.23-1.31 (m, 6H), 1.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.53-1.76 (m, 2H), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.18 (s, 1.2H), 2.21 (s, 1.8H), 2.67-2.84 (m, 4H),

25

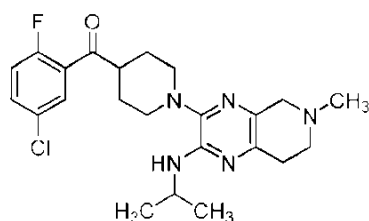
3.38-3.55 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1.2H), 3.83-3.87 (m, 0.8H), 4.13 (dq, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 0.8H), 4.59 (s, 1.2H), 5.53 (dd, $J = 46.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 462.4.

5 Örnek 77 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



- 10 Dimetilkarbamik klorid (5.8 mg, 0.054 mmol), oda sıcaklığında DCM (270 μ L) içinde bir 2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (14.3 mg, 0.027 mmol) ve trietilamin (11 μ L, 0.080 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (14.3 mg, %88) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H
- 15 NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.29 (dd, $J = 6.4, 1.9$ Hz, 6H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.55-1.77 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.70-2.84 (m, 4H), 2.87-2.94 (m, 6H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.11 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H) 4.29 (s, 2H) 5.53 (dd, $J = 46.2, 7.3$ Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 491.4.

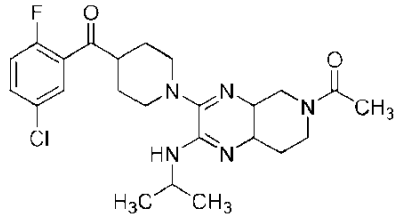
20 Örnek 78 (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon



- 25 Sodyum triasetoksihidroborat (6.9 mg, 0.033 mmol), oda sıcaklığında MeOH (160 μ L) içinde bir DIPEA (6 μ L, 0.033 mmol), (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (8.9 mg, 0.016 mmol) ve formaldehid (1.5 μ L, 0.016 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım,

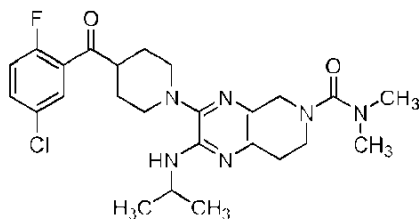
sarı bir film olarak bir TFA tuzu (2.2 mg, %24.1) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 4H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.8, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 446.3.

Örnek 79 1-(3-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



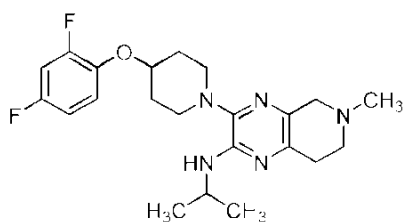
Asetik anhidrit (3 µL, 0.034 mmol), oda sıcaklığında DCM (170 µL) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (9.2 mg, 0.017 mmol) ve piridin (4 µL, 0.051 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (4.0 mg, %40.4) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.30-1.34 (m, 6H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.19 (s, 1.4H), 2.21 (s, 1.6H), 2.77-2.83 (m, 0.9H), 2.87-2.92 (m, 1.1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 1.1H), 3.85-3.90 (m, 0.9H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 474.3.

Örnek 80 3-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



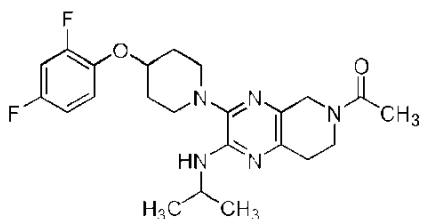
Dimetilkarbamik klorid (3.8 mg, 0.036 mmol), oda sıcaklığında DCM (180 μ L) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(1-(2-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (9.7 mg, 0.018 mmol) ve trietilamin (7 μ L, 0.053 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (3.6 mg, %32.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.31-1.34 (m, 6H), 1.89-2.06 (m, 4H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.90-2.92 (m, 6H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 4H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.29 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.8, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

Örnek 81 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin



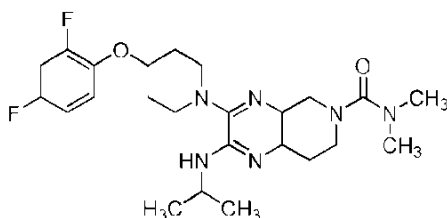
Sodyum triasetoksihidroborat (12.3 mg, 0.058 mmol), oda sıcaklığında MeOH (290 μ L) içinde bir DIPEA (10 μ L, 0.058 mmol), 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15.0 mg, 0.029 mmol) ve formaldehid (2 μ L, 0.029 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (12.3 mg, %80) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 3H), 3.08 (br s, 4H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.43-3.85 (m, 2H), 4.14-4.38 (m, 3H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418.3.

Örnek 82 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



- Asetik anhidrit (5 μ L, 0.058 mmol), oda sıcaklığında DCM (290 μ L) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin
- 5 TFA tuzu (15.1 mg, 0.029 mmol) ve piridin (7 μ L, 0.088 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (12.7 mg, %78) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.19 (s, 1.4H), 2.21 (s, 1.6H), 2.77-2.83 (m, 0.9H), 2.88-2.94 (m, 1.1H), 3.12 (td, J = 8.5, 4.0 Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 1.1H), 3.86-3.91 (m, 0.9H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.55 (br s, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.4.
- 10

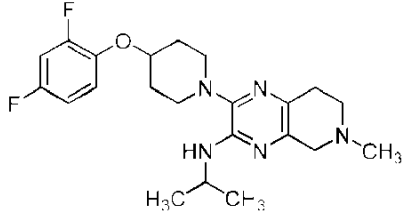
- Örnek 83 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-N,N-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-karboksamid**
- 15



- Dimetilkarbamik klorid (6.4 mg, 0.059 mmol), oda sıcaklığında DCM (300 μ L) içinde bir
- 20 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin TFA tuzu (15.3 mg, 0.030 mmol) ve trietilamin (12 μ L, 0.089 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (11.1 mg, %63.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.49 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.4.
- 25

Örnek 84 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

5

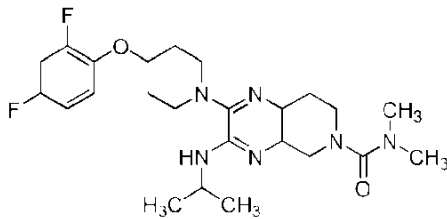


Sodyum triasetoksihidroborat (9.9 mg, 0.047 mmol), oda sıcaklığında MeOH (230 μ L) içinde bir DIPEA (8 μ L, 0.047 mmol), 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (12.1 mg, 0.023 mmol) ve
10 formaldehid (2 μ L, 0.023 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (8.9 mg, %71.6) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 3H), 3.12 (br s, 4H), 3.35-3.53 (m, 3H), 3.76 (br s, 1H), 4.15 (dt, J = 13.1, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.19-4.38 (m, 2H), 4.48 (tt, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.4, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.3.

15

Örnek 85 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid

20

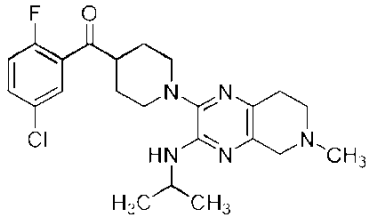


Dimetilkarbamik klorid (5.2 mg, 0.049 mmol), oda sıcaklığında DCM (240 μ L) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (12.6 mg, 0.024 mmol) ve trietilamin (10 μ L, 0.073 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (8.0 mg, %55.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.77-

25

2.84 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.55 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (td, $J=9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 475.4.

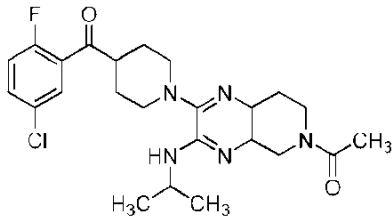
5 Örnek 86 (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon



- 10 Sodyum triasetoksihidroborat (6.5 mg, 0.031 mmol), oda sıcaklığında MeOH (150 μ L) içinde bir DIPEA (5 μ L, 0.031 mmol), (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (8.4 mg, 0.015 mmol) ve formaldehid (1.5 μ L, 0.015 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 30 dakika sonra karışım, sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (4.7 mg, %54.6) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere
- 15 HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.81-3.05 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.35-3.54 (m, 4H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.19-4.40 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.8, 4.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=6.1, 2.8$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446.3.

20

Örnek 87 1-(2-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

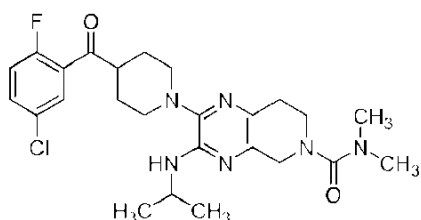


25

Asetik anhidrit (3 μ L, 0.029 mmol), oda sıcaklığında DCM (150 μ L) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (8.0 mg, 0.015 mmol) ve piridin (4 μ L, 0.044 mmol) solüsyonuna

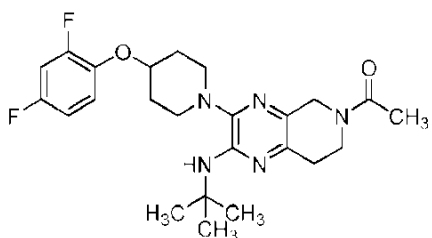
eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (3.6 mg, %42) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.26-1.32 (m, 6H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.70-2.76 (m, 0.7H), 2.80-2.86 (m, 1.3H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 1.3H), 3.84-3.89 (m, 0.7H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.57 (s, 1.1H), 4.62 (s, 0.9H), 7.28 (dd, *J* = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.9, 4.2, 2.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 474.3.

10 **Örnek 88 2-(4-(5-kloro-2-florobenzoil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid**



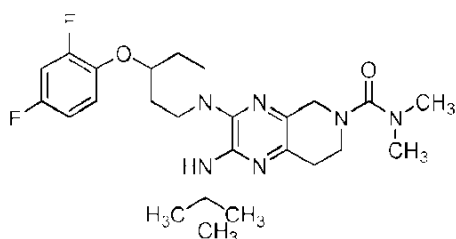
15 Dimetilkarbamik klorid (3.2 mg, 0.029 mmol), oda sıcaklığında DCM (150 µL) içinde bir (5-kloro-2-florofenil)(1-(3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperidin-4-il)metanon TFA tuzu (8.0 mg, 0.015 mmol) ve trietilamin (6 µL, 0.044 mmol) solüsyonuna eklenmiştir. 1 saat sonra karışım, sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (3.9 mg, %43.1) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 4H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.28 (dd, *J* = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.8, 4.3, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

25 **Örnek 89 1-(2-(tert-bütilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon**



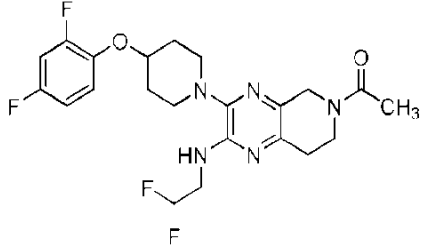
DCM (151 μ L) içinde bir *N*-(*tert*-bütül)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (16 mg, 0.030 mmol), asetik anhidrit (5.7 μ L, 0.060 mmol) ve DIPEA (15.8 μ L, 0.090 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (15 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.48 (s, 9H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.19 (s, 1.3H), 2.21 (s, 1.7H), 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 0.9H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 1.1H), 2.97 (ddd, J = 12.4, 8.6, 3.3 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 1.1H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 0.9H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.53 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.88 (dddd, J = 9.1, 8.1, 2.9, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.4.

Örnek 90 2-(*tert*-bütülamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



DCM (151 μ L) içinde bir *N*-(*tert*-bütül)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (16 mg, 0.030 mmol), dimetilkarbamik klorid (3.2 mg, 0.030 mmol) ve DIPEA (5.3 μ L, 0.030 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (10 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.48 (s, 9H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.95 (ddd, J = 12.2, 8.5, 3.3 Hz, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.46 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.4.

Örnek 91 1-(2-((2,2-difloroetil)amino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

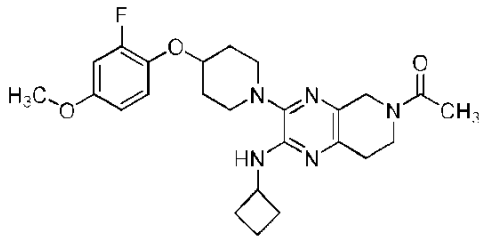


5

DCM (139 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), asetik anhidrit (5.2 μ L, 0.056 mmol) ve DIPEA (14.6 μ L, 0.083 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (13 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.91-2.03 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.19 (s, 1.3H), 2.21 (s, 1.7H), 2.75 (t, J = 5.9 Hz, 0.9H), 2.85 (t, J = 5.9 Hz, 1.1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.81 (t, J = 5.9 Hz, 1.2H), 3.86 (t, J = 6.1 Hz, 0.8H), 4.46 (tq, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (dddd, J = 11.4, 8.5, 3.0, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.3.

