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

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

(11) **1-0026953**

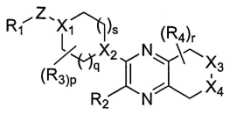
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/4985; A61P 25/16

(13) **B**

(21) 1-2016-02656
(22) 19/12/2014
(86) PCT/US2014/071543 19/12/2014
(87) WO2015/095728 25/06/2015
(30) 61/919,661 20/12/2013 US
(45) 25/01/2021 394
(43) 26/09/2016 342A
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) BROWN, Jason (US); HITCHCOCK, Stephen (US); HOPKINS, Maria (US); KIKUCHI, Shota (JP); MONENSCHEIN, Holger (DE); REICHARD, Holly (US); SCHLEICHER, Kristin (US); SUN, Hukai (CN); MACKLIN, Todd (CA).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROPYRIDOPYRAZIN LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ LIÊN HỢP PROTEIN G 6 (GPR6) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

là hữu ích để làm chất điều biến GPR6, dược phẩm chứa chúng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6, quy trình điều chế các hợp chất này và các chất trung gian của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, dược lý, và thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất là chất điều biến thụ thể liên hợp protein G 6 (dưới đây được gọi là GPR6). GPR6 là GPCR mà truyền tín hiệu qua lộ trình Gs. Các thụ thể GPR6 được biểu hiện ở mức cao trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system-CNS), đặc biệt là tế bào gai trung bình (medium spiny neurons-MSNs) của vùng vân, với mức biểu hiện tối thiểu ở các mô ngoại biên. Các đích thể vân chủ yếu của việc phân bố dây thần kinh sinh dopamin tập trung vào tế bào gai trung bình (MSNs) của lộ trình đầu ra của dự vỏ não trung gai (gián tiếp) và chất đen thể vân (trực tiếp). MSNs của lộ trình đầu ra trực tiếp biểu hiện các thụ thể dopamin D1 trong khi chúng trong lộ trình gián tiếp biểu hiện các thụ thể D2. GPR6 được làm giàu ở thụ thể D2 biểu hiện MSNs trong vùng vân tại đó hoạt tính của GPR6 là trái ngược về mặt chức năng với việc truyền tín hiệu của thụ thể D2. Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của Gs liên hợp với GPR6 làm giảm cAMP trong MSNs và tạo ra sự lựa chọn về chức năng khác với dopamin được hoạt hóa bằng các thụ thể D2. Do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần, kể cả bệnh Parkinson.

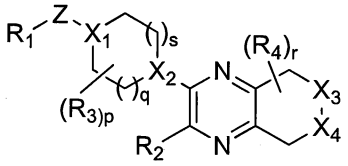
WO 01/62765 bộc lộ chất điều biến phân tử nhỏ của thụ thể liên hợp protein G 6, phương pháp điều chế hợp chất này, và phương pháp sử dụng hợp chất này.

WO 2007/122466 bộc lộ hợp chất pyridin[3,4-*b*]pyrazinon và muối dược dụng của nó. Dược phẩm tương ứng, phương pháp điều trị, phương pháp tổng hợp, và các hợp chất trung gian cũng được bộc lộ.

WO 2014/028479 bộc lộ dẫn xuất quinoxalin làm chất điều biến GPR6 và việc sử dụng hợp chất này để điều trị bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, bệnh Huntington, các chứng loạn vận động khác, chứng mất vận động, và rối loạn vận động liên quan đến rối loạn chức năng của thể vân, chứng tâm thần phân liệt và lạm dụng thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy, halo, hydroxy, và C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy;

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy; và

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl;

X_1 là N và X_2 là CH; hoặc

X_1 là CH và X_2 là N; hoặc

X_1 là N và X_2 là N;

khi X_1 là N, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -C(O)-, và $-S(O)_2-$;

khi X_1 là CH, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, và $-S(O)_2-$;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

s bằng 0, 1, hoặc 2;

R_2 là $-OR_5$ hoặc $-NR_6R_7$;

R_3, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và triflometyl;

p là 0, 1, hoặc 2;

R_4, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, hydroxy, và halo;

r là 0 hoặc 1;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

C_{3-8} xycloalkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy;

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; và

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

X_3 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_4 là NR_8; hoặc

X_3 là NR_8 và X_4 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$, và $-C(O)-OR_{13}$;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm:

hydro;

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl, C_{1-10} heteroaryl, và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

C_{3-8} xycloalkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy;

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; và

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

R_{11} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân bão hòa, có 4 đến 7 cạnh tùy ý có thêm 1 nguyên tử khác loại trên nhân được chọn từ nhóm gồm N, O, và S; trong đó nhân bão hoà có 4 đến 7 cạnh này tuỳ ý được thế trên nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon trên nhân bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

xyano;

halo;

hydroxy;

amino;

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

C_{1-9} amit;

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy; C_{1-9} amit; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{1-5} oxycacbonyl; xyano; C_{3-8} xycloalkyl; halo; hydroxy; và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

và C_{1-4} alkoxy; và

trong đó nhân bão hoà có 4 đến 7 cạnh này được thế trên nguyên tử nitơ trên nhân bổ sung bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: hydrogen, C_{3-8} xycloalkyl, và C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy; C_{1-9} amit; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{1-5} oxycacbonyl; xyano; C_{3-8} xycloalkyl; halo; hydroxy; và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl; và

R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, chứa: hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến GPR6 và là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần, ví dụ, rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm. Do đó, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó dùng để điều trị rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson, chứng loạn

vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để làm thuốc, bao gồm dùng để điều trị rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế chất điều biến GPR6 và các chất trung gian của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "C_{1-4} alkyl" đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{1-4} alkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-4} thioalkoxy, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, C_{1-5} cacbonyloxy, C_{1-8} sulfonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý, C_{3-8} xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý, C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý, và C_{6-10} aryl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là "C_{1-4} alkyl được thế tùy ý " đề cập đến C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl, C_{1-10} heteroaryl, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn nữa là "C_{1-4} alkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-6} alkyl" đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{1-6} alkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-4} thioalkoxy, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, C_{1-5} oxycacbonyl, C_{1-5} cacbonyloxy, C_{1-8} sulfonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý, halo, hydroxy, oxo , C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý, và C_{6-10} aryl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là "C_{1-6} alkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl, C_{1-10} heteroaryl, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn nữa là "C_{1-6} alkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-6} haloalkyl" đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Cụ thể hơn, thuật ngữ "C_{1-6} haloalkyl" dùng để chỉ flometyl và diflometyl.

Thuật ngữ "C_{1-8} sulfonyl" đề cập đến sulfonyl được liên kết với nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, hoặc phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-6} alkylen" đề cập đến alkylen, hóa trị hai, mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{1-6} haloalkylen" đề cập đến alkylen, hóa trị hai, mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Cụ thể hơn, thuật ngữ "C_{1-6} haloalkylen" dùng để chỉ flometylen và diflometylen.

Thuật ngữ "C_{1-4} alkoxy" đề cập đến C_{1-4} alkyl được gắn bởi nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý " đề cập đến C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý, halo, hydroxy, C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý, và C_{5-10} aryl được thế tùy ý. Mặc dù hiểu rằng trong trường hợp phần tử thế tùy ý là C_{1-4} alkoxy hoặc hydroxy thì phần tử thế thông thường không ở vị trí alpha so với điểm gắn alkoxy, thuật ngữ "C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý" bao gồm các gốc ổn định và cụ thể là, bao gồm triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Cụ thể hơn là "C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và phenyl được thế tùy ý. Cụ thể hơn nữa là "C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý" đề cập đến triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Thuật ngữ "C_{1-9} amit" đề cập đến nhóm $-C(O)NR_aR_b$ trong đó R_a được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, và R_b được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-3} alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-7} amido" đề cập đến -NHC(O)R_c nhóm trong đó R_c được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-5} carbamoyl" đề cập đến carbamat được liên kết với O hoặc N được thế bởi đầu tận C_{1-4} alkyl.

Thuật ngữ "C_{1-5} ureido" đề cập đến ure được thế tùy ý bởi C_{1-4} alkyl.

Thuật ngữ "C_{1-8} alkylamin" đề cập đến nhóm -NR_dR_e trong đó R_d là C_{1-4} alkyl và R_e được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl.

Thuật ngữ "C_{6-10} aryl" đề cập đến hydrocacbon chưa bão hòa, được ghép đôi, đơn vòng và đa vòng, có năm đến mười nguyên tử cacbon, và bao gồm phenyl, và naphtyl.

Cụ thể hơn là "C_{6-10} aryl" đề cập đến phenyl.

Thuật ngữ "C_{6-10} aryl được thế tùy ý" đề cập đến C_{6-10} aryl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-4} thioalkoxy, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, C_{1-5} oxycacbonyl, C_{1-5} cacbonyloxy, C_{1-8} sulfonyl, C_{1-5} carbamoyl, C_{1-6} sulfonylamido, aminosulfonyl, C_{1-10} aminosulfonyl, C_{1-5} ureido, xyano, halo, và hydroxyl.

Cụ thể hơn là "C_{6-10} aryl được thế tùy ý" đề cập đến C_{6-10} aryl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amin, triflometyl, và triflometoxy.

Cụ thể hơn nữa là "C_{6-10} aryl được thế tùy ý" đề cập đến phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy.

Thuật ngữ "C_{1-5} oxycacbonyl" đề cập đến nhóm oxycacbonyl (-CO_2H) và C_{1-4} alkyl este của nó.

Thuật ngữ "C_{1-5} cacbonyloxy" đề cập đến nhóm cacbonyloxy (-O_2CR_f), trong đó R_f được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, ví dụ, axetoxy.

Thuật ngữ "C_{3-8} xycloalkyl" đề cập đến vòng alkyl đơn vòng hoặc vòng kép, có ba đến tám nguyên tử cacbon, và bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và các chất tương tự. Thuật ngữ này được hiểu là bao gồm xyclopentyl và xyclohexyl được ngưng tụ benzo.

Thuật ngữ "C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5}

oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là "C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, halo, hydroxy, và C_{1-4} alkyl được thế tùy ý bởi C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy.

Thuật ngữ "C_{3-8} xycloalkoxy" đề cập đến C_{3-8} xycloalkyl được gắn bởi và oxy.

Các thuật ngữ "halogen" và "halo" đề cập đến nguyên tử clo, flo, bromo hoặc iodo.

Thuật ngữ "C_{3-6} heteroxyclyl" đề cập đến nhân đơn vòng hoặc vòng kép, có 4 đến 8 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần (nhưng không hoàn toàn) có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh và nhân này tùy ý bao gồm cacbonyl để tạo ra lactam hoặc lacton. Nên hiểu rằng trong trường hợp lưu huỳnh được bao gồm thì lưu huỳnh này có thể là một trong -S-, -SO-, và $-SO_2-$. Cũng nên hiểu rằng thuật ngữ này bao gồm các hệ vòng kép nối spiro. Ví dụ thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxetanyl, dioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuryl, hexahydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, dihydroimidazolyl, và các chất tương tự. Nên hiểu rằng C_{3-6} heteroxyclyl có thể được gắn ở dạng phần tử thế thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ trên nhân.

Cụ thể hơn là "C_{3-6} heteroxyclyl" được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, và tetrahydrofuryl.

Thuật ngữ "C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý, C_{3-8} xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, và phenyl được thế tùy ý; và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý, C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là "C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý" đề cập đến C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl.

Thuật ngữ "C_{1-10} heteroaryl" đề cập đến nhân hoặc hệ nhân, đơn vòng hoặc đa vòng chưa bão hòa hoàn toàn, có năm đến mười ba cạnh, có một đến mười nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, thông thường là một đến bốn, nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, azepinyl, diazepinyl, benzazepinyl, benzodiazepinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazinyl, benzopyrazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrolopyridyl, quinazolyl, thienopyridyl, imidazopyridyl, quinolyl, isoquinolyl benzothiazolyl, và các chất tương tự. Nên hiểu rằng C_{1-10} heteroaryl có thể được gắn ở dạng phần tử thế thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ trên nhân trong trường hợp hình thức gắn này là có thể, ví dụ đối với pyrrolyl, indolyl, imidazolyl, pyrazolyl, azepinyl, triazolyl, pyrazinyl, v.v.

Cụ thể hơn là "C_{1-10} heteroaryl" được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, và pyrimidyl.

Thuật ngữ "C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-9} amit, C_{1-7} amido, C_{1-5} carbamoyl, C_{1-6} sulfonylamido, aminosulfonyl, C_{1-10} aminosulfonyl,C_{1-5} ureido, C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, xyano, halo, hydroxyl, oxo, nitro, C_{1-5} cacbonyloxy, C_{1-5} oxycacbonyl, và C_{1-8} sulfonyl và được thế tùy ý bởi phần tử thế trên mỗi nitơ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{1-8} sulfonyl, C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là "C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bởi C_{1-4} alkyl.

Cụ thể hơn nữa là "C_{1-10} heteroaryl được thế tùy ý" đề cập đến C_{1-10} heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl,

pyrazolyl, diazolyl, pyridyl, pyrimidyl, và triazolyl, mỗi chất được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bởi metyl.

Thuật ngữ "oxo" đề cập đến nguyên tử oxy liên kết đôi với cacbon, nguyên tử oxy này được gắn vào đó để tạo ra cacbonyl của keton hoặc aldehyt. Ví dụ, gốc pryidon được coi là oxo được thế C_{1-10} heteroaryl.

Thuật ngữ "phenyl được thế tùy ý" đề cập đến nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl.

Cụ thể hơn là "phenyl được thế tùy ý" đề cập đến nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amin, C_{1-8} alkylamin, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, và triflometyl.