Örnek 92 1-(2-(siklobütilamino)-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

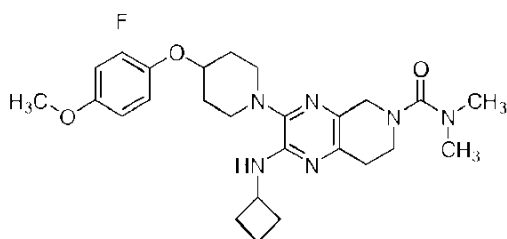
20



DCM (190 μ L) içinde bir *N*-siklobütil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10 mg, 0.018 mmol), asetik anhidrit (3.8 mg, 0.037 mmol) ve piridin (4.4 mg, 0.055 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu

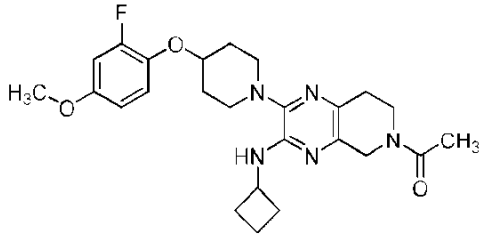
(6.4 mg, %59) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.76-1.86 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 4H), 2.19 (s, 1.4H), 2.20 (s, 1.6H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 0.9H), 2.81-2.88 (m, 1.1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78-3.83 (m, 1.1H), 3.83-3.88 (m, 0.9H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.64-6.70 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 470.4.

Örnek 93 2-(siklobütilamino)-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



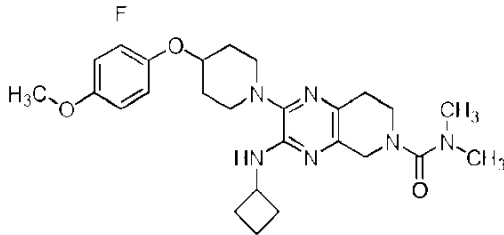
Toluen (200 µL) içinde bir *N*-siklobütil-3-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10.6 mg, 0.020 mmol), dimetilkarbamik klorid (4.2 mg, 0.039 mmol) ve trietilamin (5.9 mg, 0.059 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (7.1 mg, %59.2) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.39-2.49 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 499.4.

Örnek 94 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



DCM (190 μ L) içinde bir *N*-siklobütül-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (10.1 mg, 0.019 mmol), asetik anhidrit (3.8 mg, 0.037 mmol) ve piridin (4 mg, 0.056 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (9.7 mg, %89) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.19 (s, 1.2H), 2.21 (s, 1.8H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 0.8H), 2.80-2.87 (m, 1.2H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 1.2H), 3.84-3.88 (m, 0.8H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.57 (s, 0.8H), 4.61 (s, 1.2H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.4.

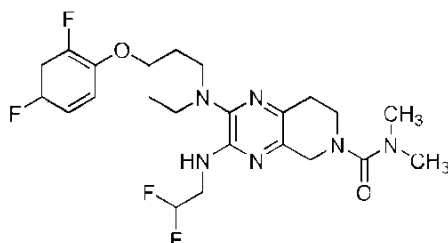
Örnek 95 3-(siklobütülamino)-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



DCM (170 μ L) içinde bir *N*-siklobütül-2-(4-(2-floro-4-metoksifenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (9.1 mg, 0.017 mmol), dimetilkarbamik klorid (3.6 mg, 0.034 mmol) ve trietilamin (5.1 mg, 0.050 mmol) karışımı, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım, sarı bir film olarak bunun TFA tuzu (6.0 mg, %58.3) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.74-1.84 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.43 (s,

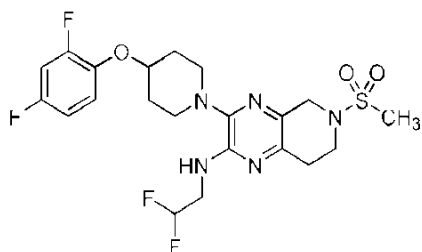
2H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.74 (dd, $J = 12.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 499.4.

Örnek 96 3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



DCM (278 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), dimetilkarbamik klorid (3.0 mg, 0.028 mmol) ve DIPEA (4.9 μ L, 0.028 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.99 (ddd, $J = 12.4, 8.6, 3.4$ Hz, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77 (td, $J = 14.5, 4.3$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 497.4.

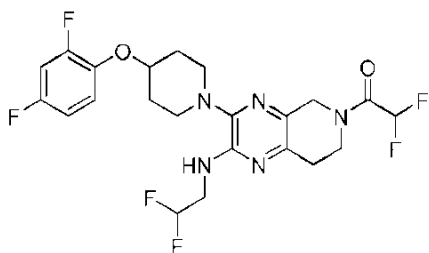
Örnek 97 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin



DCM (315 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (17 mg, 0.032 mmol), DIPEA (12.2 mg,

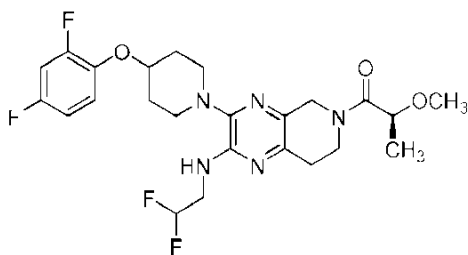
0.095 mmol) ve metansülfonil klorid (4.9 µL, 0.063 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (6 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.00 (ddd, *J* = 12.4, 8.8, 3.3 Hz, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.78 (td, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.46 (tt, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.3.

Örnek 98 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon



DCM (315 µL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (17 mg, 0.032 mmol), DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) ve 2,2-difloroasetik anhidrit (8.2 mg, 0.047 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8H), 2.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.78 (td, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1.2H), 4.62 (s, 0.8H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.41-6.71 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.3.

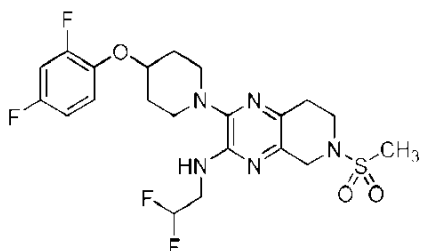
Örnek 99 (S)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on



DCM (158 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (17 mg, 0.032 mmol), HATU (13.2 mg, 0.035 mmol) ve DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Akabinde (*S*)-2-metoksipropanoik asit (3.6 mg, 0.035 mmol), oda sıcaklığında eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (6 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 1.3H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 1.7H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 0.9H), 2.85 (t, J = 4.9 Hz, 1.1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.78 (td, J = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.59 (m, 0.9H), 4.67 (m, 1.1H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.4.

Örnek 100 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon

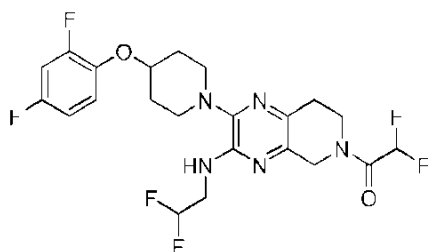
20



DCM (280 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), DIPEA (10.8 mg, 0.083 mmol) ve metansülfonil klorid (4.3 μ L, 0.056 mmol) solüsyonu, 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ

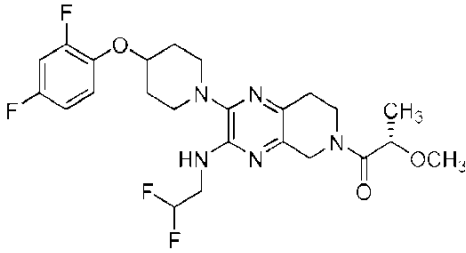
olarak bir TFA tuzu (3 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (td, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

Örnek 101 1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2,2-difloroetanon



DCM (278 µL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), DIPEA (10.8 mg, 0.083 mmol) ve 2,2-difloroasetik anhidrit (7.3 mg, 0.042 mmol) solüsyonu, 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (3 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8H), 2.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 1.2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.77 (td, *J* = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1.2H), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.8H), 4.46 (tt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 0.8H), 4.63 (s, 1.2H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.42-6.71 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 504.4.

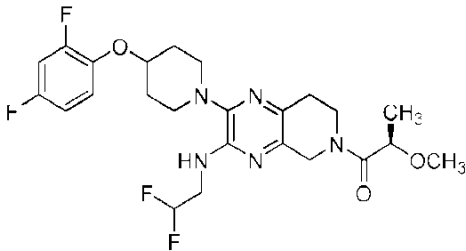
Örnek 102 (S)-1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on



DMF (278 μ L) içinde bir (S)-2-metoksipropanoic asit (2.9 mg, 0.028 mmol), DIPEA (3.9 mg, 0.028 mmol) ve HATU (10.6 mg, 0.028 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol) ile muamale edilmiştir. Karıştırma işlemi bir gece boyunca devam ettirilmiştir. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (3 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.3H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.7H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.9H), 2.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 1.1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.78 (td, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 2H), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.56 (m, 1.1H), 4.68 (m, 0.9H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 512.4.

Örnek 103 (R)-1-(3-(2,2-difloroetilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on

20

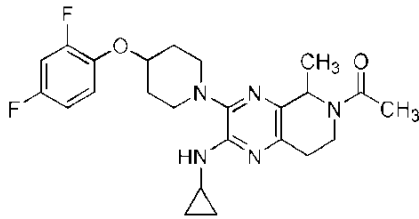


DMF (278 μ L) içinde bir (R)-2-metoksipropanoic asit (2.9 mg, 0.028 mmol), DIPEA (10.8 mg, 0.083 mmol) ve HATU (10.6 mg, 0.028 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Akabinde *N*-(2,2-difloroetil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol) eklenmiştir ve bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde

seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (3 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.3H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.6H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.9H), 2.84 (t, *J* = 6.1 Hz, 1.1H), 3.00 (ddd, *J* = 12.3, 8.6, 3.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.84-3.98 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 0.6H), 4.62-4.69 (m, 1.4H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 512.4.

10

Örnek 104 1-(2-(siklopropilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



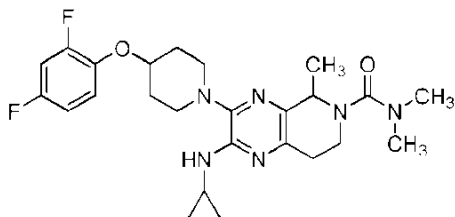
15

Başlıktaki bileşik, *N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 29 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.78-0.84 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (tt, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.99-3.20 (m, 3H), 3.46-3.60 (m, 3H), 4.14 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 0.5H), 4.52 (td, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 6.6 Hz, 0.5H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 458.35.

20

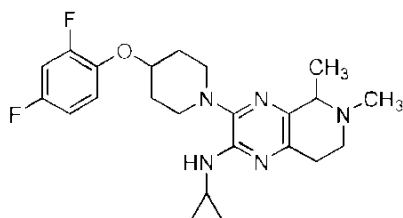
25

Örnek 105 2-(siklopropilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,5-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksamid



Başlıktaki bileşik, *N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu kullanılarak Örnek 55 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.82-0.89 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.63-2.87 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 5H), 3.02-3.25 (m, 3H), 3.35-3.59 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 487.40.

10 **Örnek 106** *N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

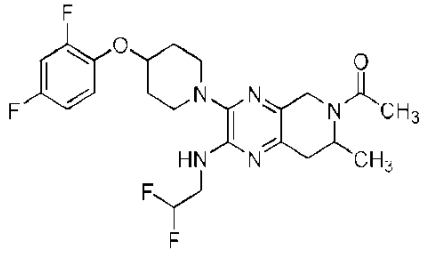


15 DCM (283 µL) içinde bir *N*-siklopropil-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.028 mmol), formaldehid (1.5 µL, 0.057 mmol) ve DIPEA (5.0 µL, 0.028 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Buna akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (18.0 mg, 0.085 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca karıştırılmıştır. HPLC

20 Yöntemi A ile saflaştırma, bir TFA tuzu (4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.60-0.67 (m, 2H), 0.83-0.92 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 3H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.74 (tt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 2.98-3.21 (m, 7H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.49 (td, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H).

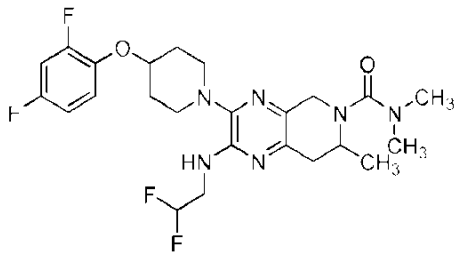
25

Örnek 107 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



DCM (136 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol), asetik anhidrit (5.1 μ L, 0.054 mmol) ve DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (8 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 1.4H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 1.6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.18 (s, 1.4H), 2.22 (s, 1.6H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 2.4H), 3.13 (dd, J = 16.7, 6.3 Hz, 0.6H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2.4H), 3.99 (d, J = 18.2 Hz, 0.6H), 4.40-4.49 (m, 1H), 4.55 (quin, J = 6.6 Hz, 0.5H), 4.66 (d, J = 16.7 Hz, 0.5H), 5.07 (d, J = 17.7 Hz, 0.5H), 5.18 (m, 0.5H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.9.

Örnek 108 2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N,N*,7,8-trimetil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5H)-karboksamid

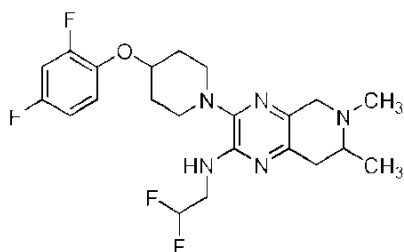


DCM (136 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol), dimetilkarbamik klorid (5.8 mg, 0.054 mmol) ve DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) solüsyonu, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA tuzu (10 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere

HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 3.00 (ddd, J = 12.3, 8.6, 3.3 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 16.8, 5.9 Hz, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.73-3.84 (m, 2H), 4.2-4.34 (m, 3H), 4.46 (tt, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 5.89-6.22 (m, 1H),
 5 6.85-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.1.