Thuật ngữ "C_{1-6} sulfonylamido" đề cập đến nhóm $-NHS(O)_2-R_g$ trong đó R_g được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" đề cập đến $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "C_{1-10} aminosulfonyl" đề cập đến nhóm $-S(O)_2NR_hR_i$ nhóm R_h được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl và R_i được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ "C_{1-4} thioalkoxy" đề cập đến C_{1-4} alkyl được gắn bởi nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "muối dược dụng" đề cập đến các muối của các axit và bazơ hữu cơ hoặc axit và bazơ vô cơ được dược dụng. Các muối này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các muối được mô tả trong tài liệu Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Một ví dụ là muối hydroclorit.

Thuật ngữ "được thế," kể cả khi được sử dụng trong cụm từ "được thế tùy ý" đề cập đến một hoặc nhiều gốc hydro của nhóm được thay thế bởi gốc không phải hydro ((các) phần tử thế). Nên hiểu rằng các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí được thế. Các sự kết hợp của các nhóm và các phần tử thế được đề xuất bởi sáng chế là chất ổn định hoặc khả thi về mặt hóa học.

Thuật ngữ "ổn định" đề cập đến các hợp chất gần như không biến đổi khi trải qua các điều kiện để cho phép điều chế chúng. Theo một ví dụ không giới hạn, hợp chất ổn định hoặc hợp chất khả thi về mặt hóa học là chất gần như không biến đổi khi

được giữ tại nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, khi không có hơi ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong khoảng một tuần.

Nên hiểu rằng, trong trường hợp các thuật ngữ được định nghĩa ở đây đề cập đến số lượng của nguyên tử cacbon, số lượng được đề cập để chỉ nhóm được đề cập và không bao gồm các nguyên tử cacbon bất kỳ có thể có mặt trong (các) phần tử thế tùy ý trên đó.

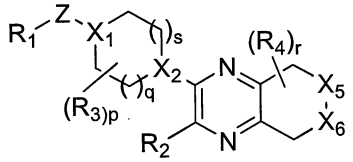
Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất đồng phân. Tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối hình, và chất đồng phân phi đối hình, theo tỷ lệ bất kỳ, được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị được dược dụng, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có cùng nguyên tử số, nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử trội. Các đồng vị thích hợp để có trong các hợp chất có công thức I bao gồm, các đồng vị phóng xạ.

Các thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế" và "hợp chất theo sáng chế" và các thuật ngữ tương tự bao gồm phương án theo công thức I và các phương án khác cụ thể hơn được bao hàm bởi công thức I được mô tả trong bản mô tả này và các hợp chất ví dụ được mô tả trong bản mô tả này và muối dược dụng của mỗi hợp chất trong các phương án này.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



II

trong đó

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy, halo, hydroxy, và C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy;

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy; và

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl;

X_1 là N và X_2 là CH; hoặc

X_1 là CH và X_2 là N; hoặc

X_1 là N và X_2 là N;

khi X_1 là N, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -C(O)-, và $-S(O)_2-$;

khi X_1 là CH, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, và $-S(O)_2-$;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

s bằng 0, 1, hoặc 2;

R_2 là $-OR_5$ hoặc $-NR_6R_7$;

R_3, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và triflometyl;

p là 0, 1, hoặc 2;

R_4, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, hydroxy, và halo;

r là 0 hoặc 1;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên

nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

C_{3-8} xycloalkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy;

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; và

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

X_5 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_6 được chọn từ nhóm bao gồm NH và N-CH_2-(phenyl được thế tùy ý); hoặc

X_5 được chọn từ nhóm bao gồm NH và N-CH_2-(phenyl được thế tùy ý) và X_6 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4;

hoặc muối dược dụng của nó.

(Ia) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X_1 là CH và X_2 là N.

(Ib) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X_1 là N và X_2 là N.

(Ic) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và phương án (Ia) và (Ib), trong đó X_3 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_4 là NR_8.

(Id) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và phương án (Ia) và (Ib), trong đó X_3 là NR_8 và X_4 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4.

(Ie) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), và (Id), trong đó R_1 là C_{6-10} aryl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amin, triflometyl, và triflometoxy.

(If) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), và (Id), trong đó Z là C_{1-6} alkylen.

(Ig) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), và (Id), trong đó Z là C_{1-6} haloalkylen.

(Ih) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ic), và (Id), trong đó Z là -O-.

(Ii) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), và (Id), trong đó Z là -C(O)-.

(Ij) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), và (Ii), trong đó R_2 là $-NR_6R_7$. Theo phương án khác trong số phương án (Ij), R_6 là hydro và R_7 là C_{1-6} alkyl. Theo phương án khác nữa trong số phương án (Ij), R_6 là hydro và R_7 là C_{3-8} xycloalkyl. Theo phương án khác nữa trong số phương án (Ij), R_6 là hydro và R_7 là C_{3-6} heteroxyclyl.

(Ik) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), và (Ij), trong đó s bằng 1.

(Il) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), và (Ik), trong đó q bằng 1.

(Im) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), và (Il), trong đó R_8 được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$, và $-C(O)-OR_{13}$.

(In) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và các phương án (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), và (Il), trong đó R_8 là $-C(O)-R_{10}$ và R_{10} là C_{1-6} alkyl.

(IIa) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II, trong đó X_1 là CH và X_2 là N.

(IIb) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II, trong đó X_1 là N và X_2 là N.

(IIc) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và phương án (IIa) và (IIb), trong đó X_3 là NR_8 và X_4 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4.

(IId) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), và (IIc), trong đó R_1 là C_{6-10} aryl được thế tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amin, triflometyl, và triflometoxy.

(IIe) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), và (IId), trong đó Z là C_{1-6} alkylen.

(IIf) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), và (IId), trong đó Z là C_{1-6} haloalkylen.

(IIg) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIc), và (IId), trong đó Z là -O-.

(IIh) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), và (IId), trong đó Z là -C(O)-.

(IIi) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), và (IIh), trong đó R_2 là $-NR_6R_7$. Theo phương án khác trong số phương án (IIj), R_6 là hydro và R_7 là C_{1-6} alkyl. Theo phương án khác nữa trong số phương án (IIj), R_6 là hydro và R_7 là C_{3-8} xycloalkyl. Theo phương án khác nữa trong số phương án (IIj), R_6 là hydro và R_7 là C_{3-6} heteroxyclyl.

(IIj) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), và (IIi), trong đó s bằng 1.

(IIk) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), và (IIj), trong đó q bằng 1.

(IIl) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), và (IIk), trong đó X_5 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_6 là NH.

(IIm) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), và (IIk), trong đó X_5 được chọn từ nhóm bao gồm NH và X_6 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4.

(IIn) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), và (IIk), trong đó X_5 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_6 là N-CH_2-(phenyl được thế tùy ý).

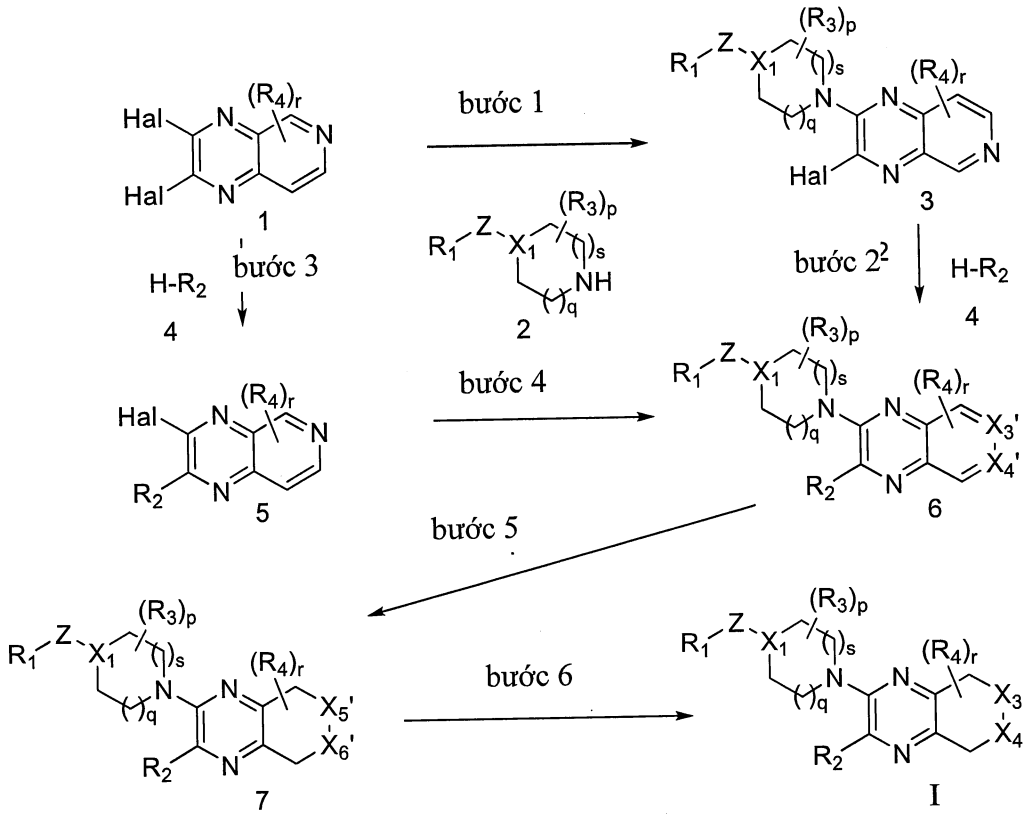
(IIo) Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II và các phương án (IIa), (IIb), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), và (IIl), trong đó X_5 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_6 là N-CH_2-(phenyl được thế tùy ý).

(ay) Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối dược dụng của một trong số các phương án nêu trên.

(az) Theo phương án khác, sáng chế đề xuất muối dược dụng của một trong số các hợp chất làm ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các quy trình khác nhau, một số quy trình được mô tả dưới đây. Tất cả các phần tử thế, trừ khi có quy định khác, là như được định nghĩa ở trên. Các sản phẩm của mỗi bước có thể được thu hồi bởi các phương pháp thông thường bao gồm chiết xuất, làm bay hơi, kết tủa, phương pháp sắc ký, lọc, nghiền, tinh thể hóa, và các phương pháp tương tự. Các quy trình có thể yêu cầu bảo vệ cho các nhóm nhất định, ví dụ hydroxy, amin, hoặc các nhóm carboxy để tối thiểu hóa các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn, sử dụng, và loại bỏ bảo vệ các nhóm là đã biết và được hiểu rõ như quy trình chuẩn, ví dụ, trong tài liệu T.W. Greene and P. G. M. Wuts trong Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). Trong các sơ đồ dưới đây, các nguyên liệu ban đầu là sẵn có trên thị trường hoặc có thể dễ dàng điều chế được bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Sơ đồ A



Sơ đồ A minh họa việc hình thành các hợp chất trong đó X_2 là N.

Trên Sơ đồ A, bước 1, hợp chất có công thức 1 phù hợp được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 3. Hợp chất có công thức 1 phù hợp là hợp chất trong đó Hal là halogen và R_4 và r là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng. Hợp chất có công thức 2 phù hợp là hợp chất trong

đó R_1, Z, R_3, p, s, và q là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng hoặc tạo ra R_1, Z, và R_3 là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng. Các hợp chất có công thức 2 là sẵn có trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, các hợp chất có công thức 2, trong đó Z là oxy có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu giữa piperidinol và rượu arylic.

Phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, n-butanol, dimetyl sulfoxit và các chất tương tự không cùng với hoặc cùng với bazơ, như diisopropyletylamin và trietylamin. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.

Cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức 1 còn có thể được xử lý bằng piperazin để tạo ra các hợp chất trong đó X_1 là N. Dẫn xuất piperazin có thể được cải biến tiếp bằng cách amin hóa, akyl hóa, aryl hóa, amit hóa, sulfonyl hóa khử và các phương pháp tương tự để tạo ra hợp chất có công thức 3. Tương tự, piperazin này có thể được bảo vệ và xử lý như nêu trên sau khi khử nhóm bảo vệ ở bước sau, nếu muốn.

Trên Sơ đồ A, bước 2, hợp chất có công thức 3 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 4 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 6, trong đó X_3' và X_4' tạo ra X_3 và X_4 là mong muốn trong sản phẩm cuối cùng có công thức I. Hợp chất có công thức 4 phù hợp là HOR_5 hoặc HNR_6R_7 trong đó R_5 hoặc R_6 và R_7 là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng.

Khi hợp chất có công thức 4 là amin, HNR_6R_7, phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, etanol, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự, không cùng với hoặc cùng với bazơ như natri hydroxit, diisopropyletylamin hoặc trietylamin. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 150°C.

Khi hợp chất có công thức 4 là rượu, HOR_5, phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự, với bazơ như natri hydrua, lithi hydrua, kali t-butoxit, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Theo cách khác, như được minh họa trên Sơ đồ A, bước 3, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây, hợp chất có công thức 1 phù hợp có thể được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 5. Như

được minh họa trên Sơ đồ A, bước 4, hợp chất có công thức 5 có thể được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 để tạo ra hợp chất có công thức 6.

Trên Sơ đồ A, bước 5, hợp chất có công thức 6 được khử một phần thành hợp chất có công thức 7 trong đó các biến số là như được xác định trên đây và X_5' được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, CHR_4 và NH và X_6' được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, CHR_4 và NH với điều kiện một trong số các gốc X_5' hoặc X_6' là NH và gốc còn lại là CH_2 hoặc CHR_4.