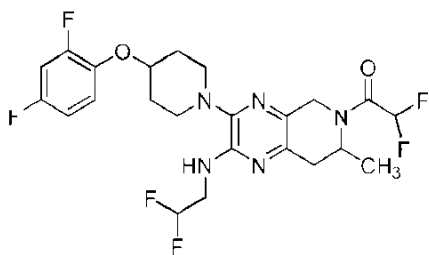
Örnek 109 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

10



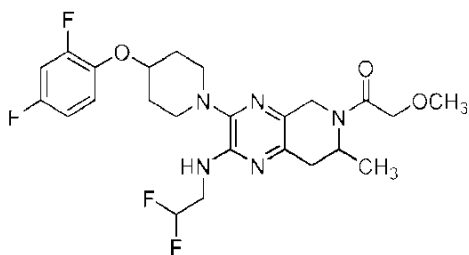
DCM (136 μL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (15 mg, 0.027 mmol), formaldehid
 15 (4.0 μL , 0.054 mmol) ve DIPEA (4.7 μL , 0.027 mmol) solüsyonu, oda sıcaklığında 10 dakika boyunca karıştırılmıştır akabinde sodyum triasetoksiborohidrit (17.2 mg, 0.081 mmol) ile muamale edilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve berrak bir yağ olarak bir TFA
 20 tuzu (8 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1.39-1.57 (m, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.82-3.09 (m, 6H), 3.16 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.67-3.85 (m, 3H), 4.11-4.29 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-
 25 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.9.

Örnek 110 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*b*]pirazin-6(5H)-il)-2,2-difloroetanon



DCM (90 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10 mg, 0.018 mmol), 2,2-difloroasetik anhidrit (4.7 mg, 0.027 mmol) ve DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) solüsyonu, 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 1.2H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 1.8H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 2.4H), 3.11-3.17 (m, 0.6H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.78 (td, J = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 0.6H), 4.73-4.77 (m, 0.4H), 5.05 (d, J = 17.7 Hz, 0.6H), 5.11-5.18 (m, 0.4H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.39-6.73 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517.9.

Örnek 111 1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksietanon



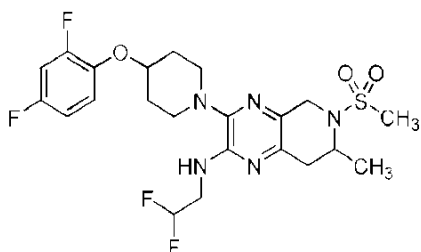
20

DCM (90 μ L) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10 mg, 0.018 mmol), 2-metoksiasetil klorid (2.9 mg, 0.027 mmol) ve DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) solüsyonu, 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC

25

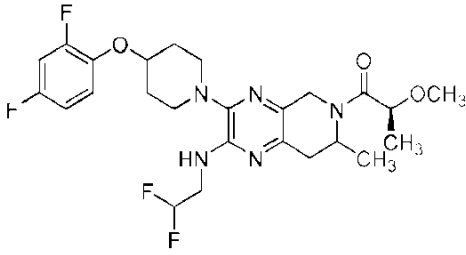
Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.4H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.6H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 2.97-3.00 (m, 2.4H), 3.09-3.15 (m, 0.6H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (td, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 17.9 Hz, 0.6H), 4.19-4.27 (m, 1.4H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 1.5H), 4.58-4.62 (m, 0.5H), 5.07 (d, *J* = 18.8 Hz, 0.5H), 5.18 (t, *J* = 5.3 Hz, 0.5H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 511.9.

Örnek 112 *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin



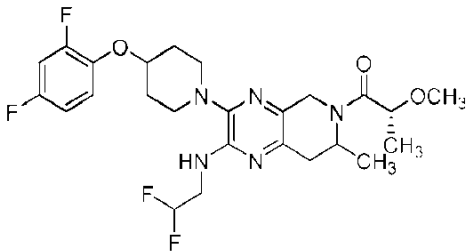
DCM (181 µL) içinde bir *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10 mg, 0.018 mmol), metansülfonil klorid (3.1 mg, 0.027 mmol) ve DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) solüsyonu, 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (4 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 16.7, 6.3 Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.78 (td, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 2H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 3H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 517.9.

Örnek 113 (2*S*)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metoksipropan-1-on



DMF (90 μ L) içinde bir (S)-2-metoksipropanoik asit (1.9 mg, 0.018 mmol), DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) ve HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.17 (t, J = 6.7 Hz, 1.4H), 1.27 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.33 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1.4H), 1.38 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.58 (m, 0.6H), 2.64 (m, 0.4H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 0.5H), 3.12-3.14 (m, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 4.03 (t, J = 18.3 Hz, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.08 (m, 0.5H), 5.21 (m, 0.5H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.9.

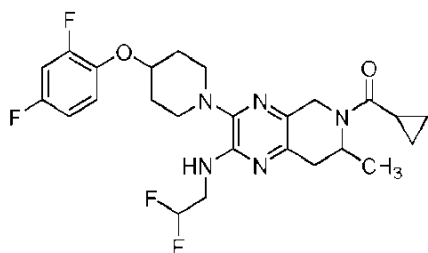
Örnek 114 (2R)-1-(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)-2-metoksipropan-1-on



DMF (90 μ L) içinde bir (R)-2-metoksipropanoik asit (1.9 mg, 0.018 mmol), DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) ve HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.17 (t, J = 6.7 Hz, 1.4H), 1.27 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.33 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1.4H), 1.38 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.58 (m, 0.6H), 2.64 (m, 0.4H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 0.5H), 3.12-3.14 (m, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 4.03 (t, J = 18.3 Hz, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.08 (m, 0.5H), 5.21 (m, 0.5H), 5.89-6.21 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.2, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.9.

ile muamale edilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 1.4H), 1.27 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.33 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1.4H), 1.38 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 1.6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 0.5H), 3.12-3.14 (m, 0.5H), 3.35 (s, 3H), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.78 (td, *J* = 14.5, 4.2 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 18.8 Hz, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.03-5.14 (m, 0.5H), 5.18-5.23 (m, 0.5H), 5.90-6.22 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 525.9.

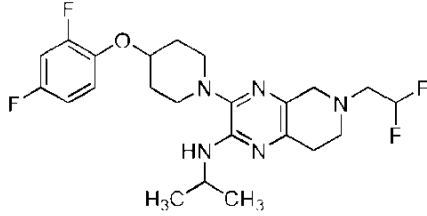
Örnek 115 siklopropil(2-(2,2-difloroetilamino)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)metanon



DMF (181 µL) içinde bir siklopropankarboksilik asit (1.6 mg, 0.018 mmol), DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) ve HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) solüsyonu, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır akabinde *N*-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (10 mg, 0.018 mmol) ile muamale edilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı, DMF ile seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 µm filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve beyaz bir katı olarak bir TFA tuzu (5 mg) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.80-1.01 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.4H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 1.6H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 0.5H), 2.66-2.70 (m, 0.5H), 3.02 (br s, 2H), 3.13-3.15 (m, 0.5H), 3.16-3.20 (m, 0.5H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.41-4.58 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 17.4 Hz, 1.4H), 5.15-5.19 (m, 0.6H), 5.90-6.23 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 507.9.

Örnek 116 6-(2,2-difloroetil)-3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin

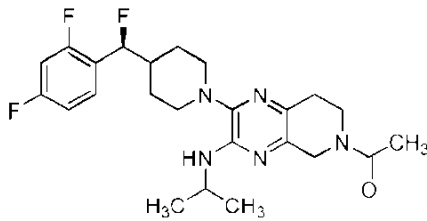
5



DMF (0.5 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (50 mg, 0.080 mmol) ve Cs₂CO₃ (92 mg, 0.281 mmol) süspansiyonuna 23°C'de 1,1-difloro-2-iyodoetan (0.071 mL, 0.804 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 18 saat boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Ortaya çıkan ham materyal filtrelenmiştir, DMSO (2 x 0.5 mL) ile çalkalanmıştır ve sarı bir film olarak bir TFA tuzu (6.1 mg, %13) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.79-2.98 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.33-3.75 (m, 4H), 4.05-4.18 (m, 3H), 4.52-4.55 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 6.39-6.72 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 468.3.

Örnek 117 (*S*)-1-(2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

20

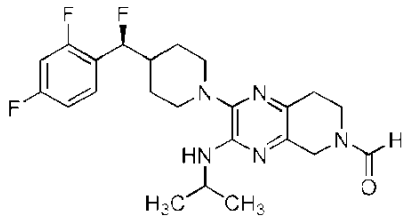


0°C'de DCM (1.05 mL) içinde bir (*S*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (56.0 mg, 0.105 mmol) solüsyonu, asetik anhidrit (19.8 µL, 0.210 mmol) ve piridin (25.5 µL, 0.315 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir, MeOH içine alınmıştır, filtrelenmiştir ve HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. Ürünü içeren

25

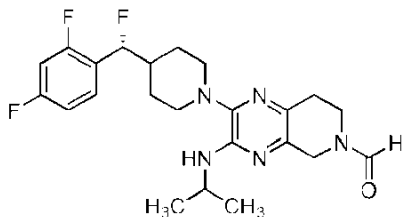
fraksiyonlar, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Materyal, soluk sarı bir katı (5.4 mg, %8.9) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile yeniden saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.31 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.80 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.11 (m, 1H), 4.60 (s, 0.7H), 4.64 (s, 1.3H), 5.53 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.50 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 462.5.

Örnek 118 (S)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid



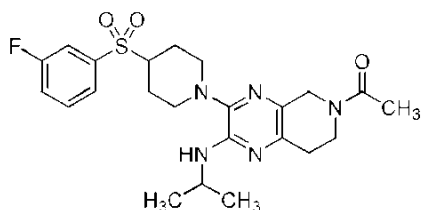
Oda sıcaklığında THF (364 µL) içinde bir (S)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (30.5 mg, 0.073 mmol) solüsyonu, fenil format (140 µL, 1.09 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon, soluk sarı bir katı (9.4 mg, %23) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %50 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.29 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.66 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.4H), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.6H), 4.12 (m, 1H), 4.48 (s, 0.6H), 4.52 (s, 1.4H), 5.53 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 0.7H), 8.24 (s, 0.3H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 447.90.

Örnek 119 (R)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid



Oda sıcaklığında THF (602 μ L) içinde bir (*R*)-2-(4-((2,4-diflorofenil)florometil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (50.5 mg, 0.120 mmol) solüsyonu, fenil format (232 μ L, 1.806 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 5 15 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, ısıdan uzaklaştırılmıştır ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam etmiştir. Reaksiyon, soluk sarı bir katı (6.0 mg, %8.9 verim) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %50 ila %80 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.30 (m, 7H), 1.45 (d, *J*= 13.2 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.77 (t, *J*= 5.9 Hz, 1.4H), 3.83 (t, *J*= 6.1 Hz, 0.6H), 4.13 (m, 1H), 4.51 (s, 0.6H), 4.56 (s, 1.4H), 5.53 (m, 10 1H), 7.02 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.19 (s, 0.7H), 8.24 (s, 0.3H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 447.95.

15 **Örnek 120 1-(3-(4-(3-florofenilsülfonil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon**



20 6-benzil-3-kloro-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin (55 mg, 0.174 mmol), 4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin, HCl (58.3 mg, 0.208 mmol), Pd₂(dba)₃ (8.0 mg, 8.68 μ mol), BINAP (16.2 mg, 0.026 mmol) ve sodyum *tert*-bütoksit (66.7 mg, 0.694 mmol) ve toluen (868 μ L) kombine edilmiştir. Süspansiyon, 3.5 saat boyunca 100°C'de ısıtılmıştır akabinde DMF içinde seyreltilmiştir, bir hidrofilik PTFE 0.45 μ m filtre 25 (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve sarı bir film olarak bir TFA tuzu (68 mg) olarak 6-benzil-3-(4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır.

THF (1333 μ L) içinde bir 6-benzil-3-(4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-30 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (68 mg, 0.107 mmol) solüsyonuna, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 22.5 mg, 0.032 mmol) eklenmiştir. Balon, nitrojen ile temizlenmiştir akabinde 2 saat boyunca bir hidrojen (balon) atmosferi altında

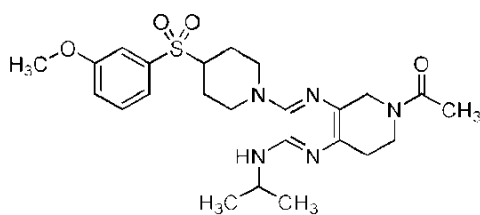
karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, bir hidrofilik PTFE 0.45 um filtre (Millipore® Millex-LCR) ile filtrelenmiştir ve EtOAc ile yıkanmıştır. Ham materyal, sarı bir film olarak bir TFA tuzu (58 mg) olarak 3-(4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin vermek üzere *vakum ile* konsantre edilmiştir.

5

0°C'de DCM (1059 µL) içinde bir 3-(4-((3-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-amin TFA tuzu (58 mg, 0.106 mmol) solüsyonuna anhidrit (20.0 µL, 0.212 mmol) ve piridin (25.7 µL, 0.318 mmol) eklenmiştir. 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, *vakum ile* konsantre edilmiştir.

10 Ortaya çıkan ham materyal, DCM içinde çözünmüştür ve renksiz bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (19.2 mg) vermek üzere heptanlar içinde bir %0 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak otomatik flaş silika jel kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.85-0.94 (m, 3H), 1.21-1.24 (m, 6H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.67-2.76 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.16 (td, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.90.

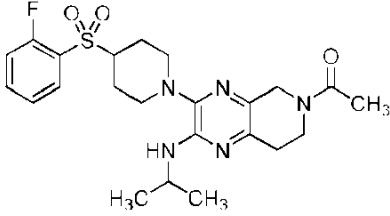
20 **Örnek 121 1-(2-(izopropilamino)-3-(4-(3-metoksifenilsülfonil)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon**



25 Başlıktaki bileşik, beyaz bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 4-(3-metoksifenil)sülfonil)piperidin, HCl kullanılarak Örnek 120 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.82-0.94 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 6H), 1.87-1.98 (m, 4H), 2.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 2.66-2.75 (m, 3H), 2.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (dd, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 4.46-4.50 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 488.90.