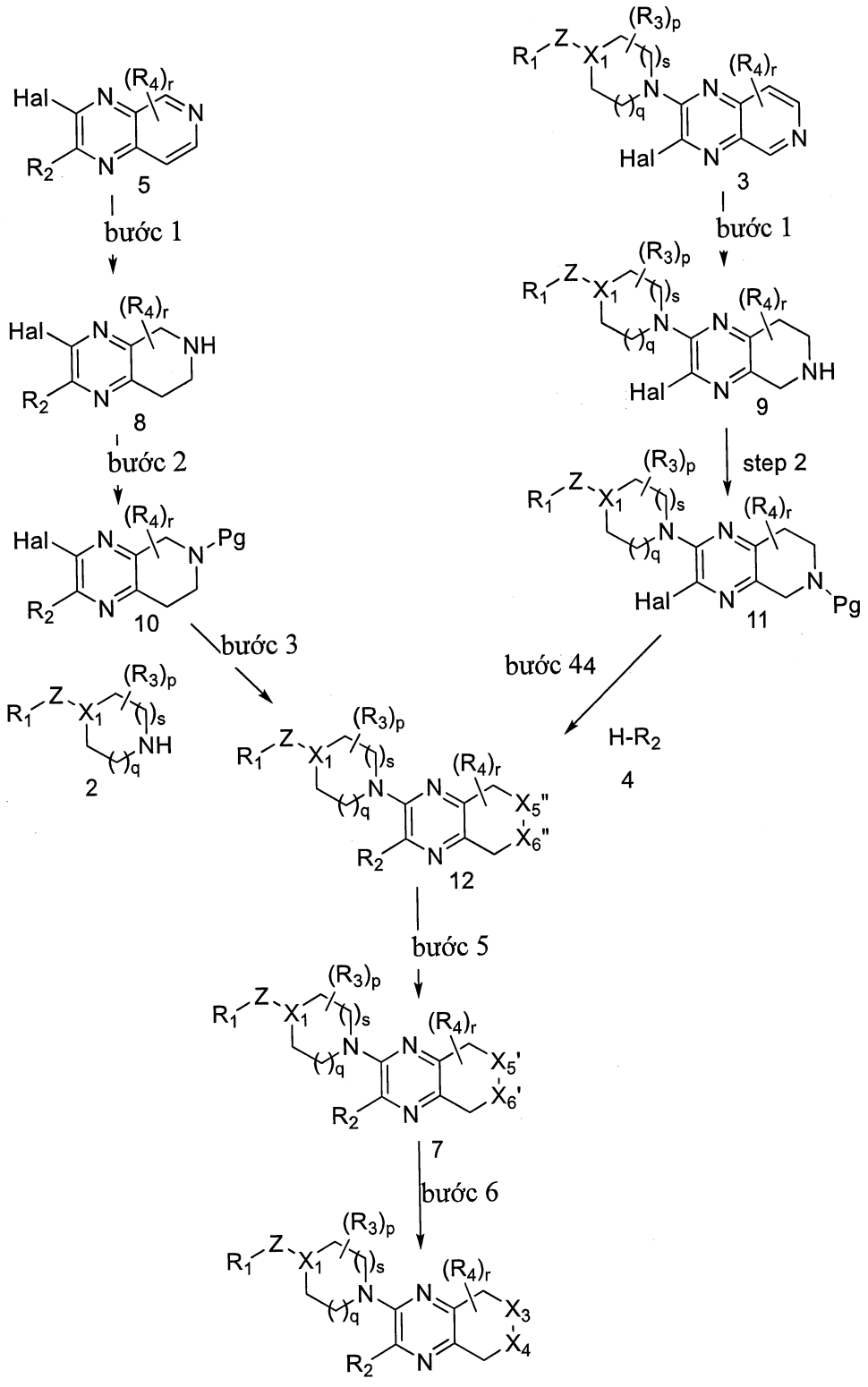
Việc khử một phần này là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, etanol, metanol, isopropanol, tetrahydrofuran, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được tiến hành bằng cách sử dụng hydro và chất xúc tác, như chất xúc tác platin hoặc paladi.

Trên Sơ đồ A, bước 6, hợp chất có công thức 7 được alkyl hóa, xycloalkyl hóa, sulfonat hóa, axyl hóa, hoặc chuyển hóa thành ure hoặc carbamat bằng cách sử dụng các chất phản ứng phù hợp mà tạo ra R_8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, -$S(O)_2$-R_9, -C(O)-R_{10}, -C(O)-N(R_{11})(R_{12}), hoặc -C(O)-OR_{13} là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng. Việc biến đổi này có thể được tiến hành một cách dễ dàng bằng cách amin hóa, akyl hóa, sulfonyl hóa khử, phản ứng tạo amit, phản ứng tạo ure, và điều kiện carbamyl hóa mà đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được rằng các bước trên Sơ đồ A có thể được biến đổi để tạo ra các hợp chất có công thức I. Cụ thể, trình tự của các bước yêu cầu để tạo ra các hợp chất có công thức I phụ thuộc vào hợp chất cụ thể được tổng hợp, hợp chất ban đầu, và tính không bền tương đối của các gốc được thế. Các biến đổi khác là có thể và có thể được các chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu được một cách dễ dàng.

Một ví dụ về việc biến đổi của Sơ đồ A được minh họa trên Sơ đồ B dưới đây.

Sơ đồ B



Sơ đồ B minh họa việc hình thành các hợp chất trong đó X_2 là N.

Trên Sơ đồ B, bước 1, hợp chất có công thức 5 hoặc 3 phù hợp, như được cung cấp trên đây, lần lượt được khử một phần thành hợp chất có công thức 8 hoặc 9. Việc khử một phần này là đã được mô tả trên đây trên Sơ đồ A, bước 5. Theo một phương

án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 8 trong đó Hal là halogen và R_2, R_4, và r là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 9 trong đó Hal là halogen và R_1, Z, R_3, R_4, p, r, q, và s là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I.

Trên Sơ đồ B, bước 2, hợp chất có công thức 8 hoặc 9 phù hợp là được bảo vệ để lần lượt tạo ra các hợp chất có công thức 10 hoặc 11, trong đó Pg là nhóm bảo vệ amin. Việc lựa chọn, sử dụng và loại bỏ nhóm bảo vệ là đã biết rõ và được dùng làm quy trình chuẩn, ví dụ T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 10 trong đó Pg là -CH_2-(phenyl được thế tùy ý) và R_2, R_4, và r là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 11, trong đó Pg là -CH_2-(phenyl được thế tùy ý) và R_1, Z, R_3, R_4, p, r, q, và s là như được mô tả đối với hợp chất có công thức I. Theo phương án khác trong số các phương án của hợp chất có công thức 10 và 11 là hợp chất trong đó Pg là benzyl.

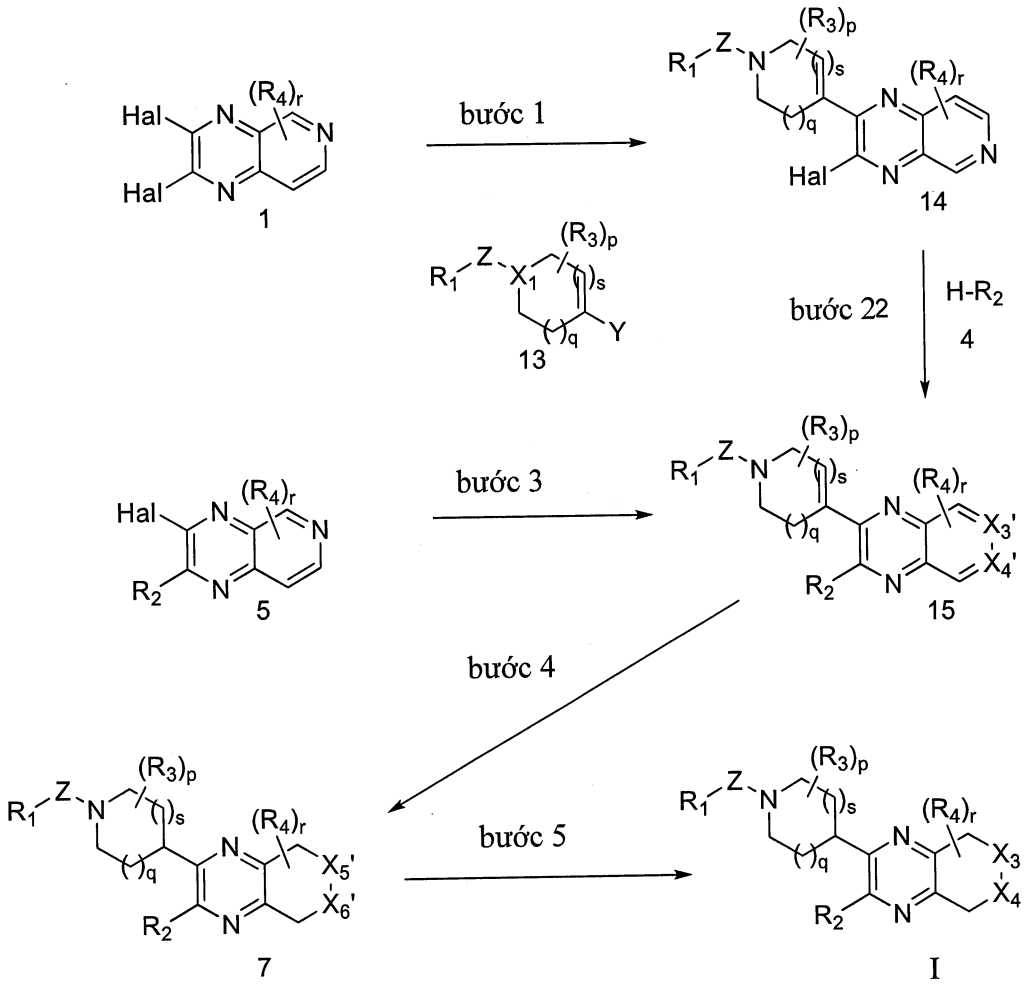
Trên Sơ đồ B, bước 3, hợp chất có công thức 10 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 phù hợp, như được mô tả trên đây, để tạo ra hợp chất có công thức 12, trong đó X_5" là nhóm bảo vệ amin và X_6" là CH_2 hoặc CHR_4. Phản ứng này được tiến hành như được mô tả trên Sơ đồ A, bước 1.

Trên Sơ đồ B, bước 4, hợp chất có công thức 11 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 4 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 12 trong đó X_5" là CH_2 hoặc CHR_4 và X_6" là nhóm bảo vệ amin. Hợp chất có công thức 4 phù hợp như được mô tả trên đây. Phản ứng này được tiến hành như được mô tả trên Sơ đồ A, bước 2.

Trên Sơ đồ B, bước 5, hợp chất có công thức 12 được khử nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức 7 như được mô tả trên đây.

Trên Sơ đồ B, bước 6, hợp chất có công thức 7 được alkyl hóa, xycloalkyl hóa, sulfonat hóa, axyl hóa, hoặc chuyển hóa thành ure hoặc carbamat bằng cách sử dụng các chất phản ứng phù hợp mà tạo ra R_8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, -$S(O)_2$-R_9, -C(O)-R_{10}, -C(O)-N(R_{11})(R_{12}), hoặc -C(O)-OR_{13} là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng như được mô tả trên Sơ đồ A, bước 6, trên đây.

Sơ đồ C



Sơ đồ C minh họa việc hình thành các hợp chất trong đó X_2 là CH.

Trên Sơ đồ C, bước 1, hợp chất có công thức 1 phù hợp, như được mô tả trên đây, được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 13 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 9. Hợp chất có công thức 13 phù hợp là hợp chất trong đó R_1, Z, R_3, p, s, và q là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng hoặc tạo ra R_1, Z, và R_3 là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng và Y axit boronic hoặc boronic este. Cũng cần phải hiểu rằng nhóm được minh họa là R_1-Z- có thể được thay thế bằng nhóm bảo vệ phù hợp, như metyl, benzyl, t-BOC, hoặc Cbz, tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ và thiết lập R_1-Z- là mong muốn trong sản phẩm cuối cùng có công thức I.

Các phản ứng này thường đã biết dưới dạng phản ứng Suzuki và là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Mặc dù phản ứng Suzuki được minh họa trên Sơ đồ C, cần phải hiểu rằng các phản ứng liên hợp tạo thành liên kết cacbon-cacbon khác có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức 13 có Y không phải là axit boronic hoặc este để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Trên Sơ đồ C, bước 2, hợp chất có công thức 14 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 4 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 15. Hợp chất có công thức 4 phù hợp và các điều kiện phản ứng thông thường là đã được mô tả trên đây trên Sơ đồ A, bước 2.

Theo cách khác, Sơ đồ C, bước 3, minh họa phản ứng Suzuki với hợp chất có công thức 13 phù hợp và hợp chất có công thức 5 phù hợp như được mô tả trên đây để tạo ra hợp chất có công thức 15.

Trên Sơ đồ C, bước 4, hợp chất có công thức 15 là được khử thành hợp chất có công thức 7 trong đó các biến số là như được xác định trên đây và X_5' được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, CHR_4 và NH và X_6' được chọn từ nhóm bao gồm CH_2, CHR_4 và NH với điều kiện một trong số các gốc X_5' hoặc X_6' là NH và gốc còn lại là CH_2 hoặc CHR_4. Các điều kiện là tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây đối với Sơ đồ A, bước 7.