30

Örnek 122 1-(3-(4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

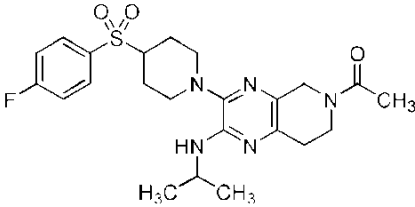


5

Başlıktaki bileşik, soluk sarı bir katı (26.6 mg, %28.9 iki adım üzerinde, rotamerlerin karışımı) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 4-((2-florofenil)sülfonil)piperidin kullanılarak Örnek 120 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.95 (m, 4H), 2.07 (app d, 3H), 2.65 (m, 4H), 3.49 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.37 (app d, 2H), 5.69 (br s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.00.

15

Örnek 123 1-(3-(4-(4-florofenilsülfonil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon

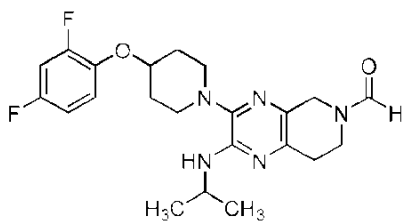


20

Başlıktaki bileşik, renksiz bir yağ olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 4-((4-florofenil)sülfonil)piperidin, HCl kullanılarak Örnek 120 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.20-1.24 (m, 6H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.67-2.76 (m, 3H), 2.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.42 (td, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.90.

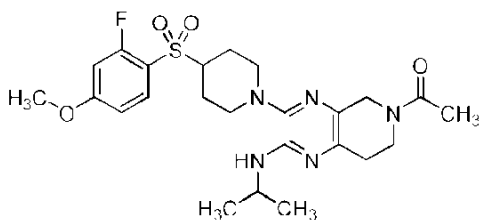
25

Örnek 124 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karbaldehid



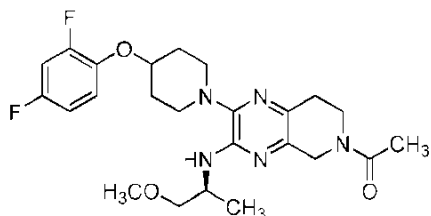
DMA (0.5 mL) içinde bir 3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-amin TFA tuzu (36 mg, 0.058 mmol), Cs₂CO₃ (66.0 mg, 0.203 mmol) ve difloroiyodometan (0.051 mL, 0.579 mmol) karışımı, 50°C'de 15 dakika boyunca yüksek absorbands üzerinde bir mikrodalgada ısıtılmıştır. Ortaya çıkan ham materyal filtrelenmiştir, DMSO (2 x 0.5 mL) ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak bir TFA tuzu (11.2 mg, %35.5) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere bir %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.14 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46-4.49 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 432.4.

Örnek 125 1-(3-(4-(2-floro-4-metoksifenilsülfonil)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)etanon



Başlıktaki bileşik, renksiz bir yağ olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 4-((2-floro-4-metoksifenil)sülfonil)piperidin, HCl kullanılarak Örnek 120 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.87-0.90 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 6H), 1.95-2.02 (m, 3H), 2.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 2.69-2.79 (m, 3H), 2.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.52 (td, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.17 (dtt, *J* = 9.8, 6.4, 3.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 506.90.

Örnek 126 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-((1-metoksipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)etan-1-on

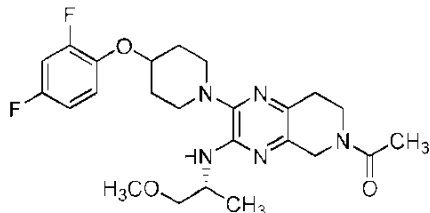


5

Oda sıcaklığında THF (2.00 mL) içinde bir (S)-6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin TFA tuzu (127.7 mg, 0.200 mmol) solüsyonu, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 42.2 mg, 0.060 mmol) ile muamale edilmiştir. Hidrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile
10 köpürtülmüştür. Havalandırma iğnesi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve MeOH ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat, ilave saflaştırma olmadan devam ettirilen sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu olarak (S)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
15 b]pirazin-3-amin vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 434.5.

0°C'de DCM (2.009 mL) içinde bir (S)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-amin TFA tuzu solüsyonu,
20 piridin (0.049 mL, 0.603 mmol) akabinde asetik anhidrit (0.038 mL, 0.402 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 0°C'de 1 saat 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve MeOH içine alınmıştır, bir Millipore® 0.45 µm şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve sarı-turuncu yarı katı (46.7 mg, %39.4 iki adım üzerinde) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere
25 HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.27 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.79 (app t, 0.7H), 2.84 (app t, 1.3H), 3.05 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 5.5, 3.5 Hz, 2H), 3.82 (app t, 1.3H), 3.86 (app t, 0.7H), 4.25 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.57 (s, 0.7H), 4.60 (s, 1.3H), 6.88 (m, 1H), 6.99 (ddd, J = 11.2, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.18
30 (td, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 476.00.

Örnek 127 *(R)*-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-((1-metoksipropan-2-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on



5

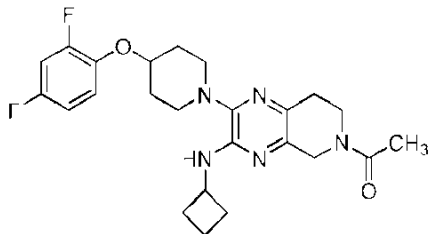
THF (2.53 mL) içinde bir *(R)*-6-benzil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (161.4 mg, 0.253 mmol) solüsyonu, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 53.3 mg, 0.076 mmol) ile muamale edilmiştir. Hidrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür.

- 10 Havalandırma iğnesi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı, 2 saat boyunca oda sıcaklığında hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, MeOH ve EtOAc ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat toplanmıştır ve ilave saflaştırma olmadan devam ettirilen sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu olarak *(R)*-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 434.5.

- 0°C'de DCM (2.539 mL) içinde bir *(R)*-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-(1-metoksipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu solüsyonu, 20 piridin (0.062 mL, 0.762 mmol) akabinde asetik anhidrit (0.048 mL, 0.508 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 0°C'de 1 saat 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve MeOH içine alınmıştır, bir 0.45 µm Millipore® şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve sarı yarı katı (41.4 mg, %39.427.7 iki adım üzerinde) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 25 HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.29 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 2.84 (app t, 1.3H), 3.09 (m, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 1.3H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.26 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.59 (br s, 0.7H), 4.62 (s, 1.3H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 476.00.

30

Örnek 128 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

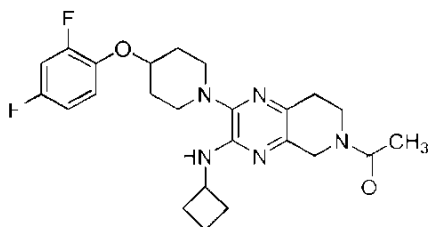


5

0°C'de DCM (2.72 mL) içinde bir *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (144 mg, 0.272 mmol) solüsyonu, piridin (66.0 µL, 0.816 mmol) akabinde asetik anhidrit (51.3 µL, 0.544 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 0°C'de 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve MeOH içine alınmıştır, bir 0.45 µm Millipore® şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve sarı bir katı (74.9 mg, %48.2) olarak, bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.45 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 2.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3H), 3.11 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3 H), 3.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.7H), 4.40 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.59 (s, 0.7H), 4.63 (s, 1.3H), 6.87 (m, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 458.00.

Örnek 128A 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

20



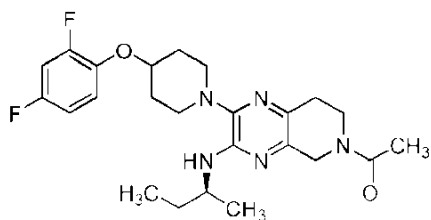
Aseton (200 mL) ve dioksan (300 mL) içinde bir *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (12.0 g, 29.2 mmol) solüsyonuna Ac₂O (30 mL, 318 mmol) ve Pd/C (1.80 g, 16.91 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon akabinde 72 saat boyunca H₂ atmosferi (345 kPa) altında 60°C'de karıştırılmıştır. Akabinde

25

karışım, EtOAc ile yıkanarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Reaksiyon solüsyonu, EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş aköz NaHCO₃ (50 mL) içine dökülmüştür. Akabinde tuzlu su (2 x 30 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve *vakum ile* konsantre edilmiştir. Ham ürün, PE/EtOAc ile yeniden
 5 kristalleştirilmiştir, liyofilize edilmiştir ve başlıktaki saf bileşiği (6.1 g) vermek üzere PE/EtOAc (5:1) ile yıkanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.57-1.74 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 4H), 2.08 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.9H), 2.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.1H), 2.88 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.70 (dt, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 2H), 4.32-4.47 (m, 3H),
 10 4.52 (tt, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 6.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.6H), 6.96-7.07 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 458.00.

Örnek 129 (S)-1-(3-(*sec*-bütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

15

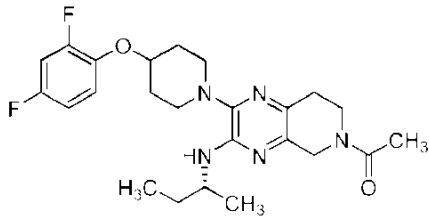


THF (3.4 mL) içinde bir (S)-6-benzil-*N*-(*sec*-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (212.2 mg, 0.341 mmol)
 20 solüsyonu, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 71.9 mg, 0.102 mmol) ile muamale edilmiştir. Hidrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Havalandırma iğnesi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon karışımı, 3 saat boyunca hidrojen atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, EtOAc ve MeOH ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat toplanmıştır ve ilave saflaştırma
 25 olmadan devam ettirilen sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu (169.0 mg) olarak (S)-*N*-(*sec*-bütil)-2-(il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418.5.

0°C'de DCM (3.18 mL) içinde bir (S)-*N*-(*sec*-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (169.0 mg) solüsyonu, piridin (0.077 mL, 0.954 mmol) akabinde asetik anhidrit (0.060 mL, 0.636 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük
 30

basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, bir Millipore® 0.45 µm şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve bir sarı yarı katı (84.9 mg, %43.4 iki adım üzerinde) olarak bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.98 (m, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.74 (td, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 0.7H), 2.84 (td, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 1.3H), 3.11 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3H), 3.86 (m, 0.7H), 3.97 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.7H), 4.64 (s, 1.3H), 6.87 (m, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 460.00.

Örnek 130 (R)-1-(3-(*sec*-bütilamino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

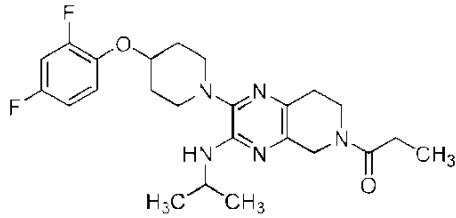


THF (3.4 mL) içinde bir (*R*)-6-benzil-*N*-(*sec*-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (174.6 mg, 0.281 mmol) solüsyonu, Pd(OH)₂ (ağırlıkça %20, 59.2 mg, 0.084 mmol) ile muamale edilmiştir. Hidrojen gazı (balon), 5 dakika boyunca reaksiyon karışımı ile köpürtülmüştür. Havalandırma iğnesi uzaklaştırılmıştır ve reaksiyon, 1 saat boyunca hidrojen atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, EtOAc/MeOH ile ayrıştırılarak bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir. Filtrat toplanmıştır ve ilave saflaştırma olmadan devam ettirilen sarı bir yağ olarak, bir TFA tuzu (136.4 mg) olarak (*R*)-*N*-(*sec*-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin vermek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 418.5.

0°C'de DCM (2.57 mL) içinde bir (*R*)-*N*-(*sec*-bütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin TFA tuzu (136.4 mg) solüsyonu, piridin (0.062 mL, 0.770 mmol) akabinde asetik anhidrit (0.048 mL, 0.513 mmol) ile muamale edilmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, MeOH içine alınmıştır, bir Millipore® 0.45 µm şırınga filtresi ile filtrelenmiştir ve bir sarı katı (52.0 mg, %32.2 iki adım üzerinde) olarak

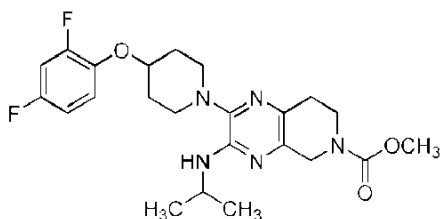
bir TFA tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.98 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 1.1H), 2.21 (s, 1.9H), 2.73 (td, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 0.7H), 2.84 (td, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 1.3H), 3.08 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.3H), 3.86 (m, 0.7H), 3.97 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.59 (m, 0.7H), 4.63 (s, 1.3H), 6.87 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.3, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 460.0.

Örnek 131 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on



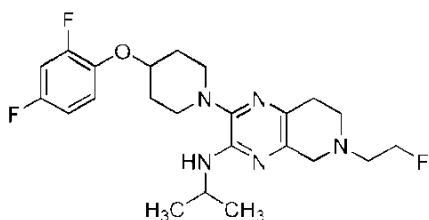
0°C'de DCM (1.24 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (50 mg, 0.124 mmol) solüsyonuna DIPEA (32.5 µL, 0.186 mmol) ve propionik anhidrit (19.2 µL, 0.149 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 2 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Heptanlar içinde %0 ila %100 EtOAc kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırma, beyaz bir katı (53 mg, %93) olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.10-1.20 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.8 H), 2.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.2H), 3.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 0.8H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.46 (tt, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 0.8H), 4.56 (s, 1.2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 482.9.