Trên Sơ đồ C, bước 5, hợp chất có công thức 7 được alkyl hóa, xycloalkyl hóa, sulfonat hóa, axyl hóa, hoặc chuyển hóa thành ure hoặc carbamat bằng cách sử dụng các chất phản ứng phù hợp mà tạo ra R_8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, -$S(O)_2$-R_9, -C(O)-R_{10}, -C(O)-N(R_{11})(R_{12}), hoặc -C(O)-OR_{13} là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng. Việc biến đổi này có thể được tiến hành một cách dễ dàng bằng cách amin hóa khử, akyl hóa, sulfonyl hóa, phản ứng tạo amit, amit hóa, và điều kiện carbamyl hóa mà đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được rằng các bước trên Sơ đồ C có thể được biến đổi để tạo ra các hợp chất có công thức I. Cụ thể, trình tự của các bước yêu cầu để tạo ra các hợp chất có công thức I phụ thuộc vào hợp chất cụ thể được tổng hợp, hợp chất ban đầu, và tính không bền tương đối của các gốc được thế. Ví dụ, hợp chất có công thức 9 hoặc 5 có thể tham gia bước 4 và NH của X_3' hoặc X_4' có thể được bảo vệ, tiếp theo là được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 13 hoặc 4 để tạo ra hợp chất có công thức 7 là như được minh họa trên đây, có thể được xử lý thành hợp chất có công thức I. Theo cách khác, liên kết đôi của nhân mang R_1-Z- có thể được khử một cách riêng biệt với việc khử một phần của nhân chỉ mang X_3 và X_4. Các biến đổi khác là có thể và có thể được các chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu được một cách dễ dàng.

Cũng cần phải hiểu rằng một số hợp chất có công thức I có thể xử lý thành các hợp chất có công thức I khác, ở các bước bổ sung không được thể hiện trên hình vẽ. Các hợp chất có công thức I có thể được xử lý theo nhiều cách. Các phản ứng này bao

gồm thủy phân, oxy hoa, khử, akyl hóa, amit hóa, và các phản ứng tương tự. Tương tự, ở bước tùy ý, không được thể hiện trên hình vẽ trong các sơ đồ trên đây, các hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa thành muối dược dụng bởi các phương pháp là đã biết và được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ sau nhằm để minh họa và không làm giới hạn, và thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế.

Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (Proton nuclear magnetic resonance - NMR) đã thu được đối với nhiều hợp chất trong số các hợp chất trong các ví dụ sau. Các độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được cho ở đơn vị phần trên một triệu trường thấp từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường cho ký hiệu của các đỉnh chính, bao gồm s (đơn), d (đôi), t (ba), q (bốn), m (đa), và br (rộng). Các chữ viết tắt được sử dụng cho các dung môi thông thường: $CDCl_3$ (cloform-*d*), DMSO-*d6* (đoteridimetylsulfoxit), CD_3OD (metanol-*d4*)), và THF-*d8* (đoteritetrahydrofuran). Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng trừ khi có quy định khác, ví dụ, HOBT là 1-hydroxybenzotriazol, EDC là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit, thông thường được sử dụng làm muối hydroclorit của nó, DMSO là dimetylsulfoxit, v.v. Phổ khối, trừ khi có quy định khác, được ghi bằng cách sử dụng ion hóa tia điện tử (electrospray ionization - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được tiến hành trong bình phản ứng phù hợp và được khuấy theo cách thông thường. Khi được chỉ rõ, các sản phẩm của các quy trình điều chế và ví dụ nhất định được tinh chế bằng HPLC.

Phương pháp HPLC A: Bơm: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; phần mềm: LCSolution. Cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 100mm được sử dụng và rửa giải bằng gradien của ACN (chứa 0,035% TFA) và nước (chứa 0,005% TFA). ACN với gradien từ 10% đến 100% được sử dụng, trừ khi có quy định khác.

Phương pháp HPLC B: Bơm: Waters 2525 hoặc 2545; MS: ZQ; phần mềm: MassLynx. Cột Xbridge™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng và rửa giải bằng gradien ACN (chứa 0,035% TFA) và nước (chứa 0,005% TFA).

Sau khi tách bởi phương pháp sắc ký, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thu được bằng cách làm bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn (ví dụ, GeneVac™), thiết bị làm bay hơi kiểu quay, bình làm bay hơi, làm đông khô nhanh, v.v.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả có nghĩa thông thường của chúng, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, chữ viết tắt sau được sử dụng: ACN (axetonitril); aq (nước); Boc hoặc t-BOC (*tert*-butoxycacbonyl); Cbz (carbobenzyloxy); DCM (diclometan); DMSO (dimetyl sulfoxit); TFA (axit trifloaxetic); HOAc (axit axetic), MeOH (metanol), PE (xăng), EA hoặc EtOAc (etyl axetat) và các chất tương tự.

Quy trình điều chế 1: (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon

Dung dịch chứa 2-bromo-4-clo-1-flobenzen (175µL, 1,377mmol) trong THF (4,59ml) ở nhiệt độ –78°C được xử lý bằng *n*-BuLi (2,6M, 741µL, 1,928mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Bổ sung *tert*-butyl 4-(metoxy(metyl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (250mg, 0,918mmol) làm một lần vào hỗn hợp này. Bể làm mát được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng thu được được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Việc tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel tự động bằng cách sử dụng 10% EtOAc trong hexan tạo ra *tert*-butyl 4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (287,9mg, 92%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 364,20.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (287,9mg, 0,843mmol) trong dioxan (2,41ml) được xử lý bằng HCl (2,11ml, 8,43mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với hexan và lọc bằng cách hút để thu được (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon ở dạng muối HCl của nó (146mg, 62,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 242,20.

Quy trình điều chế 2: 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin

Bổ sung DEAD (18,3ml, 115mmol) ở nhiệt độ 0°C nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4-diflophenol (10g, 77mmol), PPh_3 (30,2g, 115mmol) và *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (30,9g, 154mmol) trong THF (400ml). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp thu được được được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc (3 x 400ml). Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Việc tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 80:1 PE:EtOAc, tạo ra *tert*-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu (20g, 83%).

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-carboxylat (20g, 63,8mmol) trong 4:1 HCl/EtOAc (250ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối HCl

của nó, dưới dạng chất rắn màu trắng (15,4g, 97%). ^{1}H 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).

Quy trình điều chế 3: 3-flo-4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril

Dung dịch chứa 3,4-diflobenzonitril (28g, 201mmol) và *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (40,5g, 201mmol) trong THF (500ml) được xử lý bằng natri hydrua (4g, 100mmol) và khuấy ở 25°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, chiết bằng EtOAc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra *tert*-butyl 4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (25g, 39%).

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (42g, 131mmol) được hòa tan trong 4:1 HCl/EtOAc (100ml) được khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (12g, 36%). ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 4: 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

Bổ sung $NaBH_4$ (0,372g, 9,84mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (1,28g, 3,93mmol) trong MeOH (15,7ml) ở 0°C. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, tôi bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl. Lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc, rửa bằng H_2O và làm khô trên $MgSO_4$. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tạo ra *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn hút ẩm màu trắng.

Bổ sung DAST (242µL, 1,833mmol)vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,611mmol) trong DCM (3,055ml) ở –78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 30 phút, tiếp theo, tôi bằng MeOH. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu.

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 337µL, 1,348mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat (148mg, 0,449mmol) triệt quang trong dioxan (1,50ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 45°C trong thời gian 16

giờ, tiếp theo, cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (109mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế 5: (*R*)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

tert-Butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu.

tert-Butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat được cho qua phương pháp tách SFC bất đối xứng để tạo ra (*R*)-*tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat.

(*R*)-*tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat (2,8g, 8,50mmol) được hòa tan trong EtOAc (20ml) và HCl (4M trong EtOAc, 21ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (2,1g, 93%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 229,9.

Quy trình điều chế 6: (S)- 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

tert-Butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat được cho qua phương pháp tách SFC bất đối xứng để tạo ra (R)-tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat.

Muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 5a, bằng cách sử dụng (*S*)-*tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 229,9.

Quy trình điều chế 7: 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm 2-flobenzenthiol (0,764ml, 7,15mmol), *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,816g, 6,5mmol), và K_2CO_3 (1,348g, 9,75mmol) trong ACN (16,25ml) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra *tert*-butyl 4-((2-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (1,98g, 98%), mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,98g, 6,36mmol) trong THF (54,5ml) và MeOH (18,2ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa Oxone® (9,77g, 15,9mmol) đã được làm lạnh trong nước (54,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 giờ, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo là, dung dịch nước bão hòa

NaCl, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 50% EtOAc với 0,1% trietylamin trong heptan tạo ra *tert*-butyl 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhợt (1,31g, 60%).

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,31g, 3,82mmol) trong dioxan (12,7ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (9,55ml, 38,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn màu trắng thu được được nghiền với hexan, lọc, gom, và làm đông khô nhanh qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này , ở dạng muối HCl của nó, dưới dạng chất rắn màu trắng (815,1mg, 76%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 243,95.

Quy trình điều chế 8: 4-((2-flo-4-metoxyphenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm 2,4-diflobenzenthiol (0,810ml, 7,15mmol), *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,816g, 6,5mmol), và K_2CO_3 (1,348g, 9,75mmol) trong ACN (16,25ml) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (2,141g) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (2,141g, 6,50mmol) trong THF/MeOH (3:1, 74ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa Oxone® (9,99g, 16,25mmol) đã được làm lạnh trong nước (56ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo, dung dịch nước bão hòa NaCl, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 40% EtOAc với 0,1% trietylamin trong heptan tạo ra *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,32g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 383,80.

Bổ sung natri metoxit (25,6µL, 0,138mmol, 5,4M trong MeOH) nhỏ giọt vào huyền phù chứa *tert*-butyl 4-((2,4-diflophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (50mg, 0,138mmol) trong MeOH (461µL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 20 phút tiếp theo, cô *trong chân không*. Tiến hành khử nhóm bảo

vệ Boc bằng cách bổ sung HCl (138µL, 0,553mmol, 4M trong dioxan) vào hỗn hợp phản ứng thô trong 300µL dioxan. Khuấy ở 50°C trong thời gian 24 giờ, tiếp theo là cô *trong chân không* tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (57mg) dưới dạng chất rắn màu trắng (10:1 hỗn hợp chất đồng phân vị trí). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 274,00.

Quy trình điều chế 9: 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,0g, 3,58mmol), K_2CO_3 (0,742g, 5,37mmol), và 3-flobenzenthiol (0,363ml, 4,30mmol) trong ACN (7,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 17 giờ, làm mát xuống 23°C và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Tách các lớp, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không* để tạo ra *tert*-butyl 4-((3-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,115g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 255,9.

Hỗn hợp gồm nhôm oxit bazơ (3,0g, 29,4mmol) trong nước (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, bổ sung ACN (12ml) vào, tiếp theo là dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((3-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,115g, 3,58mmol) trong $CHCl_3$ (8ml). Tiếp theo, bổ sung Oxone® (6,60g, 10,74mmol) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 23°C, lọc, rửa bằng $CHCl_3$, và dịch lọc được rửa bằng nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng $CHCl_3$, và làm khô *trong chân không*. Cặn thô được hòa tan trong toluen (5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 100% EtOAc với 0,1% trietylamin trong heptan trên cột silicagel 80g (Single Step™) để tạo ra *tert*-butyl 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,769g, 62,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 365,9.

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 5,50ml, 22,01mmol) ở nhiệt độ 23°C vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (756mg, 2,201mmol) trong dioxan (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 21 giờ để tạo ra huyền phù màu trắng. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng dioxan và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (582,6mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 243,9.

Quy trình điều chế 10: 4-((3-metoxyphenyl)sulfonyl)piperidin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 11, với ngoại trừ là clorofom bổ sung được sử dụng thay cho ACN ở bước thứ hai. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 255,9.

Quy trình điều chế 12: 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,42g, 5,08mmol), 4-flobenzenthiol (0,663ml, 6,10mmol) và K_2CO_3 (1,054g, 7,62mmol) trong ACN (12,71ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng cách hút và dung môi được loại bỏ để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,5g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((4-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,5g) trong nước (16,06ml) và MeOH (16,06ml) được xử lý bằng Oxone® (5,92g, 9,63mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 6 giờ. Dung dịch này được lọc bằng cách hút và dung môi được loại bỏ để tạo ra *tert*-butyl 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,6g, 4,66mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (32,7mg, 0,095mmol) trong dioxan (238µL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 190µL, 0,762mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (25mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 243,95.

Quy trình điều chế 13: 1-(2,4-diflobenzyl)piperazin

Hỗn hợp gồm piperazin (26,5g, 308mmol) trong THF (350ml) được đun nóng đến 70°C và 1-(clometyl)-2,4-diflobenzen (5g, 30,8mmol) được bổ sung vào. Huyền phù này được đun nóng ở 70°C qua đêm. Chất rắn (piperazin) được lọc ra, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6g, 92%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 213,04.

Quy trình điều chế 14: 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (2,496g, 12,03mmol) trong THF (33,4ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng 2-flo-4-metoxyphenol (1,181ml, 10,03mmol) và triphenylphosphin (3,16g, 12,03mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 0°C và bổ sung nhỏ giọt DEAD (40% trọng lượng trong toluen, 5,95ml, 15,04mmol) vào qua xiranh. Hỗn hợp phản ứng thu được

được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 5 giờ, tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra *tert*-butyl 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (2,78g, 85%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 348,2.

Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (2,78g, 8,54mmol) trong dioxan (21,36ml) được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 21,36ml, 85mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 5% đến 30% MeOH trong DCM tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (1,7g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 226,20.

Quy trình điều chế 15: 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin

Dung dịch chứa 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (492mg, 2,460mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (676mg, 2,71mmol) và DIPEA (1,29ml, 7,38mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 20% đến 60% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (736,2mg, 79%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 377,4.

Quy trình điều chế 16: 4-((1-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril

Bổ sung DIPEA (2,62ml, 15,00mmol) và 3-flo-4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril hydroclorua (1,283g, 5,00mmol) vào dung dịch chứa 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (1,00g, 5,00mmol) trong DCM (10,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl. Lớp hữu cơ chứa chất rắn màu vàng được gom và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước, và được làm đông khô nhanh qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,325g, 69%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,3.

Quy trình điều chế 17: (R)-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 15 bằng cách sử dụng (*R*)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua thay cho 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,4.

Quy trình điều chế 19: (*S*)-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 15 bằng cách sử dụng (*S*)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua thay cho 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,4.