Örnek 132 metil 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-karboksilat



DCM (0.75 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (45.6 mg, 0.113 mmol) ve trietilamin (0.039 mL, 0.283 mmol) solüsyonuna 0°C'de metil karbonokloridat (0.013 mL, 0.170 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye ısıtılmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, EtOAc ile H₂O arasında bölünmüştür. Organik faz, tuzlu su ile yıkamıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen (0.5 mL) içinde çözünmüştür ve beyaz bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (48.7 mg, %93) vermek üzere 12 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %2 ila %80 gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17-1.19 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.06 (ddd, *J* = 9.5, 5.9, 3.2 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.51 (tt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dddd, *J* = 9.3, 8.1, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 461.9.

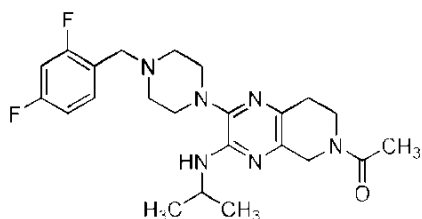
Örnek 133 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(2-floroetil)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



Aseton (4.0 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (98.4 mg, 0.244 mmol) ve K₂CO₃ (135 mg, 0.976 mmol) süspansiyonuna 23°C'de 1-bromo-2-floroetan (0.020 mL, 0.268 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 50°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, 23°C'ye soğutulmuştur, ilave bir 1-bromo-2-floroetan (8.2 µL, 0.110 mmol)

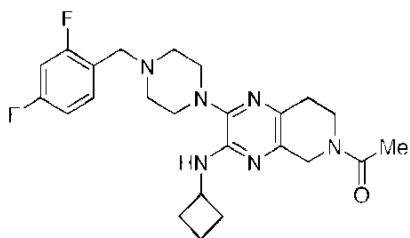
kısmı eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 50°C'de ilave 1.5 saat boyunca ısıtılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, DMSO içinde sulandırılmıştır, filtrelenmiştir, DMSO ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak, başlıktaki bileşiği (42 mg, %38.3) vermek üzere %30 ila %70 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B'ye göre saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 3H), 2.81-2.91 (m, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 450.0.

Örnek 134 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on



Aseton (25 mL) ve dioksan (25 mL) içinde kırmızı-turuncu bir 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-izopropilpirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (0.5 g, 1.255 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (0.053 g, 0.502 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (1.179 mL, 12.55 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Karışım, 9.5 saat boyunca 5°C ve 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen (5 mL) içinde çözünmüştür ve beyazımsı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (341 mg, %61.1) vermek üzere NH 60 µM boyutlu 400 kolon (Shoko Scientific Purif-Pack™) üzerinde heptan içinde %10 ila %100 EtOAc gradyanı eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.14-1.19 (m, 6H), 2.08 (s, 1.2H), 2.09 (s, 1.8H), 2.52-2.65 (m, 5H), 2.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.98 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (dt, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 4.40 (s, 0.8H), 4.43 (s, 1.2H), 5.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 5.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.6H) 7.08 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 445.0.

Örnek 135 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

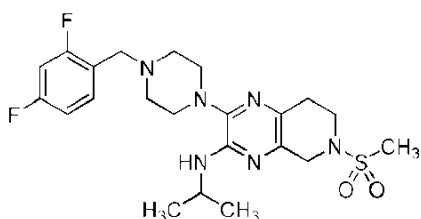


5

Aseton (25 mL) ve dioksan (25 mL) içinde *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amine (0.500 g, 1.218 mmol) nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (0.052 g, 0.487 mmol) paladyum eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (1.144 mL, 12.18 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Karışım, 45°C'de 50 saat boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Ham karışım, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşik 1-(3-(siklobütilamino)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanonu (284 mg, %51.1) vermek üzere bir NH 60 µM boyutlu 60 kolon (Shoko Scientific Purif-Pack™) üzerinde heptanlar içinde %10 ila %100 EtOAc gradyanı eluenti kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.56-1.72 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.07 (s, 1.3H), 2.08 (s, 1.7H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 4.9H), 2.69 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.1H), 2.99 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (dt, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 4.27-4.46 (m, 3H), 5.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.4H), 5.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.6H), 7.02-7.13 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 457.0.

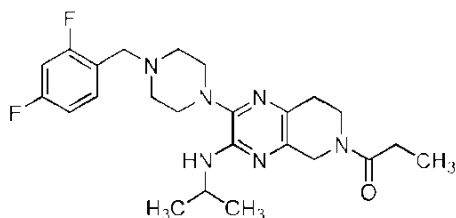
Örnek 136 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-izopropil-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin

25



DCM (1 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (50 mg, 0.124 mmol) ve DIPEA (0.032 mL, 0.186 mmol) solüsyonuna 0°C'de metansülfonil klorid (10.6 µL, 0.137 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, EtOAc (2 mL) ile su (1 mL) arasında bölünmüştür. Organik faz, tuzlu su ile yıkamıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, EtOAc ve MeOH içinde çözünmüştür, silika jel (0.75) üzerinde adsorbe edilmiştir ve beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (50.6 mg, %85) vermek üzere 4 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %50 ila %100 EtOAc gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-1.19 (m, 6H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 480.9.

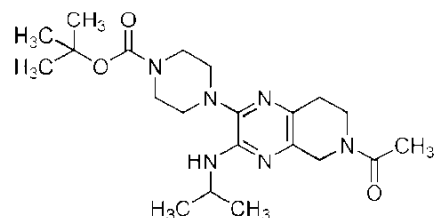
Örnek 137 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on



DCM (1 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (50 mg, 0.124 mmol) ve DIPEA (0.032 mL, 0.186 mmol) solüsyonuna 0°C'de propionik anhidrit (0.019 mL, 0.149 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye ısıtılmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, EtOAc ile su arasında bölünmüştür. Organik faz, tuzlu su ile yıkamıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, EtOAc ve MeOH içinde çözünmüştür, silika jel (0.75) üzerinde adsorbe edilmiştir ve beyazımsı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (48 mg, %84 verim) vermek üzere 4 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %20 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz,

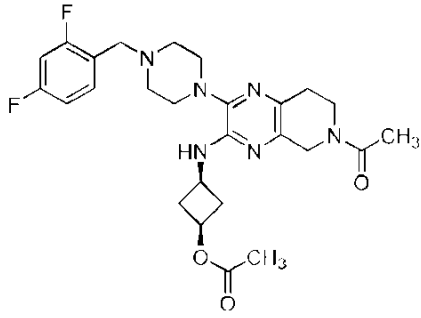
DMSO- d_6 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.94-1.05 (m, 3H), 1.16-1.18 (m, 6H), 2.41 (quin, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.52-2.65 (m, 5H), 2.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.98 (br s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 1.1H), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.9H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 5.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.6H), 5.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 7.08 (td, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 459.0.

Örnek 138 tert-bütil 4-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat



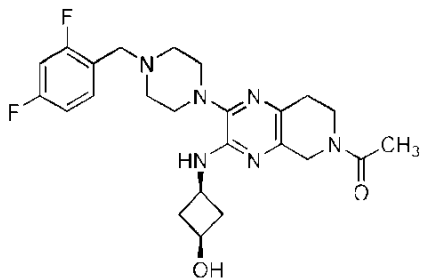
Aseton (100 mL) ve dioksan (100 mL) içinde kırmızı-turuncu bir tert-bütil 4-(3-(izopropilamino)pirido[3,4-b]pirazin-2-il)piperazin-1-karboksilat (2.0 g, 5.37 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 paladyum (0.229 g, 2.148 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (5.04 mL, 53.7 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Karışım, 45°C'de 17 saat boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (1.068 g, %47.5) vermek üzere NH 60 μ M boyutlu 400 kolon (Shoko Scientific Purif-Pack™) üzerinde heptan içinde %10 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak orta şiddette kromatografi ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.16-1.21 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.08 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.9H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1.1H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.51 (br s, 4H), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.41 (s, 1.1H), 4.44 (s, 0.9H), 5.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 419.0.

Örnek 139 (1s,3s)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat



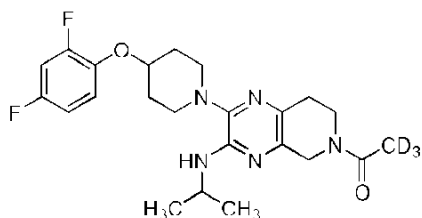
Aseton (15 mL) ve dioksan (15 mL) içinde kırmızı-turuncu bir (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütanol (0.3 g, 0.703 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (0.030 g, 0.281 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (0.661 mL, 7.03 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 45°C'de 4 gün boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen (3 mL) içinde çözünmüştür ve sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (119.7 mg, %33.1) vermek üzere 90 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %30 ila %100 EtOAc gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.97-2.00 (m, 3H), 2.07 (s, 1.3H), 2.08 (s, 1.7H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 5H), 2.67-2.74 (m, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.39 (s, 1.1H), 4.42 (s, 0.9H), 4.68 (quind, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.6H), 6.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 515.0.

Örnek 140 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroksisiklobütıl)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on



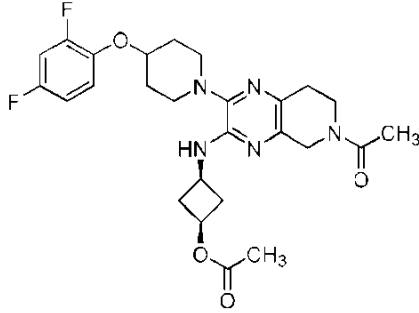
MeOH (2 mL) içinde bir (1*s*,3*s*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat (94.8 mg, 0.184 mmol) solüsyonuna 0°C'de sodyum metoksit (5.1 µL, 0.028 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 30°C'de döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, MeOH (2 mL) ile sulandırılmıştır, 0°C'ye soğutulmuştur ve HOAc (0.005 mL) ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, EtOAc (4 mL) ile doymuş NH₄Cl (1 mL) arasında bölünmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su (1 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve sarımsı-turuncu bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (79.3 mg, %91) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.80-1.88 (m, 2H), 2.07 (s, 1.3H), 2.08 (s, 1.7H), 2.54-2.64 (m, 7H), 2.69 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.99 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (dt, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.38 (s, 1.1H), 4.41 (s, 0.9H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) 7.08 (td, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 473.0.

Örnek 141 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-*d*3-etan-1-on



0°C'de DCM DCM (59.5 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (2.4 g, 5.95 mmol) ve DIPEA (1.56 mL, 8.92 mmol) solüsyonuna damlatılarak asetil klorid-*d*₃ (0.42 mL, 5.95 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon, 1 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Konsantrasyondan sonra heptanlar içinde %30 ila %100 EtOAc kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırma, başlıktaki bileşiği (1.89 g, %70.8) vermiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2.7H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3.3H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.9H), 2.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.1H), 2.87 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.41 (s, 1.1H), 4.43 (s, 0.9H), 4.51 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.1H), 5.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.9H), 6.92-7.06 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 449.0.

Örnek 142 (1s,3s)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütül asetat

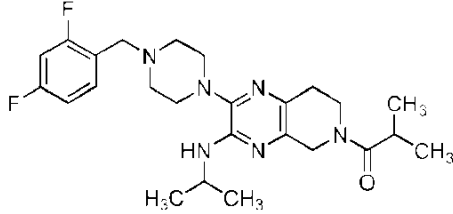


5

Aseton (15 mL) ve dioksan (15 mL) içinde kırmızı-turuncu bir (1s,3s)-3-((2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütanol (0.355 g, 0.831 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (0.035 g, 0.332 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (0.780 mL, 8.31 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 45°C'de 48 saat boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 ilave paladyum kısımları ve asetik anhidrit (0.156 mL, 1.661 mmol), basınçlı reaktöre eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, 45°C'de ilave 4 gün boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen (3 mL) içinde çözünmüştür ve sarı bir HOAc tuzu olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 90 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %30 ila %100 EtOAc gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. HOAc tuzu, MeOH içinde çözünmüştür, HOAc'yi uzaklaştırmak üzere bir 200 mg VariPure™ IPE kartuş (HCO₃MP) içinden geçirilmiştir ve kartuş, MeOH ile çalkalanmıştır. Filtrat, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir ve sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (165 mg, %38.5) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.86-1.96 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.08 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.9H), 2.67-2.77 (m, 3.1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.70 (dt, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.52 (dt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.6H), 6.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 516.0.

30

Örnek 143 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)-2-metilpropan-1-on

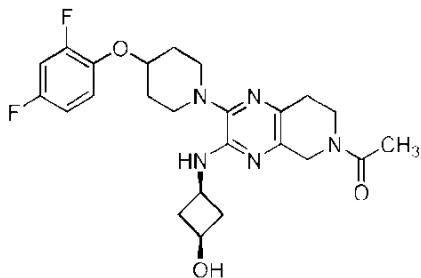


5

DCM (1 mL) içinde bir 2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-izopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (50 mg, 0.124 mmol) ve DIPEA (0.032 mL, 0.186 mmol) solüsyonuna 0°C'de izobütiril klorid (0.013 mL, 0.124 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 23°C'ye ısıtılmıştır ve ilave 15.5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir ve EtOAc (4 mL) ile NH₄Cl (2 mL) arasında bölünmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve organik faz, tuzlu su (2 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, EtOAc ve MeOH içinde çözünmüştür, silika jel (0.25) üzerinde adsorbe edilmiştir ve sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (39.3 mg, %66.9) vermek üzere 4 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %50 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.7H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.22 (m, 6H), 2.58 (br s, 3.8H), 2.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1.2H), 2.88-3.13 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (dt, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.41 (s, 1.1H), 4.49 (s, 0.9H), 5.29-5.42 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 473.0.