Quy trình điều chế 21: 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin

Bổ sung trietylamin (16,72ml, 120mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (8g, 40,0mmol)và 1-(2,4-diflobenzyl)piperazin (8,49g, 40,0mmol) trong DCM (100ml). Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với 30ml DCM, rửa bằng nước muối hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien từ 50:1 đến 5:1 PE:EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12g, 80%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 376,0.

Quy trình điều chế 22: 3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hỗn hợp gồm 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (144mg, 0,550mmol), 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (100mg, 0,500mmol) và DIPEA (260µL, 1,500mmol) trong DCM (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp này được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước bão hòa NH_4Cl. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong EtOAc và lọc qua đệm silic oxit. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (200,7mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 389,2.

Quy trình điều chế 23: *tert*-butyl 4-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Kết hợp 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (2,0g, 10,00mmol), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (1,955g, 10,50mmol) và DCM (25ml) để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Tiếp theo, bổ sung DIPEA (5,22ml, 30,0mmol) vào bình phản ứng trong thời gian 1 phút ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ trong môi trường nitơ, làm ấm từ từ đến 23°C, và khuấy trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp

phản ứng này được cho phân bố giữa dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (20ml) và EtOAc (80ml) để tạo ra hai lớp. Tách các lớp, và pha nước được rửa bằng EtOAc (80ml). Gom dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước muối (10ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,35g, 96%) dưới dạng chất bán rắn màu da cam. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 24: *tert*-butyl 4-(3-(isopropylamino)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Bổ sung DIPEA (3,34ml, 19,15mmol) và propan-2-amin (2,468ml, 28,7mmol) ở nhiệt độ 23°C vào bình phản ứng đã được nạp tert-butyl 4-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (3,35g, 9,58mmol) và kali florua (0,723g, 12,45mmol) trong DMSO (25ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 22 giờ và pha loãng với nước (100ml) để tạo ra bùn dạng dầu màu da cam. Hỗn hợp này được làm mát xuống 0°C để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không*. Chất thô tạo ra được hòa tan trong EtOAc, được hấp phụ trên NH silicagel (11g), và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 100% EtOAc trong heptan cột NH 60µM cỡ 400 (Shoko Scientific Purif-Pack™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,105g, 59,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 25: (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutan-1-ol

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (0,75g, 1,996mmol), (1*s*,3*s*)-3-aminoxyclobutanol hydroclorua (0,740g, 5,99mmol), và kali florua (0,151g, 2,59mmol) trong DMSO (7,5ml) và bổ sung DIPEA (1,738ml, 9,98mmol) vào ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 ngày và pha loãng với nước (30ml) để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (690mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 26: (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutan-1-ol

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (0,75g, 1,991mmol), (1*s*,3*s*)-3-aminoxyclobutanol hydroclorua (0,738g, 5,97mmol), và kali florua (0,150g, 2,59mmol) trong DMSO (7,5ml) và bổ sung DIPEA (1,734ml, 9,95mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 ngày và pha loãng với nước (30ml) để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (784mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng cam. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 27: (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutan-1-ol

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (0,75g, 1,991mmol), (1*r*,3*r*)-3-aminoxyclobutanol hydroclorua (0,738g, 5,97mmol), và kali florua (0,150g, 2,59mmol) trong DMSO (7,5ml) và bổ sung DIPEA (1,734ml, 9,95mmol) vào ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 ngày và pha loãng với nước (30ml) để tạo ra huyền phù dạng gôm, màu nâu. Huyền phù này được làm mát trên đá, khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, lọc, rửa bằng nước, và chất rắn thu được được làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (802mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 28: *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung xyclobutanamin (15,10g, 212mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (10g, 26,5mmol) trong DMF (150ml). Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước/ACN (200ml, 7:3). Huyền phù này được lọc và rửa bằng ACN để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,5g, 78%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

Quy trình điều chế 29: *N*-(3,3-difloxyclobutyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (0,46g, 1,221mmol), 3,3-difloxyclobutanamin hydroclorua (0,526g, 3,66mmol), và kali florua (0,092g, 1,587mmol) trong DMSO (5ml) và bổ sung DIPEA (1,063ml, 6,10mmol) vào ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 ngày và pha loãng với nước (20ml) để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (516,4mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng cam. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 30: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Dung dịch chứa 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (2g, 5,31mmol), propan-2-amin (1,36ml, 15,92mmol) và DIPEA (1,85ml, 10,62mmol) trong dioxan (10,62ml) được đun nóng ở 95 °C qua đêm. Sau khi cô, cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,00.

Quy trình điều chế 31: 9 (*S*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung (*S*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (4,10g, 33,2mmol) và Et_3N (9,25ml, 66,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (2,5g, 6,64mmol) trong DMF (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 14 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc (80ml), rửa

bằng nước (30ml) và nước muối (2 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*, tiếp theo, cặn được tinh chế bằng cột phép sắc ký (xăng:EtOAc từ 10:1 đến 1:1) trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (2,0g). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428,1.

Quy trình điều chế 32: (*R*)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung (*R*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (4,16g, 33,7mmol) và Et_3N (24,40ml, 175mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (5,06g, 13,46mmol) trong DMSO (40ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 14 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng với EtOAc (80ml), rửa bằng nước (30ml) và nước muối (2 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*, tiếp theo, cặn được tinh chế bằng cột phép sắc ký (xăng:EtOAc từ 10:1 đến 1:1) trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (5,0g). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427,1.

Quy trình điều chế 33: (*S*)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung (*S*)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (2,96g, 23,95mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (3,0g, 7,98mmol) và Et_3N (10ml, 71,7mmol) trong DMF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ, tiếp theo, tách giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và nước, tiếp theo, làm khô và cô để tạo ra cặn thô, mà nó được tinh chế bằng cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (800mg) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427,1.

Quy trình điều chế 34: 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung DIPEA (2,169ml, 12,45mmol) và propan-2-amin (1,605ml, 18,68mmol) ở nhiệt độ 23°C vào bình phản ứng đã được nạp 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (2,34g, 6,23mmol) và kali florua (0,470g, 8,09mmol) trong DMSO (12ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 22 giờ và pha loãng với nước (48ml) để tạo ra bùn dạng dầu màu da cam. Sản phẩm thô được chiết bằng EtOAc (25ml) để tạo ra huyền phù. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng EtOAc, và dịch lọc được để cho tách thành hai lớp. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và

làm khô *trong chân không*. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải chứa EtOAc trong heptan trên cột NH 60µM, cỡ 400, gradien từ 20% đến 100% (Shoko Scientific Purif-Pack™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,489g, 60,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 35: *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (0,7226g, 1,923mmol), xyclobutanamin (0,493ml, 5,77mmol), và kali florua (0,145g, 2,500mmol) trong DMSO (7,2ml) và DIPEA (0,670ml, 3,85mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ và pha loãng với nước (30ml) để tạo ra huyền phù màu vàng cam. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,62g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68-1,77 (m, 2H), 2,12 (quind, 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 (sextet, 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.

Quy trình điều chế 36: 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hỗn hợp gồm 3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (93mg, 0,239mmol) và (bromometyl)benzen (29µL, 0,239mmol) trong ACN (1,2ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri triaxetoxybohydrua (152mg, 0,718mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, bổ sung nước muối (1ml) vào hỗn hợp này. Sau khi ngừng tạo bọt khí, tiếp theo, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (71,2mg, 49,9%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 483,3.

Quy trình điều chế 37: 3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (30,9mg, 24,8%) được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 36 bằng cách sử dụng iodometan. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 407,3.

Quy trình điều chế 39: 6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hỗn hợp gồm 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (247mg, 0,929mmol), 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (169mg, 0,845mmol) và DIPEA (441µL, 2,53mmol) trong DCM (1,69ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút, tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp này được cho phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước bão hòa NH_4Cl. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong EtOAc và lọc qua đệm silic oxit. Dịch lọc được cô để thu được 3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (338,4mg) dưới dạng bọt màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,2.

Hỗn hợp gồm 3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (338,4mg, 0,861mmol) benzyl bromua (103µL, 0,861mmol) trong ACN (4,31ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, natri triaxetoxybohydrua (548mg, 2,58mmol) được bổ sung vào. Sau 1 giờ, bổ sung nước muối (1ml) vào hỗn hợp này. Sau khi ngừng tạo bọt khí, tiếp theo, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (141,7mg, 27,4%) dưới dạng dầu màu da cam. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487,3.

Quy trình điều chế 40: 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Kết hợp 2,3-diclo-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin (1g, 4,67mmol), DIPEA (2,04ml, 11,68mmol), và 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (1,225g, 4,91mmol) trong DCM (9,34ml) được kết hợp trong bể nước đá, tiếp theo, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch NaOH 1M, chiết bằng EtOAc (2x), lọc qua $MgSO_4$, cô *trong chân không*, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin

ở dạng muối TFA (1,6g).

Kết hợp 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin (400mg, 1,024mmol) và benzyl bromua (122µL, 1,024mmol) trong ACN

(5,12ml) được đun nóng ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri triaxetoxybohydrua (651mg, 3,07mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được rót vào dung dịch NaOH 1M, chiết bằng EtOAc (2x), lọc qua $MgSO_4$, cô *trong chân không*, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (150mg).

Quy trình điều chế 41: 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Benzyl bromua được tinh chế bằng bằng cách cho đi qua nút nhôm oxit bazơ trước khi sử dụng. Dung dịch chứa 3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin (736,2mg, 1,954mmol) trong ACN (9,77ml) được chia thành hai phần bằng nhau. Mỗi dung dịch được xử lý bằng một nửa lượng benzyl bromua (232µL, 1,954mmol) và khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội đến nhiệt độ trong phòng, và mỗi dung dịch được xử lý bằng một nửa lượng natri triaxetoxybohydrua (1,242g, 5,86mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp theo, được tôi bằng dung dịch nước bão hòa NaCl. Hỗn hợp phản ứng này được kết hợp và cho phân bố giữa EtOAc với Et_2O được bổ sung vào để trợ giúp cho việc tách pha và dung dịch nước bão hòa NaCl. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 20% đến 60% tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (522,2mg, 56,8%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 471,4.

Quy trình điều chế 42: 4-((1-(6-benzyl-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril

Benzyl bromua được tinh chế bằng cách lọc qua nút nhôm oxit bazơ trước khi sử dụng. Dung dịch chứa 4-((1-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril (200mg, 0,521mmol) và benzyl bromua (0,062ml, 0,521mmol) trong ACN (2,60ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và natri triaxetoxybohydrua (331mg, 1,563mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này tôi bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (1ml). Sau khi ngừng tạo bọt khí, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 35% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này,

ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (117,9mg, 38,2%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 478,5.

Quy trình điều chế 43: (*R*)-6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 42 bằng cách sử dụng (*R*)-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin. Sản phẩm này được tinh chế hai lần bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 10% đến 60%. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487,4.

Quy trình điều chế 45: (*S*)-6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 42 bằng cách sử dụng (*S*)-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin. Sản phẩm này được tinh chế hai lần bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 10% đến 50%. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487,3.

Quy trình điều chế 47: 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Dung dịch chứa 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (261,1mg, 0,554mmol) và 2,2-difloetanamin (156µL, 2,22mmol) trong toluen (1,85ml) được xử lý bằng natri *tert*-butoxit (107mg, 1,11mmol), BINAP (69,0mg, 0,111mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (50,8mg, 0,055mmol). Khí nitơ (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cho tiếp xúc với không khí, và dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 35% đến 60% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (181,2mg, 51,9%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 516,4.

Quy trình điều chế 48: 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung benzyl bromua (2,184g, 12,77mmol) trong thời gian 1 phút ở 23°C vào huyền phù màu vàng cam chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (5,1g, 12,77mmol) trong ACN (63,8ml). Hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ để tạo ra dung dịch màu nâu đỏ, làm mát xuống 23°C, và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để tạo ra 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-6-ium bromua (7,30g) dưới dạng màu nâu đỏ chất rắn, mà nó được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh tinh chế thêm.

Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (16,05g, 76mmol) vào dung dịch chứa 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-6-ium bromua (7,2g, 12,62mmol) trong DCM (126ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Sau khi DCM được loại bỏ trong chân không, bổ sung EtOAc (200ml) vào để hòa tan lại cặn. Tiếp theo, bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150ml) và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), và làm khô bằng Na_2SO_4 khan qua đêm. Loại bỏ dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,43g) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 494,10.

Quy trình điều chế 50: 6-benzyl-*N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 47 bằng cách sử dụng xyclobutanamin thay cho 2,2-difloetanamin và Phương pháp HPLC A. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 506,00.

Quy trình điều chế 52: (*S*)-6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 47 bằng cách sử dụng (*S*)-1-metoxypropan-2-amin thay cho 2,2-difloetanamin và Phương pháp HPLC A. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 524,00.

Quy trình điều chế 54: (*R*)-6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 47 bằng cách sử dụng (*R*)-1-metoxypropan-2-amin hydroclorua thay cho 2,2-difloetanamin và Phương pháp HPLC A. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 524,00.

Quy trình điều chế 56: (*S*)-6-benzyl-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 47 bằng cách sử dụng (*S*)-butan-2-amin thay cho 2,2-difloetanamin và Phương pháp HPLC A. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508,00.

Quy trình điều chế 58: (*R*)-6-benzyl-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 47 bằng cách sử dụng (*R*)-butan-2-amin thay cho 2,2-difloetanamin và Phương pháp HPLC A. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508,00.

Quy trình điều chế 60: 4-((1-(6-benzyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril

Dung dịch chứa 4-((1-(6-benzyl-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril muối TFA (213,9mg, 0,361mmol) trong toluen (1,44ml) được xử lý bằng propan-2-amin (0,118ml, 1,445mmol), natri *tert*-butoxit (69,4mg, 0,723mmol), BINAP (22,5mg, 0,036mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (16,5mg, 0,018mmol). Khí nitơ được sục qua dung dịch này trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 40% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (105mg, 47,3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 501,5.