Örnek 144 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

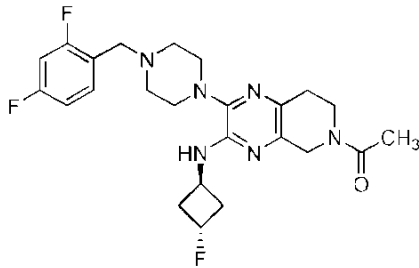
25



MeOH (3 mL) içinde bir (1s,3s)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat (146.5 mg, 0.284 mmol) solüsyonuna 0°C'de sodyum metoksit (7.89 µL, 0.043 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 1
 5 saat boyunca 0°C'de karıştırılmıştır, 30°C'de döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, MeOH (2 mL) ile sulandırılmıştır, 0°C'ye soğutulmuştur ve HOAc (0.005 mL) ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, EtOAc (6 mL) ile doymuş NH₄Cl (4 mL) arasında bölünmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su (2 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc
 10 ile çalkalanmıştır ve sarı bir yağ olarak başlıktaki bileşiği (119.5 mg, %89) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.84-1.93 (m, 4H), 2.04-2.11 (m, 5H), 2.56-2.65 (m, 2.9H), 2.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 1.1H), 2.87 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 3.70 (dt, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.79-3.91 (m, 2H), 4.40 (s, 1.1H), 4.42 (s, 0.9H), 4.51 (tt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.99-5.04
 15 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.1H), 6.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 473.9.

Örnek 145 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-florosiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

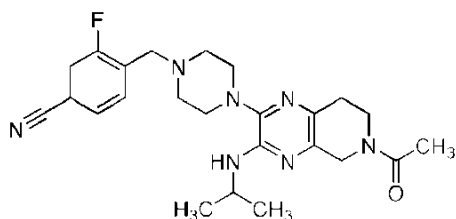
20



DCM (1 mL) içinde bir 1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(((1s,3s)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon (25 mg, 0.053
 25 mmol) solüsyonuna 2 dakika boyunca -78°C'de DCM (0.5 mL) içinde bir solüsyon olarak DAST (9.1 µL, 0.069 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 2 saat boyunca -78°C'de karıştırılmıştır, yavaşça 23°C'ye ısıtılmıştır ve 23°C'de ilave 14.5 saat boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, -78°C'ye soğutulmuştur ve ilave bir kısım DAST (0.021 mL, 0.159 mmol) karışıma eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, yavaşça 23°C'ye
 30 ısıtılmıştır ve ilave 24 saat boyunca karıştırılmıştır, 0°C'ye soğutulmuştur ve su (5 mL) ile söndürülmüştür. Ham ürün, EtOAc (2 x 10 mL) ile özütlenmiştir, organik ekstraktlar

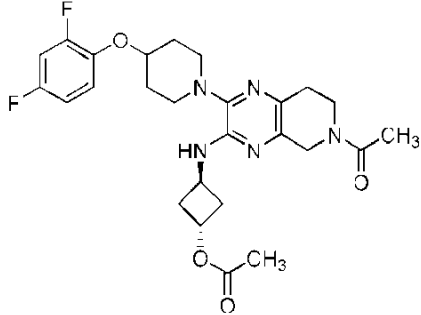
kombine edilmiştir, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve *vakum ile* kurutulmuştur. Ortaya çıkan ham materyal, DMSO (0.5 mL) içinde sulandırılmıştır, DMSO (2 x 0.25 mL) ile çalkalanmıştır ve beyazımsı bir katı olarak, bir TFA tuzu (1.2 mg, %3.8) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere %20 ila %50 ACN gradyanı kullanılarak HPLC Yöntemi B ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 2.18-2.23 (m, 3H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 0.9H), 2.80-2.86 (m, 1.1H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.47-3.72 (m, 4H), 3.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 1.1H), 3.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.9H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.15-5.21 (m, 0.6H), 5.26-5.33 (m, 0.4H), 7.65-7.71 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 474.9.

Örnek 146 4-((4-(6-asetil-3-(izopropilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-florobenzonitril



DCE (1 mL) içinde 1-(3-(izopropilamino)-2-(piperazin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon hidroklorid (132.2 mg, 0.218 mmol) ve 3-floro-4-formylbenzonitril (32.6 mg, 0.218 mmol) kombine edilmiştir ve 23°C'de sodyum triasetoksihidroborat (64.8 mg, 0.306 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 43 saat boyunca 23°C'de karıştırılmıştır. İlave bir sodyum triasetoksihidroborat (64.8 mg, 0.306 mmol) kısmi reaksiyon karışımına eklenmiştir ve karışım, 23°C'de ilave 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kalıntı, DCE (1 mL) ile seyreltilmiştir, filtrelenmiştir, MeOH ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan ham materyal, DMSO (1 mL) içinde sulandırılmıştır, filtrelenmiştir, DMSO (2 x 0.5 mL) ile çalkalanmıştır ve sarı bir katı olarak, bir TFA tuzu (28.0 mg, %22.68) olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere HPLC Yöntemi A ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.13-1.28 (m, 6H), 2.08 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.9H), 2.67-2.75 (m, 1.1H), 2.90-3.21 (m, 2H), 3.28-3.63 (m, 6H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 1H), 4.42 (s, 1.1H), 4.45 (s, 0.9H), 4.50 (br s, 2H), 5.68-5.77 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.01-8.22 (m, 1H), 10.22 (br s, 1H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 452.0.

Örnek 147 (1*r*,3*r*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütil asetat

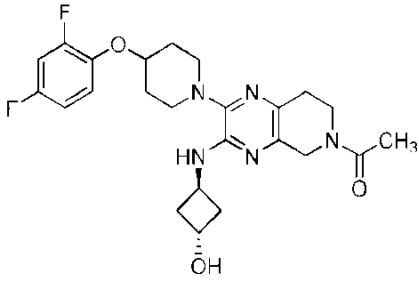


5

Aseton (30 mL) ve dioksan (30 mL) içinde turuncu bir (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütanol (0.8 g, 1.872 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (3 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (0.100 g, 0.936 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (1.758 mL, 18.72 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Karışım, 45°C'de 3 gün boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 ilave paladyum kısımları (0.100 g, 0.936 mmol) ve asetik anhidrit (0.352 mL, 3.74 mmol), reaktöre eklenmiştir ve karışım, 45°C'de ilave 2 gün boyunca 45 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, toluen (2 mL) içinde çözünmüştür ve beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (270 mg, %28.0) vermek üzere 160 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %30 ila %100 EtOAc gradyanı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.83-1.97 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.9H), 2.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1.1H), 2.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.20-3.34 (m, 4H), 3.56-3.79 (m, 2H), 4.40 (s, 1.1H), 4.43 (s, 0.9H), 4.47-4.59 (m, 2H), 5.05 (td, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.6 H), 6.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.4H), 6.94-7.11 (m, 1H), 7.22-7.43 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 515.9.

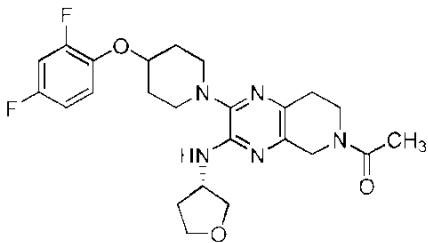
25

Örnek 148 1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(((1*r*,3*r*)-3-hidroksisiklobütil)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on



MeOH (2 mL) içinde bir beyazımsı bir (1*r*,3*r*)-3-((6-asetil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)siklobütül
 5 asetat (108 mg, 0.209 mmol) süspansiyonuna 23°C'de sodyum metoksit (5.8 µL, 0.031 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, 15 dakika boyunca 23°C'de karıştırılmıştır, 30°C'de döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, MeOH (2 mL) ile sulandırılmıştır, 23°C'ye soğutulmuştur ve HOAc (0.010 mL) ile söndürülmüştür. Reaksiyon karışımı, döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir, EtOAc (6 mL) ile doymuş NH₄Cl (4 mL) arasında
 10 bölünmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Organik faz, tuzlu su (2 mL) ile yıkanmıştır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, EtOAc ile çalkalanmıştır ve sarı bir köpük olarak başlıktaki bileşiği (99 mg, %100) vermek üzere *vakum ile* kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.87-1.93 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 5H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 0.9H), 2.71 (t, *J* = 5.1 Hz, 1.1H), 2.88 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.28 (br s, 2H), 3.63-3.80 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 1.1H) 4.43 (s, 0.9H), 4.47-4.62 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H); ESI-MS *m/z* (*M*+*H*)⁺ 474.0.

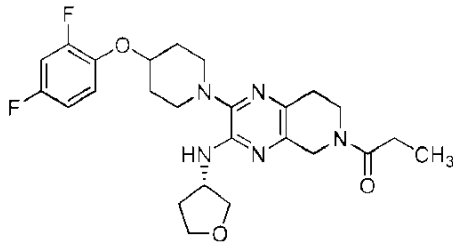
Örnek 149 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon
 20



Dioksan:aseton (50 ml; 1.5:1) içinde bir (S)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (2.0 g, 4.68 mmol) solüsyonuna Ac₂O (4.8 mL, 50.9 mmol) ve Pd/C (400 mg, 3.76 mmol) eklenmiştir; akabinde reaksiyon, 72

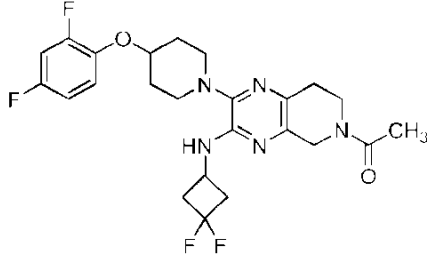
saat boyunca H₂ atmosferi (345 kPa) altında 60°C'de karıştırılmıştır. Karışım, bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir ve EtOAc ile yıkanmıştır. Reaksiyon solüsyonu, EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş aköz NaHCO₃ (50 ml) içine dökülmüştür akabinde tuzlu su (2 x 30 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (193.4 mg) vermek üzere flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.88-1.89 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 4H), 2.60-2.90 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 4H), 5.91 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 474.3.

Örnek 150 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on



Dioksan:aseton (105 ml; 1.5:1) içinde bir (S)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (2.5 g, 5.85 mmol) solüsyonuna propionik anhidrit (7 mL, 3.76 mmol) ve Pd/C (400 mg, 3.76 mmol) eklenmiştir; akabinde reaksiyon, 72 saat boyunca 60°C'de ve H₂ atmosferi (345 kPa) altında karıştırılmıştır. Karışım, bir Celite™ pedi ile filtrelenmiştir ve EtOAc ile yıkanmıştır. Reaksiyon solüsyonu, EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş aköz NaHCO₃ (50 mL) içine dökülmüştür akabinde tuzlu su (2 x 30 mL) ile yıkanmıştır. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (125 mg) vermek üzere flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97-1.03 (m, 3H), 1.87-2.04 (m, 6H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 1H), 2.88 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.35-4.60 (m, 4H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 488.3.

Örnek 151 1-(3-((3,3-diflorosiklobütil)amino)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-on

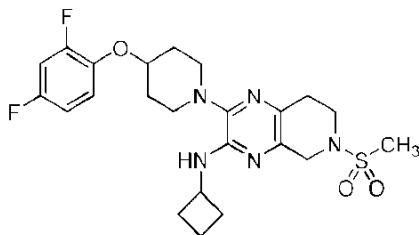


5

Aseton (10 mL) ve dioksan (15 mL) içinde sarı-turuncu bir *N*-(3,3-diflorosiklobütil)-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin (250 mg, 0.559 mmol) solüsyonu ile yüklü bir basınçlı reaktöre nitrojen altında dioksan (2 mL) içinde bir sulu karışım olarak paladyum, aktif karbon üzerinde ağırlıkça %10 (23.8 mg, 0.223 mmol) eklenmiştir. Akabinde asetik anhidrit (0.525 mL, 5.59 mmol), 23°C'de eklenmiştir. Karışım, 45°C'de 45 saat boyunca 310 kPa'da hidrojen altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, Celite™ ile filtrelenmiştir, dioksan ile çalkalanmıştır ve döner buharlaştırıcı ile konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği (145 mg, %52.6) vermek üzere 80 g silika jel kolonu (Single Step™) üzerinde heptan içinde %30 ila %100 EtOAc gradyan eluantı kullanılarak orta basınçlı kromatografi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamerlerin karışımı) δ ppm 1.80-1.95 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.0 (s, 1.3H), 2.09 (s, 1.7H), 2.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.9H), 2.67-2.80 (m, 3.1H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.71 (dt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 2H), 4.14-4.27 (m, 1H), 4.42 (s, 1.1H), 4.45 (s, 0.9H), 4.53 (tt, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H); ESI-MS *m/z* 493.9 (*M*+*H*)⁺ 493.9.

20

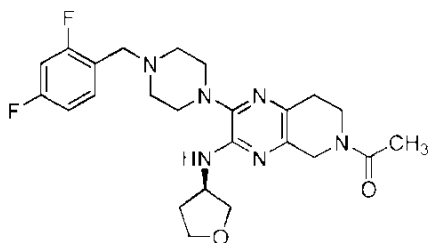
Örnek 152 *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-6-(metilsülfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin



25

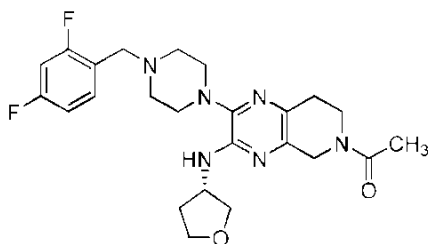
Başlıktaki bileşik, başlıktaki bileşiği vermek üzere *N*-siklobütil-2-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin kullanılarak Örnek 11 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55-1.75 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.52 (tt, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H); ESI-MS *m/z* (*M*+*H*)⁺ 494.0.

Örnek 153 (*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



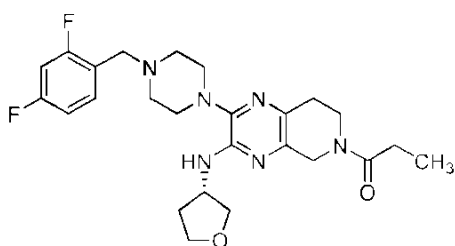
Başlıktaki bileşik, sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere (*R*)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin kullanılarak Örnek 149 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82-1.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.46-4.64 (m, 3H), 4.87-4.90 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [*M*+*H*]⁺ 473.1.

Örnek 154 (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



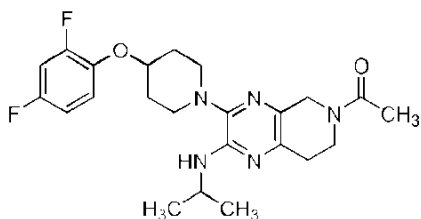
Başlıktaki bileşik, beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere (S)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin kullanılarak Örnek 149 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82-1.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.79 (dt, *J* = 21.6, 5.6 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.48-4.64 (m, 3H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 473.1.

Örnek 155 (S)-1-(2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)propan-1-on



Başlıktaki bileşik, beyaz bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere (S)-2-(4-(2,4-diflorobenzil)piperazin-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amin kullanılarak Örnek 150 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.25-2.46 (m, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.59-3.70 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 4.46-4.62 (m, 3H), 4.85-4.95 (m, 1H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 487.3.

Örnek 156 1-(3-(4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin-1-il)-2-(izopropilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etanon



Başlıktaki bileşik, renksiz bir film olarak başlıktaki bileşiği vermek üzere 4-(2,4-diflorofenoksi)piperidin, HCl kullanılarak Örnek 120 ile benzer bir şekilde hazırlanmıştır.

¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 0.85-0.93 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.95 (ddd, *J* = 12.1, 8.2, 3.7 Hz, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.35 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.18 (td, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 446.90.

Buluşun bileşikleri tek başına veya farmasötik bir bileşim formunda uygulanabilir. Uygulamada buluşun bileşikleri genel olarak farmasötik bileşimler formunda, diğer bir ifadeyle en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان ile karışım halinde uygulanabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir herhangi bir ekşiپیان(lar)ın oranı ve yapısı, buluşun seçilen bileşiğinin özellikleri, seçilen uygulama yolu ve standart farmasötik uygulama ile belirlenir.

Diğer bir düzenlemede mevcut buluş, aşağıdaki unsurları içeren farmasötik bileşimleri sağlar: buluşun bir bileşiği ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiپیان.

Bu tür bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastanın etkili bir tedavisinde buluşun bir bileşiği, bileşiği biyolojik olarak kullanılabilir yapan herhangi bir formda ve yolda uygulanabilir. Buluşun bileşikleri, özellikle tabletler ve kapsüller ile ağız yoluyla dahil olmak üzere birçok yolla uygulanabilir. Buluşun bileşikleri parenteral yollarla, özellikle inhalasyon, deri altından, kas içinden, damar içinden, intraarteriyel olarak, deri içinden, burun içinden, anüsten, vajinal olarak, gözle, bölgesel olarak, dil altından ve ağız yoluyla, intraperitoneal olarak, intraadipozal olarak, intratekal olarak ve örneğin kateter veya stent aracılığıyla lokal dağıtım aracılığıyla uygulanabilir.

Teknikte uzman bir kişi, seçilen bileşiğin belirli özelliklerine, tedavi edilecek hastalık veya duruma, hastalığın veya durumun aşamasına ve diğer ilgili koşullara bağlı olarak uygun uygulama formunu ve yolunu kolayca seçebilir. Buluşun farmasötik bileşimleri hastaya örneğin tabletler, kapsüller, haplar, kağıtlar, pastiller, ince bisküvi, iksirler, merhemler, transdermal flasterler, aerosoller, inhalanlar, fitiller, solüsyonlar ve süspansiyonlar formunda uygulanabilir.

Mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, farmasötik teknikte iyi bilinen bir şekilde hazırlanır ve aktif içerik maddesi olarak buluşun bileşiklerinden en az birini içerir. Mevcut buluşun

bir bileşiğinin miktarı, bunun belirli formuna bağlı olarak değiştirilebilir ve geleneksel olarak birim doz formunun ağırlıkça olarak %1'i ile yaklaşık %50'si kadar olabilir. "Farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen" ifadesi, farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına tipik olarak kullanılanlara refere eder ve kullanıldığı miktarlarda

5 farmasötik olarak saf olmalıdır ve zehirli olmamalıdır. Bunlar genel olarak aktif içerik maddesine yönelik bir araç veya ortam olarak işlev gören yığında bir katı, yarı katı veya sıvı materyaldir. Farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenlerin bazı örnekleri Remington'un Pharmaceutical Sciences ve Handbook of Pharmaceutical Excipients içinde bulunur ve seyrelticiler, araçlar, taşıyıcılar, merhem bazları, bağlayıcılar,

10 parçalayıcılar, yağlayıcılar, glidantlar, tatlandırıcı ajanlar, tat veren ajanlar, jel bazlar, sürdürülebilir serbest bırakma matrisleri, stabilize edici ajanlar, koruyucular, solventler, süspanse edici ajanlar, emülsiyonlaştırıcıları, boyalar, iticiler, kaplama ajanları ve diğerlerini içerir.

15 Mevcut farmasötik bileşimler tercihen bir birim doz formunda formüle edilir, her bir doz tipik olarak yaklaşık 0.5 mg ile yaklaşık 100 mg buluşun bileşiğini içerir. "Birim doz formu" ifadesi, bir veya daha fazlasının istenen terapötik etkiyi üretmek üzere doz rejimi boyunca kullanıldığı uygun bir farmasötik eksipiyen ile ilişkili olarak aktif içerik maddesinin önceden belirlenen bir miktarını içeren fiziksel olarak ayrı bir birime refere eder. Bir veya

20 daha fazla "birim doz formu", tipik olarak günlük bir program üzerinde tedavi dozajını etkilemek üzere alınabilir.

Belirli bir varyasyonda bileşim, bir tablet veya bir kapsül veya sıvı bir formülasyon gibi ağız yoluyla uygulamaya yönelik farmasötik bir bileşim, örneğin ağız yoluyla uygulamaya

25 yönelik adapte edilen bir solüsyon veya süspansiyondur. Diğer belirli bir varyasyonda, farmasötik bileşim parenteral uygulamaya yönelik adapte edilen bir sıvı formülasyondur.

Mevcut buluşun bileşikleri, GPR6 modülatörleri, spesifik olarak agonistler veya ters agonistlerdir ve bunlar, GPR6 ile ilişkili koşulların tedavisi ve önlenmesinde faydalıdır.

30 Yukarıda bahsedildiği üzere dopaminerjik invazyonun ana striyatal hedefleri, striyatopallidal (dolaylı) ve striyatonigral (doğrudan) çıkış yollarının orta boy dikensi nöronlarda (MSN'ler) bulunur. Doğrudan çıkış yolunun MSN'leri, D1 dopamin reseptörlerini ifade eder ancak dolaylı yolda bulunanlar D2 reseptörlerini ifade eder. GPR6, GPR6 aktivitesinin D2 reseptörü sinyallemesine fonksiyonel olarak ters olduğu

35 striyatunda MSN'leri ifade eden D2 reseptöründe zenginleştirilir. Gs kuplajlı GPR6'nın

antagonizm veya ters agonizmi, MSN'lerde cAMP'yi düşürür ve D2 reseptörlerinin dopamin aracılı aktivasyonuna fonksiyonel bir alternatif sağlar.

5 Gs kuplajlı GPR6'nın antagonizm veya ters agonizmi, D2 reseptörlerinin dopamin aracılı aktivasyonuna fonksiyonel bir alternatif sağlar. Bu şekilde GPR6'nın aktivitesini modüle eden bileşikler, birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları tedavi etmeye yönelik faydalıdır. Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı dahil olmak üzere örneğin hareketli hastalıklarda tek başına veya diğer ajanlar ile kombinasyon halinde L-DOPA, dopaminerjik agonistler, MAO B inhibitörleri, DOPA dekarboksilaz inhibitörleri ve 10 C(O)MT inhibitörleri dahil olmak üzere Parkinson hastalığının tedavisine yönelik onaylanır. GPR6'nın modülasyonu ile tedavi edilebilen diğer hastalık göstergeleri, madde bağımlılığı ve yeme bozuklukları, bilişsel bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyonu içerir.

15 Diğer bir düzenlemede buluşun bir bileşiği, bir ilaç olarak kullanıma yönelik sağlanır. Buluş aynı zamanda burada açıklanan GPR6 ile ilişkili durumları tedavi etmek üzere bir tıbbi ilacın üretimine yönelik kullanım dahil olmak üzere buluşun bileşiğini sağlar. Mevcut buluşun bileşikleri, çeşitli öznelere (örneğin, insanlar, insan olmayan memeliler ve memeli olmayanlar) yönelik GPR6 modülatörleri olarak faydalıdır.

20

Burada kullanıldığı üzere "durum", "bozukluk" ve "hastalık" ifadeleri, herhangi bir sağlıklı veya anormal durum ile ilgilidir. "GPR6 ile ilişkili durumlar" ifadesi, GPR6 modülatörlerinin Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskineziler ve Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, bilişsel bozukluklar, şizofreni, bipolar 25 bozukluklar ve depresyon gibi, terapötik bir fayda sağladığı durumlar, bozukluklar ve hastalıkları içerir.

"Tedavi etmek", "tedavi" ve "tedavi etme" ifadeleri, burada açıklanan durumların iyileştirilmesini içerir. "Tedavi etmek", "tedavi" ve "tedavi etme" ifadeleri, burada 30 açıklanan durumların durumunun veya sürecinin yavaşlatılmasını, önlenmesini, duraklatılmasını, kontrol edilmesini veya durdurulmasını sağlayan bütün prosesleri içerir ancak durumun bütün semptomlarının tamamen ortadan kaldırılmasını veya iyileştirilmesini göstermesi gerekmez. "Tedavi etmek", "tedavi" ve "tedavi etme" ifadelerinin bu tür bozuklukların terapötik tedavisini içermesi amaçlanır. "Tedavi etmek",

“tedavi” ve “tedavi etme” ifadelerinin bu tür bozuklukların profilaktik tedavisini içermesi amaçlanır.

Burada kullanıldığı üzere “hasta” ve “özne” ifadeleri insanları ve insan olmayan hayvanları örneğin memelileri örneğin fareler, sıçanlar, gine domuzları, köpekler, kediler, tavşanlar, inekler, atlar, koyunlar, keçiler ve domuzları içerir. İfade aynı zamanda kuşları, balıkları, sürüngenleri, amfibiyenleri ve benzerini içerir. Belirli bir hastanın bir insan olduğu anlaşılır. Aynı zamanda belirli hastalar ve öznelere fareler, sıçanlar ve köpekler gibi insan olmayan memelilerdir.

10

Burada kullanıldığı üzere “etkili miktar” ifadesi, bahsedilen durumlardan muzdarip olan bir hastayı tek veya çok doz uygulanması üzerine tedavi eden buluşun bileşiğinin miktarına refere eder. Etkili bir miktar kolay bir şekilde teknikte uzman bir kişi olarak teşhis uzmanının katılmasıyla bilinen tekniklerin kullanımıyla ve analog koşullar altında elde edilen sonuçlar gözlemlenerek belirlenebilir. Etkili miktarın, dozun belirlenmesinde teşhis uzmanının katılmasıyla aşağıdakileri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan birçok faktör göz önünde bulundurulur: hastanın türü; bunun boyutu, yaşı ve genel sağlığı, mevcut olan spesifik durum, bozukluk veya hastalık; durumun, bozukluğun veya hastalığın dahil olma veya şiddetinin derecesi; bireysel hastaya tepki; uygulanan belirli bileşik; uygulama modu; uygulanan hazırlanışın biyolojik olarak bulunurluk özellikleri; seçilen doz rejimi; birlikte kullanılan ilaçların kullanımı ve diğer ilgili koşullar. Mevcut buluşun etkili bir miktarının, tedavi dozajının, 1 mg ile 200 mg aralığında olması beklenir. Spesifik miktarlar, teknikte uzman kişi tarafından belirlenebilir. Bu dozajların, yaklaşık 60 kg ile yaklaşık 70 kg bir kütleye sahip olan ortalama bir insan öznesine göre olmasına rağmen doktor, diğer hastalara yönelik uygun dozu belirleyebilecektir.

25

Parkinson hastalığının (PD) patolojik özelliği, siyah maddede nöronal hücre kaybıdır. Nigrostriyatal yolun dejenerasyonu, motor ve motor olmayan klinik manifestasyona neden olan dopominin striatal konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Parkinson hastalığı olan birçok hasta, dopamine yönelik bir ön ilaç olan levodopa ile tedavi edilir. Levodopa, indüklü diskinezi (LID), dürtü kontrolü bozuklukları (ICD), psikoz semptomları ve uyku bozuklukları dahil olmak üzere yaygın şiddetli yan etkilere sahiptir. LID ilerleyicidir (PD hastalarının %90’ı, 10 yıl içinde LID geliştirir). Geri dönüşümsüz adaptasyonlar, doğrudan yolda aşırı duyarlılığa neden olan düşük duyarsızlaştırma dahil olmak üzere LID’nin kemirgen modellerinde MSN’lerde D1 reseptörü sinyallemede

35

meydana gelir. D2 reseptörleri olmamak üzere D1'in genetik inaktivasyonu, farelerde LID'yi ortadan kaldırır. Ancak D1 reseptörü sinyallemesinin bloke edilmesi, L-DOPA'nın antiparkinson etkinliğini etkilemez.