Quy trình điều chế 61: (*R*)-6-benzyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Dung dịch chứa (*R*)-6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (293mg, 0,602mmol) và propan-2-amin (197µL, 2,407mmol) trong toluen (2,01ml) được xử lý bằng natri *tert*-butoxit (116mg, 1,203mmol), BINAP (74,9mg, 0,120mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (55,1mg, 0,060mmol). Khí nitơ (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Bình phản ứng được mở và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 40% đến 65% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

này ở dạng muối TFA (183,1mg, 48,8%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 510,4.

Quy trình điều chế 62: (*S*)-6-benzyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Dung dịch chứa (*S*)-6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (500mg, 1,027mmol) và propan-2-amin (350µL, 4,11mmol) trong toluen (3,42ml) được xử lý bằng natri *tert*-butoxit (197mg, 2,054mmol), BINAP (102mg, 0,164mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0,082mmol). Khí nitơ (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và đun nóng ở 90°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cho tiếp xúc với không khí. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (266mg) dưới dạng dầu màu da cam. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 510,4.

Quy trình điều chế 63: 3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril

Bổ sung $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 33,9mg, 0,048mmol) vào dung dịch chứa 4-((1-(6-benzyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril muối TFA (98,8mg, 0,161mmol) trong THF (1,61ml). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút Celite™, rửa giải bằng MeOH. Dịch lọc được gom và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 25% đến 60% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (12,8mg), mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411,5.

Quy trình điều chế 64: *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (132,5mg, 0,210mmol) trong THF (2,1ml) được xử lý bằng $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 29,6mg, 0,042mmol). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng

này trong thời gian 5 phút. Kim thông khí được lấy đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và được lọc qua đệm Celite™, rửa giải bằng EtOAc và MeOH. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (114mg), mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 426,5.

Quy trình điều chế 65: *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này có nguyen liệu ban đầu của Quy trình điều chế 50 ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 64, ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 2 giờ. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 416,5.

Quy trình điều chế 67: (*R*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này có nguyen liệu ban đầu của Quy trình điều chế 61 ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 64, ngoại trừ là hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 2 giờ. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và rửa bằng dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa. Các pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bazơ tự do. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,5.

Quy trình điều chế 69: (*S*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này có nguyen liệu ban đầu của Quy trình điều chế 62 ở dạng muối TFA được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 64. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và rửa bằng dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa. Các pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bazơ tự do. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,5.

Quy trình điều chế 71: *N*-xyclobutyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm xyclobutanamin (49,9µL, 0,584mmol), muối TFA của 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (116,2mg, 0,195mmol), natri *tert*-butoxit (56,1mg, 0,584mmol), BINAP (18,2mg, 0,029mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (26,7mg, 0,029mmol) trong toluen (649µL) được đun nóng ở 90°C trong ống bịt kín trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế

trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để thu được 6-benzyl-*N*-xyclobutyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin ở dạng muối TFA của nó (103,4mg, 84%) dưới dạng bọt màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518,4

Hỗn hợp gồm muối TFA 6-benzyl-*N*-xyclobutyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (103,4mg, 0,164mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (10mg, 0,014mmol) trong THF (818µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu) trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite™, rửa bằng MeOH, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (89mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428,4.

Quy trình điều chế 72: 1-(3-(isopropylamino)-2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 4,85ml, 19,40mmol) ở nhiệt độ 23°C vào bình phản ứng đã được nạp *tert*-butyl 4-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (1,015g, 2,425mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 1 giờ, pha loãng với dioxan (20ml), lọc, rửa bằng dioxan, và làm khô *trong chân không* để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục này (0,861g, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 319,5.

Quy trình điều chế 73: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-amin

Kết hợp muối TFA của 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (280mg, 0,467mmol), isopropylamin (200µL, 2,337mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,8mg, 0,047mmol), BINAP (58,2mg, 0,093mmol), và natri *tert*-butoxit (112mg, 1,169mmol) trong toluen (2,34ml) và đun nóng ở 100°C trong thời gian 30 phút trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát, cô *trong chân không*, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin ở dạng muối TFA (175mg) dưới dạng dầu màu nâu.

Bình phản ứng đáy tròn dung tích 50ml chứa 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (175mg, 0,282mmol) và $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng,

39,5mg, 0,056mmol) trong THF (2,82ml) được làm sạch và cho vào môi trường hydro (bình cầu) trong thời gian 3 giờ. Lọc qua Celite™ (rửa bằng EtOAc) và cô *trong chân không* tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (150mg) dưới dạng dầu màu nâu.

Quy trình điều chế 74: *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này (98mg) được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 73 bằng cách sử dụng 2,2-difloetan-1-amin.

Quy trình điều chế 76: (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon

Hỗn hợp gồm (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon hydroclorua (153mg, 0,550mmol), 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (100mg, 0,500mmol) và DIPEA (261µL, 1,500mmol) trong DCM (1,67ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được cho phân bố giữa dung dịch nước NH_4Cl và EtOAc. Lớp hữu cơ được lọc qua đệm silic oxit, rửa bằng EtOAc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon (205,5mg) dưới dạng chất rắn màu da cam. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 405,2.

Hỗn hợp gồm (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon (205,5mg, 0,507mmol) và benzyl bromua (63,7µL, 0,532mmol) trong ACN (1,69ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri triaxetoxybohydrua (537mg, 2,54mmol) vào trong một lần. Sau 1 giờ, hỗn hợp này tôi bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, cô và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được (1-(6-benzyl-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon ở dạng muối TFA của nó (112,4mg, 36,1%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 499,2.

Hỗn hợp gồm propan-2-amin (31,5µL, 0,366mmol), muối TFA của (1-(6-benzyl-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon (112,4mg, 0,183mmol), natri *tert*-butoxit (35,2mg, 0,366mmol), BINAP (17,1mg, 0,027mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (8,4mg, 9,16µmol) trong toluen (611µL) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được (1-(6-benzyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon ở

dạng muối TFA của nó (41,7mg, 35,8%) dưới dạng màng màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 522,4.

Hỗn hợp gồm muối TFA của (1-(6-benzyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon (41,7mg, 0,066mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 5mg, 0,036mmol) trong THF (328µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu). Sau 3 giờ, hỗn hợp này được pha loãng với MeOH, lọc qua đệm Celite™, rửa bằng MeOH, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (36mg, 100%) dưới dạng màng màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 432,3.

Quy trình điều chế 77: 3-clo-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Bổ sung propan-2-amin (1,065ml, 12,50mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (2,5g, 12,50mmol) và DIPEA (6,53ml, 37,5mmol) trong DCM (25ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, làm ấm từ từ đến 23°C, và khuấy trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp thô này được cho phân bố giữa EtOAc (100ml) và dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (100ml). Tách các lớp và pha nước được rửa bằng EtOAc (4 x 100ml). Gom dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước muối (50ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không*. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải với gradien từ 50% đến 75% EtOAc trong heptan trên cột silicagel 80g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,828g, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng cam. ^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.

Quy trình điều chế 78: 3-clo-*N*-xyclopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (3,55g, 17,75mmol) trong dioxan (71,0ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng xyclopropanamin (1,63ml, 23,07mmol), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt DIPEA (6,51ml, 37,3mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Việc tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 25% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,15g, 80%) dưới dạng chất rắn màu da cam. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 221,1.

Quy trình điều chế 79: 3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (50mg, 0,250mmol) trong dioxan (250µL) được xử lý bằng 2,2-difloetanamin (21,0µL, 0,275mmol) và DIPEA (131µL, 0,750mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ, tiếp theo, được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 60% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (52mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Quy trình điều chế 80: 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 3-clo-*N*-xyclopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (301,8mg, 1,368mmol) và (bromometyl)benzen (170µL, 1,436mmol) trong ACN (4,5ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (1449mg, 6,8mmol) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, bổ sung nước muối vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, các lớp được tách và lớp hữu cơ được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (290,6mg, 49,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315,2.

Quy trình điều chế 81: 3-clo-*N*-xyclopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (22mg, 17,2%) được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 80 bằng cách sử dụng iodometan. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 239,2.

Quy trình điều chế 83: 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (240mg, 41,3%) được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế 80 bằng cách sử dụng 3-clo-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 317,3.

Quy trình điều chế 85: 6-benzyl-3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa 3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (200mg, 0,818mmol) và benzyl bromua (99µL, 0,818mmol) trong ACN (4,09ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ, tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng natri triaxetoxyhydroborat (520mg, 2,453mmol). Sau 1 giờ, dung dịch này được rót vào dung dịch NaOH 0,5M và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, cô, pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc

PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (150mg, 40,5%).

Quy trình điều chế 86: 6-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

N-(*tert*-butyl)-3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Kết hợp 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (1g, 5,00mmol) và DIPEA (1,75ml, 10,00mmol) trong DCM (10,00ml) và làm mát xuống 0°C và được bổ sung vào *tert*-butylamin (1,590ml, 15,00mmol) và khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước bão hòa NH_4Cl và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết hữu cơ, lọc qua $MgSO_4$, và cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan lại trong EtOAc, lọc qua nút silic oxit có đường kính 1 insơ (2,54cm), rửa bằng EtOAc, và cô tạo ra *N*-(*tert*-butyl)-3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (1,04g, 88%).

Dung dịch chứa *N*-(*tert*-butyl)-3-clopyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (200mg, 0,845mmol) và benzyl bromua (145mg, 0,845mmol) trong ACN (4,22ml) được đun nóng đến 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và natri triaxetoxybohydrua (537mg, 2,53mmol) được bổ sung vào. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NaOH 0,5M và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, cô, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (125mg, 33,3%).

Quy trình điều chế 87: 6-benzyl-3-(4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Huyền phù chứa 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (117,2mg, 0,370mmol) và 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin hydroclorua (124mg, 0,444mmol) trong toluen (1,85ml) được xử lý bằng natri *tert*-butoxit (107mg, 1,110mmol), BINAP (34,6mg, 0,055mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (16,9mg, 0,018mmol). Khí nitơ (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và đun nóng ở 90°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong DMF/MeOH, lọc qua thiết bị lọc kiểu xiranh 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (99,7mg, 42,3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 523,90.

Quy trình điều chế 88: 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (73,2mg, 0,280mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (100mg, 0,233mmol), natri *tert*-butoxit (67,2mg, 0,700mmol), BINAP (21,8mg, 0,035mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (10,7mg, 0,012mmol) trong toluen (1,2ml) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (114,2mg, 97%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 88: 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm xyclopropanamin (27,2mg, 0,477mmol), 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin muối TFA (71,2mg, 0,119mmol), natri *tert*-butoxit (22,9mg, 0,239mmol), BINAP (11,1mg, 0,018mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (5,5mg, 5,96µmol) trong toluen (400µL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (49,2mg, 66,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 90: *N*-xyclopropyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (5mg, 8,10µmol) và $Pd(OH)_2$ trên than, (20% trọng lượng, 1mg, 7,12µmol) trong THF (80µL) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất

nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4,6mg, 100%) dưới dạng màng màu vàng; ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 414,4.

Quy trình điều chế 91: *N*-xyclopropyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (46,8mg, 0,076mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 5mg, 0,036mmol) trong THF (760µL) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (39,6mg, 99%) dưới dạng dầu màu vàng. ^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.

Quy trình điều chế 92: 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (101mg, 0,381mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (100mg, 0,318mmol), natri *tert*-butoxit (92mg, 0,953mmol), BINAP (29,7mg, 0,048mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (14,5mg, 0,016mmol) trong toluen (1,6ml) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (135,9mg, 68,8%) dưới dạng dầu màu vàng. ^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.

Quy trình điều chế 93: 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm xyclopropanamin (65µL, 0,943mmol), muối TFA của 6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin (141,7mg, 0,236mmol), natri *tert*-butoxit (45,3mg, 0,472mmol), BINAP (22,0mg, 0,035mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (10,8mg, 0,012mmol) trong toluen (800µL) được

đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (98,1mg, 66,9%) as dầu màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 94: *N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (132,1mg, 0,213mmol) và $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 15mg, 0,021mmol) trong THF (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu). Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (91,1mg, 81%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 95: *N*-xyclopropyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (93,5mg, 0,150mmol) và $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 10mg, 0,014mmol) trong THF (750µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu). Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (67,7mg, 85%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 96: 6-benzyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (72,9mg, 0,279mmol), muối TFA của 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (100mg, 0,232mmol), natri *tert*-butoxit (66,9mg, 0,696mmol), BINAP (21,7mg, 0,035mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (10,6mg, 0,012mmol) trong toluen (1,16ml) được đun nóng ở 100°C trong ống bịt kín trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (122,1mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 97: 6-benzyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (74,0mg, 0,279mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-2-amin muối TFA (100mg, 0,232mmol), natri *tert*-butoxit (66,9mg, 0,696mmol), BINAP (21,7mg, 0,035mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (10,6mg, 0,012mmol) trong toluen (1,2ml) được đun nóng ở 100°C trong ống bịt kín trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (108,3mg, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 98: 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (122mg, 0,197mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 12mg, 0,017mmol) trong THF (2,0ml) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất

nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (83,2mg, 80%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 99: 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA 6-benzyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (108,3mg, 0,174mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than, (20% trọng lượng, 11mg, 0,016mmol) trong THF (1,7ml) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (67,5mg, 72,9%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 100: 6-benzyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm propan-2-amin (71µL, 0,827mmol), muối TFA của 6-benzyl-3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (123,4mg, 0,207mmol), natri *tert*-butoxit (39,7mg, 0,413mmol), BINAP (19,3mg, 0,031mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (9,5mg, 10,33µmol) trong toluen (690µL) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (54,7mg, 42,7%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 101: 6-benzyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm propan-2-amin (82µL, 0,954mmol), 6-benzyl-3-clo-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin TFA (143,3mg, 0,238mmol), natri *tert*-butoxit (45,8mg, 0,477mmol), BINAP (22,3mg, 0,036mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (10,9mg, 0,012mmol) trong toluen (800µL) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (63,8mg, 42,9%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 102: 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (51mg, 0,082mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 5mg, 7,12µmol) trong THF (820µL) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (41,2mg, 95%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H 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, 1 H), 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.