- 5 Belirli bir düzenlemede mevcut buluş, Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde kullanıma yönelik buluşun bir bileşiğini sağlar.

- Buluşun bileşikleri, Parkinson hastalığı, levodopa indüklü diskineziler ve Huntington hastalığı, madde bağımlılığı, yeme bozuklukları, bilişsel bozukluklar, şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyonun tedavisinde kullanıma yönelik bir veya daha fazla diğer farmakolojik olarak aktif bileşikler veya terapiler ile kombine edilebilir ve bileşikler, eş zamanlı olarak, sırayla veya ayrı olarak uygulanabilir. Bu tür kombinasyonlar, daha az yan etkiler, istenmeyen hasta popülasyonlarını tedavi etmek üzere geliştirilmiş kabiliyet veya sinerjistik aktivite dahil olmak üzere önemli terapötik avantajlar sağlayabilir.
- 10 15 Özellikle buluşun bileşikleri, Parkinson hastalığının tedavi edilmesine yönelik levodopa ile uygulanabilir. Mevcut buluş, Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde kullanıma yönelik yukarıda açıklanan bir bileşiği sağlar, burada kullanım, levodopa ile kombinasyon halinde buluşun bir bileşiğinin etkili bir miktarının buna ihtiyacı olan bir hastaya uygulanmasını içerir. Buluş aynı zamanda Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde
- 20 kullanıma yönelik levodopa ile kombinasyon halinde buluşun bir bileşiğini sağlar.

GPR6 modülatörleri olarak bileşiklerin aktivitesi, *in vitro* ve *in vivo* yöntemler dahil olmak üzere birçok yöntem ile belirlenebilir.

25 Örnek A.1

In vitro analizde GPR6'nın cAMP aktivitesinin inhibisyonu

- Bu hücre bazlı analiz, bileşiklerin CHO-K1 hücrelerinde ifade edilen GPR6 reseptörünün yapıcı cAMP aktivitesini inhibe etme yeteneğini ölçer. CHO hücreleri, ifadesi bir tetrasiklin ile indüklenebilen bir eleman tarafından kontrol edilen GPR6 reseptörü ile stabil olarak ifade edilmiştir. Hücreler, F12K, %10 FBS, %1 Penn/Strep, 200ug/mL Higromisin içeren ortamda kültürlenmiştir. GPR6 reseptör ifadesi, büyüme ortamında 1µg/ml doksisisiklin (sigma D9891) ile 20 saat boyunca indüklenmiştir. Doksisisiklin
- 30 35 eklenmesinden sonra hücreler, yarım hacimli siyah berrak tabanlı plakalarda (Costar)

göz başına 250-500 hücre yoğunluğunda kaplanmıştır ve cAMP analizlerinden önce 20 saat boyunca bir inkübatöre (37°, %5 C(O)₂) yerleştirilmiştir.

Kültür ortamı, hücrelerden uzaklaştırılmıştır ve bunlar, 50 µL Ringer Tamponu (MgCl₂ 0.047 mg/mL, NaH₂PO₄ 0.18 mg/mL, Na₂HPO₄ 0.1 mg/mL, KCl 0.34 mg/mL, NaHC(O)₃ 1.26 mg/mL, D-glukoz 1.8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7.4) ile yıkanmıştır. DMSO içinde süspanse edilen bileşikler, %0.5 yağ asidi içermeyen BSA içeren Ringer Tamponunda seyreltilmiştir ve 37°'de ve %5 C(O)₂'de 45 dakika boyunca hücrelerin üzerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra hücreler, Perkin Elmer Lance HTRF UltracAMP analiz kitinden (TRF0264) Eu-cAMP izleyici solüsyonu ile oda sıcaklığında 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Akabinde Lance HTRF kitinden ULIGHTTM-anti-cAMP solüsyonu eklenmiştir ve bir BMG PolarStar Omega içinde HTRF tespiti öncesinde 1 saat boyunca oda sıcaklığında bir çalkalayıcı üzerinde inkübe edilmiştir.

IC₅₀ eğrileri, GraphPad Prizma 5.03 kullanılarak dört parametrelili lojistik denklem ile oluşturulmuştur. Bu analizde örnek bileşiklerin ölçülen IC₅₀ değeri (µM), aşağıdaki tabloda sağlanır.

Örnek A.2

20

In vitro analizde GPR6'nın cAMP aktivitesinin inhibisyonu

Bu hücre bazlı analiz, bileşiklerin CHO-K1 hücrelerinde ifade edilen GPR6 reseptörünün yapıcı cAMP aktivitesini inhibe etme yeteneğini ölçer. CHO hücreleri, ifadesi bir tetrasiklin ile indüklenabilen bir eleman tarafından kontrol edilen GPR6 reseptörü ile stabil olarak ifade edilmiştir. Hücreler, F12K, %10 FBS, %1 Penn/Strep, 200ug/mL Higromisin içeren ortamda kültürlenmiştir. GPR6 reseptör ifadesi, büyüme ortamında 2µg/ml doksisisiklin (sigma D9891) ile 20 saat boyunca indüklenmiştir. Doksisisiklin eklenmesinden sonra hücreler, 96 gözlü yarım hacimli siyah doku kültürü plakalarında (Costar) göz başına 450-750 hücre yoğunluğunda kaplanmıştır ve cAMP analizlerinden önce 20 saat boyunca bir inkübatöre (37°, %5 CO₂) yerleştirilmiştir.

Kültür ortamı, hücrelerden uzaklaştırılmıştır ve bunlar, 50 µL/ gözlü Ringer Tamponu (MgCl₂ 0.047 mg/mL, NaH₂PO₄ 0.18 mg/mL, Na₂HPO₄ 0.1 mg/mL, KCl 0.34 mg/mL, NaHCO₃ 1.26 mg/mL, D-glukoz 1.8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7.4) ile yıkanmıştır.

- DMSO içinde süspanse edilen bileşikler, %0.5 yağ asidi içermeyen BSA plus 300 μ M IBMX içeren Ringer Tamponunda seyreltilmiştir ve 37°'de ve %5 CO₂'de 45 dakika boyunca hücrelerin üzerinde inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra hücreler, Perkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP analiz kitinden (TRF0263) Eu-cAMP izleyici solüsyonu ile oda sıcaklığında 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Akabinde Lance HTRF kitinden ULightTM-anti-cAMP solüsyonu eklenmiştir ve bir Perkin Elmer Envision plaka okuyucuda HTRF tespiti öncesinde 1 saat boyunca oda sıcaklığında bir çalkalayıcı üzerinde inkübe edilmiştir.
- 10 IC₅₀ eğrileri, GraphPad Prizma 5.03 kullanılarak dört parametrelili lojistik denklem ile oluşturulmuştur. Bu analizde örnek bileşiklerin ölçülen IC₅₀ değeri (μ M), aşağıdaki Tablo 1'de sağlanır.

Tablo 1

Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀
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

Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀
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
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

Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	Örnek	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀
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	

Örnek B

Haloperidol İndüklü Katalepsi - in vivo kemirgen Parkinson hastalığı modeli

5

Parkinson hastalığının motor semptomları, akinezi, bradikinezi, rijidite, tremor ve postural anormallikleri içerir ve nigral dopaminirjik hücrelerin kaybı ve striatal dopamin seviyelerinde bir düşüş ile ilişkilendirilir. Haloperidolün kemirgenlere uygulanması, L-Dopa (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357-1391) ve Parkinson hastalığının tedavisine yönelik kliniksel olarak doğrulanan diğer ilaçların uygulanması ile tersine çevrilen geçici parkinsoniyan benzeri bir duruma neden olur. Haloperidol, dopamin D2'ye ve sırasıyla motor devresinin dolaylı ve doğrudan yollarını içeren orta boy dikensi nöronlarda daha az bir ölçüde D1 reseptörlerine karşı çıkar. Striatal dopamin iletişiminin ortaya çıkan bloğu, kas rijiditesi ve katalepsi semptomları olarak ortaya çıkan bazal gangliya devrelerinde anormal aşağı yönlü ateşlemeye neden olur. Katalepsinin Parkinson hastalığının klinik özelliğini yansıttığı kabul edilmiştir böylece hastalar, hareketleri başlatma konusunda başarısızlık yaşar.

10

15

175-200 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçanları (Charles River, Calco, İtalya) kullanılır. Alternatif olarak 25-35 g ağırlığında olan erkek C57B16 fareleri kullanılır. Kataleptik durum, dikey kılavuz testinde hayvanların test edilmesinden 90 dakika önce dopamin reseptörü antagonisti haloperidolün (0.3 mg/kg, sc) subkütanöz olarak uygulanması ile indüklenmiştir. Bu teste yönelik sıçanlar veya fareler, tezgah ile yaklaşık 70 derecelik bir açıda yerleştirilen 25 cm x43 cm pleksiglas kafesin tel ağ kaplaması üzerine yerleştirilmiştir. Özne, tutulan ve uzatılan ("kurbağa duruşu") dört bacak ile kılavuz üzerine yerleştirilmiştir. Bu tür doğal olmayan bir duruşun kullanılması, katalepsiye yönelik bu testin spesifikliğine yönelik esastır. Pençelerin yerleştirilmesinden bir pençenin (düşme latansı) birinci tam kaldırılmasına kadar olan zaman süreci, sıçanlara yönelik maksimum 120 saniye olarak ölçülmüştür. Farelere yönelik bir farenin ön pençeleri, bir Pleksiglas platformun üzerinde 2" yükseltile bir yatay metal çubuk üzerine yerleştirilmiştir ve süre, deneye yönelik 30 saniyeye kadar kaydedilmiştir. Hayvanın ön pençelere platforma döndüğünde veya 30 saniye sonra test sonlandırılmıştır. Test, üç kere tekrar edilmiştir ve üç deneyin ortalaması, katalepsinin yoğunluk endeksi olarak rapor edilmiştir.

Katalepsi, öznelere 0.3 mg/kg dozlanması, diğer bir ifadeyle GPR6 modülatör test bileşiği ile birlikte haloperidol dozundan 30 dakika, 120 dakika ve/veya 240 dakika sonra ölçülmüştür. Test bileşiği plazması ve beyin seviyeleri, herhangi biri 120 veya 240 dakika zaman noktasında olan deneyin sonunda toplanan doku numuneleri ile belirlenmiştir. Temsili sayıda buluşun bileşikler, haloperidol ile birlikte 0.1 ila 100 mg/kg i.p, sc veya po doz aralığında uygulanmıştır. A2a antagonisti KW6002 (istradefylline), pozitif kontrol olarak 0.6 mg/kg i.p.'de dozlanmıştır.

25

Bu analizde örnek bileşiklerin ölçülen evirtim %'si, aşağıdaki Tablo 2'de sağlanır.

Tablo 2

Örnek	Türler	Doz (mpk)	Yol	Evirtim %'si	
				30 dakika	120 dakika
47	Sıçan	30	i.p.	75.7*	82.1*
		10	i.p.	83.4*	76.5*
		1	i.p.	39.1	57.9*

Örnek	Türler	Doz	Yol	Evirtim %'si
		(mpk)		30 dakika 120 dakika
		0.1	i.p.	-5.7 27.3

*-Bonferroni'nin çoklu test düzeltmesi ile araç kontrolü, tek yönlü ANOVA'dan önemli derecede farklıdır.

Örnek C

6-Hidroksidopamin Lezyon Modeli - in vivo kemirgen Parkinson hastalığı modeli

5

Yetişkin dişi sıçanlar (10) birinci olarak test alanı zemini boyunca ışın kırılmalarını kaydeden otomatik aktivite izleme sistemi kullanılarak cerrahi öncesi motor aktivitesine yönelik değerlendirilmiştir. Işın kırılmaları, hayvanların alana yerleştirilmesi ve aktivite sayımları olarak kaydedilmesinden sonra birinci 3 saat üzerinde toplanmıştır.

10

Striyatuma dopaminirjik sinir terminallerine seçici olarak zarar vermek üzere 20 µg 6-hidroksidopamin, striyatuma iki taraflı olarak (diğer bir ifadeyle beynin her iki tarafı üzerinde) doğrudan enjekte edilmiştir. İyileşmenin 4 haftasından sonra sıçanlar, motor aktivitesine yönelik tekrar test edilmiştir ve aktivite sayımlarında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Araç ve Örnek 47'nin bileşiği (%0.5 metilselüloz), çapraz araştırma

15

tasarımında (5-10 günlük temizleme periyodu) 0.1, 1.0 veya 10 mg/kg'de oral olarak dozlanmıştır ve dozlamadan sonra aktivite sayımları, 3 saat boyunca ölçülmüştür.

Çalışma periyodunun sonunda her bir hayvan her bir tedaviyi bir kere aldığı anda veriler analiz edilmiştir. Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası gruba yönelik ve tedavi edilen ve araç kontrolüne yönelik aktivite sayımları (ortalamanın standart hatası) belirlenmiştir ve

20

aşağıda Tablo 3'te sağlanır:

Tablo 3

Tedavi Grubu	Ortalama	S.E.M
Cerrahi Öncesi	12171	1601
Araç	7253	768
0.1 mg/kg	11422*	1071
1.0 mg/kg	15334*	2013

Tedavi Grubu	Ortalama	S.E.M
10 mg/kg	19368*	1410

*-Bonferroni'nin çoklu test düzeltmesi ile araç kontrolü, tek yönlü ANOVA'dan önemli derecede farklıdır.