Quy trình điều chế 103: 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (60mg, 0,096mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than, (20% trọng lượng, 6mg, 8,54µmol) trong THF (960µL) được khuấy trong môi trường khí hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (47,6mg, 93%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 104: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Hỗn hợp gồm 6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-amin (6,43g, 13,03mmol) và 10% Pd/C (640mg) trong MeOH (86ml) trong môi trường H_2 trong bình cầu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,4g, 84%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H 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 (septet, 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.

Quy trình điều chế 105: 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin

Bổ sung NaOH, dung dịch 15% (2,201g, 8,26mmol) ở nhiệt độ 23°C vào dung dịch chứa 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon (0,367g, 0,826mmol) trong MeOH (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 16 giờ, làm mát xuống 23°C, và trung hòa bằng dung dịch HCl 1N (9,5ml) để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp thô này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, làm mát xuống 23°C, và được khuấy qua đêm. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (253mg, 76%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 106: 4-((1-(6-benzyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril

Hỗn hợp gồm 6-benzyl-3-clo-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin axetat (2,765g, 2,93mmol), 3-flo-4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril hydroclorua (0,904g, 3,52mmol), natri *tert*-butoxit (1,128g, 11,74mmol), BINAP (0,274g, 0,440mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (0,134g, 0,147mmol) trong toluen (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 22 giờ. Một lượng bổ sung BINAP (0,219g,

0,352mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,107g, 0,117mmol) được bổ sung vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 ngày nữa ở 100°C. Hỗn hợp này được làm mát xuống 23°C, lọc qua Celite™, rửa bằng toluen, và dịch lọc được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong DMSO (10ml), lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (581mg, hiệu suất 32,2%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H 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.

Quy trình điều chế 107: 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril

Hỗn hợp gồm 4-((1-(6-benzyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril 2,2,2-trifloaxetat (579mg, 0,942mmol) và $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng Pd (lượng chất khô) trên than, ướt, Degussa Type E101 NE/W, 198mg, 0,283mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong môi trường H_2 (1,899mg, 0,942mmol) ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng THF, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (494mg, 100%) dưới dạng dầu màu nâu. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411,4.

Quy trình điều chế 108: (5-clo-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)metanon

Hỗn hợp gồm muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon hydroclorua (69,7mg, 0,251mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (90mg, 0,209mmol), natri *tert*-butoxit (60,2mg, 0,627mmol), BINAP (19,5mg, 0,031mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (9,6mg, 10,4µmol) trong toluen (1,04ml) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được (1-(6-benzyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon ở dạng muối TFA của nó (48,9mg, 36,8%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 523,4.

Hỗn hợp gồm muối TFA của (1-(6-benzyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)(5-clo-2-flophenyl)metanon (48,9mg, 0,077mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 5mg, 0,036mmol) trong THF (384µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu). Sau 3 giờ, hỗn hợp này được pha loãng với MeOH, lọc qua đệm Celite™, rửa bằng MeOH, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (37,1mg, 88%) dưới dạng màng màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 432,3.

Quy trình điều chế 109: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm muối TFA của 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (62,6mg, 0,251mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (90mg, 0,209mmol), natri *tert*-butoxit (60,2mg, 0,627mmol), BINAP (19,5mg, 0,031mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (9,6mg, 10,4µmol) trong toluen (1,04ml) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được 6-benzyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA của nó (73,0mg, 57,5%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 494,4.

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (73,0mg, 0,120mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (20% trọng lượng, 7mg, 9,97µmol) trong THF (601µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (bình cầu). Sau 3 giờ, hỗn hợp này được pha loãng với MeOH, lọc qua đệm Celite™, rửa bằng MeOH, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (62,3mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,3.

Quy trình điều chế 110: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (150mg, 0,331mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (99mg, 0,398mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,2mg, 0,017mmol), BINAP (20,63mg, 0,033mmol), và natri *tert*-butoxit (96mg, 0,994mmol), trong toluen (1104µL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra

6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (152mg).

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (152mg, 0,241mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (33,9mg, 0,048mmol) trong THF (2,41ml) được làm sạch bằng hydro và cho vào môi trường hydro (bình cầu) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được lọc qua Celite™ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (115mg, 0,213mmol).

Quy trình điều chế 111: *N*-(tert-butyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa natri *tert*-butoxit (81mg, 0,843mmol), muối TFA của 6-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-clo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (125mg, 0,281mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,86mg, 0,014mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (84mg, 0,337mmol), và BINAP (17,50mg, 0,028mmol) trong toluen (937µL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 6-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (155mg).

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (155mg, 0,249mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (35,0mg, 0,050mmol) trong THF (2,49ml) được làm sạch và cho vào môi trường hydro (bình cầu) trong 2 giờ. Lọc qua Celite™ và cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (125mg).

Quy trình điều chế 112: *N*-xyclobutyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Hỗn hợp gồm 2,3-diclopyrido[3,4-*b*]pyrazin (100mg, 0,500mmol), xyclobutanamin (47,0µL, 0,550mmol) và DIPEA (260µL, 1,500mmol) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp này và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, lọc qua đệm silic oxit (EtOAc wash) và dịch lọc được cô để thu được 3-clo-N-xyclobutylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (116,1mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 235,2.

Hỗn hợp gồm 3-clo-*N*-xyclobutylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (116mg, 0,494mmol) và benzyl bromua (59,1µL, 0,494mmol) trong ACN (2,47ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được xử lý bằng natri triaxetoxybohydrua (314mg, 1,483mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA của nó (135,3mg, 61,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 329,3.

Hỗn hợp gồm 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (56,7mg, 0,217mmol), 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (80mg, 0,181mmol), natri *tert*-butoxit (52,1mg, 0,542mmol), BINAP (16,9mg, 0,027mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (24,8mg, 0,027mmol) trong toluen (602µL) được đun nóng ở 90°C trong ống bịt kín trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để thu được 6-benzyl-*N*-xyclobutyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA của nó (85,2mg, 74,7%) dưới dạng bọt màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518,4.

Hỗn hợp gồm muối TFA của 6-benzyl-*N*-xyclobutyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (85,2mg, 0,135mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (10mg, 0,071mmol) trong THF (674µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (bình cầu). Sau 4 giờ, hỗn hợp này được lọc, rửa bằng MeOH, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (73mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428,4.

Quy trình điều chế 113: *N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Bổ sung 2,3-diclo-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin (1,700g, 7,94mmol) vào dioxan (15,88ml), tiếp theo, xyclopropanamin (0,864ml, 12,71mmol) và DIPEA (2,24ml, 13,50mmol) được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phép sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 75% EtOAc trong hexan tạo ra 3-clo-*N*-xyclopropyl-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (1,3g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Kết hợp 3-clo-*N*-xyclopropyl-5-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (350mg, 1,491mmol) và benzyl bromua (177µL, 1,491mmol) trong ACN (5,97ml) được đun

nóng ở 80°C qua đêm, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và natri triaxetoxybohydrua (948mg, 4,47mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch NaOH 1M, chiết bằng etyl axetat (2x), cô *trong chân không*, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (424mg).

Kết hợp muối TFA của 6-benzyl-3-clo-*N*-xyclopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (106mg, 0,239mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (65,7mg, 0,263mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,9mg, 0,024mmol), natri *tert*-butoxit (57,5mg, 0,598mmol), và BINAP (29,8mg, 0,048mmol) trong toluen (798µL) được đun nóng ở 90°C qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra 6-benzyl-*N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (110mg).

Kết hợp muối TFA của 6-benzyl-N-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (110mg, 0,178mmol) và $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 12,5mg, 0,018mmol) trong THF (888µL) được làm sạch bằng hydro và được khuấy trong môi trường hydro (bình cầu) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng EtOAc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (78mg).

Quy trình điều chế 114: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (150mg, 0,241mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (16,9mg, 0,024mmol) trong THF (1,21ml) được làm sạch và cho vào môi trường hydro (bình cầu) qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp này được lọc qua Celite™ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (132mg).

Quy trình điều chế 115: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (160mg, 0,249mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (17,5mg, 0,025mmol) trong THF (1,24ml) được

làm sạch và cho vào môi trường hydro (bình cầu) qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua Celite™ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (136mg).

Quy trình điều chế 116: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin

Dung dịch chứa 2,3-diclo-7-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin (125mg, 0,584mmol), 2,2-difloetanamin (53,6µL, 0,701mmol), và DIPEA (306µL, 1,752mmol) trong DCM (1,17ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ, tiếp theo, rót vào dung dịch nước bão hòa NH_4Cl và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, lọc qua $MgSO_4$, và cô để tạo ra 3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)-7-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (143mg, 95%).

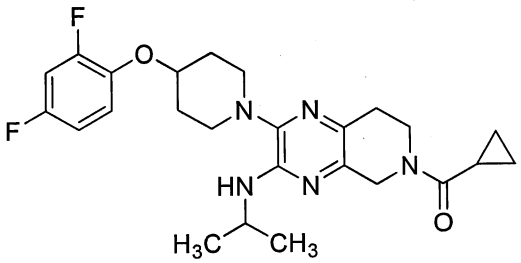
Dung dịch chứa 3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)-7-metylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (143mg, 0,553mmol) và benzyl bromua (65,8µL, 0,553mmol) trong ACN (2,76ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, xử lý bằng natri triaxetoxyhydroborat (352mg, 1,659mmol) và khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch NaOH 1M, chiết hai lần bằng EtOAc, và dịch chiết EtOAc được kết hợp và cô. Chất thô tạo ra được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (120mg, 46,5%).

Dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-3-clo-*N*-(2,2-difloetyl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (120mg, 0,257mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (77mg, 0,308mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,5mg, 0,026mmol), BINAP (32,0mg, 0,051mmol), và natri *tert*-butoxit (74,1mg, 0,771mmol), trong toluen (1,28ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (135mg, 82%).

Dung dịch chứa muối TFA 6-benzyl-*N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (135mg, 0,210mmol) và $Pd(OH)_2$ trên than (14,7mg, 0,021mmol) trong THF (1,05ml) được làm sạch và được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp

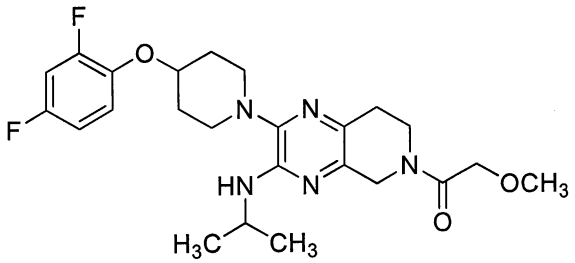
phản ứng này được lọc qua Celite™ và dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (107mg, 92%).

Ví dụ 1: xyclopropyl(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



Bổ sung trietylamin (14,5µL, 0,104mmol) và xyclopropancacbonyl clorua (6,4µL, 0,070mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (18,0mg, 0,035mmol) trong DCM (348µL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 50% đến 90% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng màng màu vàng (3,3mg, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

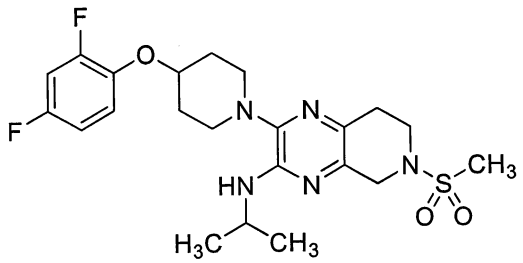
Ví dụ 2: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetan-1-on



Bổ sung trietylamin (31,5µL, 0,226mmol) và 2-metoxyaxetyl clorua (13,8µL, 0,151mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (39,0mg, 0,075mmol) trong DCM (754µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C

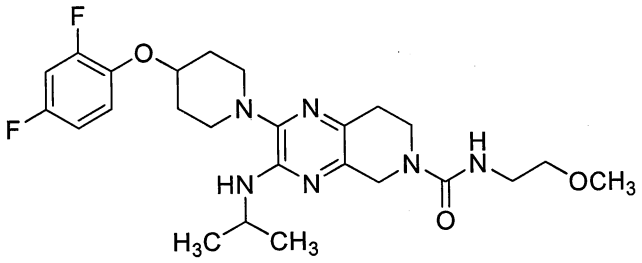
trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 55% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (14,0mg, 31,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 3: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



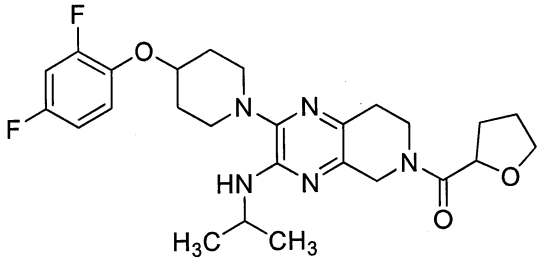
Dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (735,3mg, 1,421mmol) trong DCM (14,2ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trietylamin (0,594ml, 4,26mmol), tiếp theo là metansulfonyl clorua (0,221ml, 2,84mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc qua bộ lọc xyranh Millipore® 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A. Gom các phân đoạn tương ứng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được hấp thụ trong DCM và rửa bằng dung dịch nước bão hòa K_2CO_3 để tạo ra bazơ tự do. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên Na_2SO_4, và lọc. Làm bay hơi dịch lọc và làm đông khô nhanh tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (229,6mg, 33,6%). ^{1}H 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.

Ví dụ 4: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*-(2-metoxyetyl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung trietylamin (31,5µL, 0,226mmol) và 1-isoxyanato-2-metoxyetan (11,8µL, 0,113mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (39,0mg, 0,075mmol) trong DCM (754µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 45% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (24,5mg, 52,6%). ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 505,6.

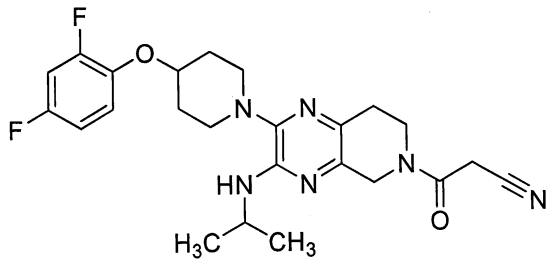
Ví dụ 5: (2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon



Bổ sung DIPEA (39,5µL, 0,226mmol), tiếp theo là HATU (43,0mg, 0,113mmol) vào dung dịch chứa axit tetrahydrofuran-2-carboxylic (10,9µL, 0,113mmol) trong DMA (0,35ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (39,0mg, 0,075mmol) trong DMA (0,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử

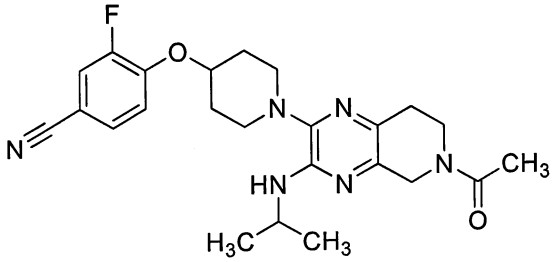
dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 55% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (16,0mg, 34,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,31 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 2,16 (m, 4H) 2,82 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 4,14 (m, 1H), 4,44-4,87 (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.

Ví dụ 6: 3-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-3-oxopropannitril



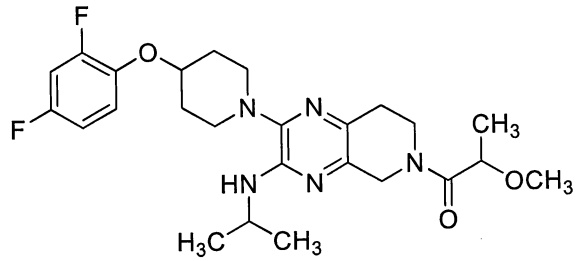
Bổ sung DIPEA (33,9µL, 0,194mmol), tiếp theo là HATU (36,9mg, 0,097mmol) vào dung dịch chứa axit 2-xyanoaxetic (8,3mg, 0,097mmol) trong DMA (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút, tiếp theo, được xử lý bằng dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (33,5mg, 0,065mmol) trong DMA (0,35ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 55% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (5,5mg, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 7: 4-((1-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril



Bổ sung pyridin (15,5µL, 0,192mmol), tiếp theo là axetic anhydrit (12,0µL, 0,128mmol) vào dung dịch chứa muối TFA 3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (33,5mg, 0,064mmol) trong DCM (639µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 40% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (7,1mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

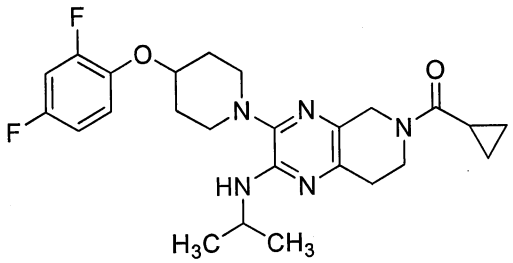
Ví dụ 8: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Bổ sung DIPEA (45,5µL, 0,261mmol) và HATU (42,9mg, 0,113mmol) vào dung dịch chứa axit 2-metoxypropanoic (10,8µL, 0,113mmol) trong DMA (0,4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch chứa muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (45,0mg, 0,087mmol) trong DMA (0,47ml) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x

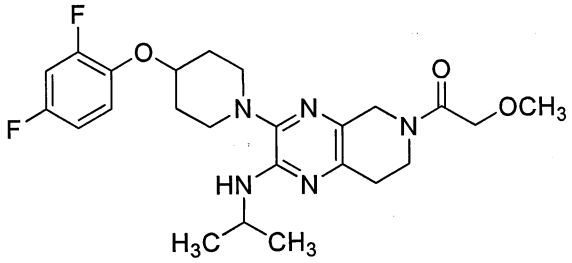
75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 50% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (11,2mg, 21,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,36 (m, 9H), 1,98 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (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 $[M+H]^+$ 490,5.

Ví dụ 9: xyclopropyl(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



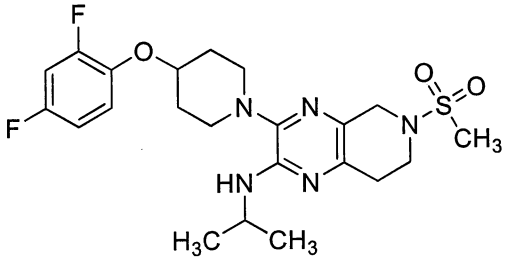
Bổ sung clorua của axit xyclopropancarboxylic (10,8µL, 0,119mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (34,2mg, 0,059mmol) và trietylamin (0,025ml, 0,178mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (17,7mg, 51,0%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 472,5.

Ví dụ 10: 1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetan-1-on



Bổ sung metoxyaxetyl clorua (10,8µL, 0,119mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (34,2mg, 0,059mmol) và trietylamin (0,025ml, 0,178mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (19,0mg, 54,4%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

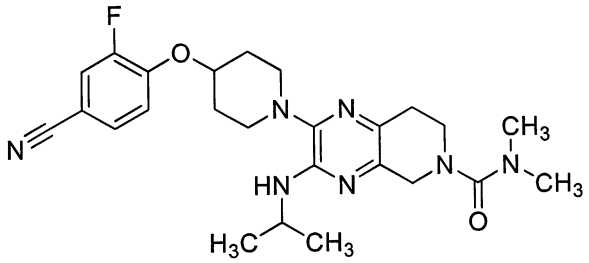
Ví dụ 11: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Bổ sung metansulfonyl clorua (6,9µL, 0,089mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (34,2mg, 0,059mmol) và trietylamin (0,025ml, 0,178mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x

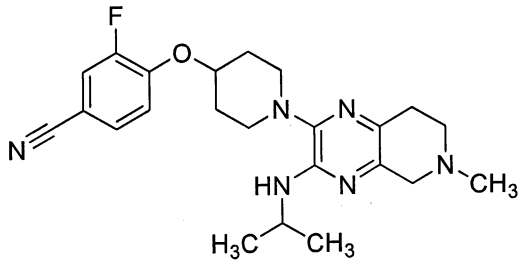
50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (14,7mg, 41,6%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 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.

Ví dụ 12: 2-(4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



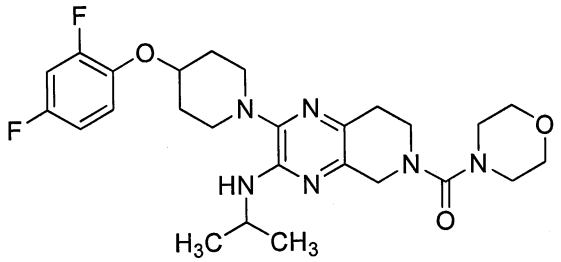
Dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (32,5mg, 0,062mmol) trong DCM (620µL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trietylamin (25,9µL, 0,186mmol) và dimetylcarbamic clorua (11,4µL, 0,124mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 40% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết khoảng 90%), ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (6,8mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-$d4$) 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.

Ví dụ 13: 3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril



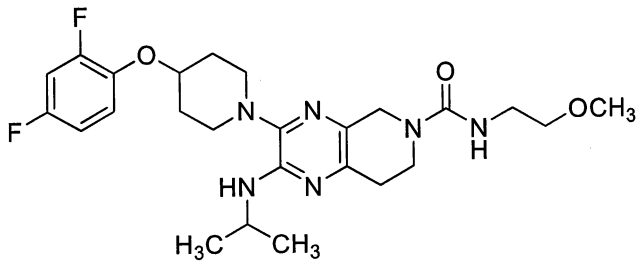
Dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (12,8mg, 0,024mmol) và formaldehyt (2,2mg, 0,027mmol) trong MeOH (244µL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng DIPEA (8,5µL, 0,049mmol) và natri triaxetoxyhydroborat (10,3mg, 0,049mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 55% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết khoảng 90%), ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. (6,0mg, 46%). ^{1}H 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.

Ví dụ 14: (2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(morpholino)metanon



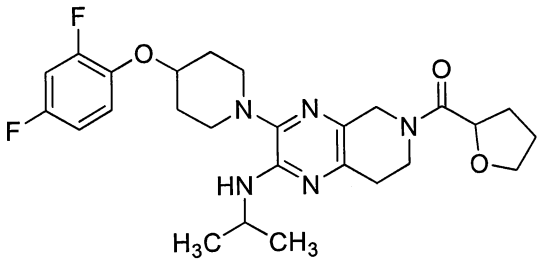
Bổ sung trietylamin (30,8µL, 0,221mmol), tiếp theo là morpholin-4-cacbonyl clorua (17,2µL, 0,147mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (38,1mg, 0,074mmol) trong DCM (736µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien 50% đến 75% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (11,9mg, 25,6%). ^{1}H 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.

Ví dụ 15: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N-(2-metoxyetyl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung 1-isoxyanato-2-metoxyetan (11,0µL, 0,105mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (42,8mg, 0,070mmol) và trietylamin (0,029ml, 0,211mmol) trong DCM (0,75ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (26,3mg, 60,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng hút ẩm. ^{1}H 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 (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.

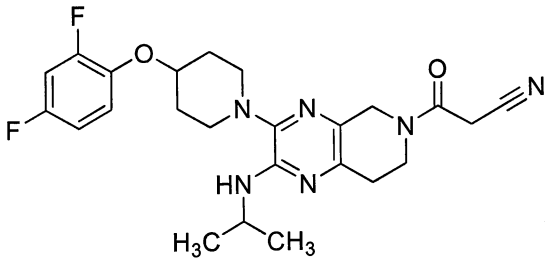
Ví dụ 16: (3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon



Bổ sung DIPEA (0,037ml, 0,211mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (42,8mg, 0,070mmol), axit 2-tetrahydrofuroic (10,1µL, 0,105mmol), HATU (40,0mg, 0,105mmol) trong DMA (0,75ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút, làm mát xuống 23°C, lọc,

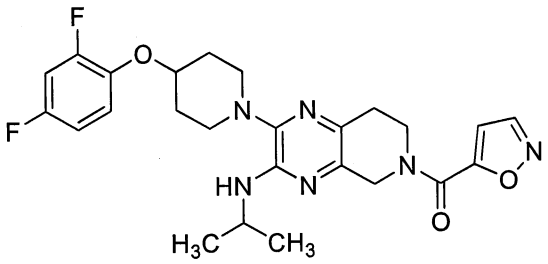
rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (20,8mg, 48,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng hút ẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 17: 3-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-3-oxopropannitril



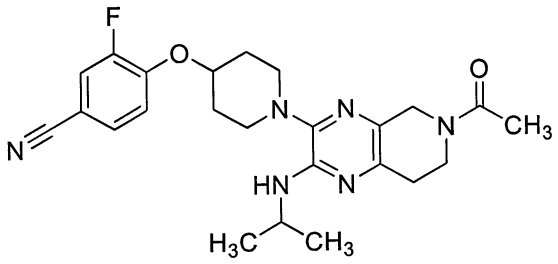
Bổ sung DIPEA (36,7µL, 0,211mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù chứa muối TFA 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (42,8mg, 0,070mmol), axit xyanoaxetic (9,0mg, 0,105mmol), HATU (40,0mg, 0,105mmol) trong DMA. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút, làm mát xuống 23°C, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (21,0mg, 51,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 18: (2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(isoxazol-5-yl)metanon



Dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (38,1mg, 0,074mmol) trong DCM (736µL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trietylamin (30,8µL, 0,221mmol), tiếp theo là isoxazol-5-cacbonyl clorua (14,2µL, 0,147mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 55% đến 90% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng nâu (18,6mg, 41,2%). ^{1}H 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.

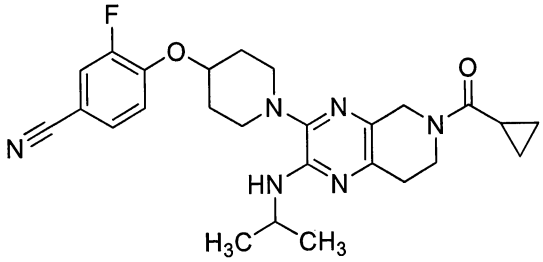
Ví dụ 19: 4-((1-(6-axetyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril



Bổ sung axetyl clorua (0,013ml, 0,188mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (98,6mg, 0,094mmol) và trietylamin (0,039ml, 0,283mmol) trong DCM (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,7mg, 16%) dưới dạng

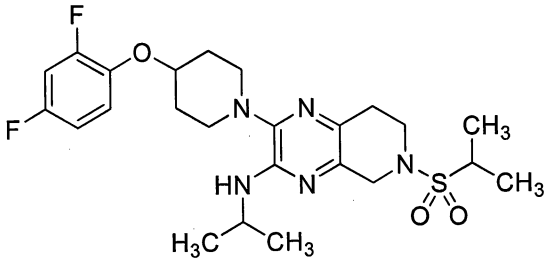
chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,08 (s, 1,3H), 2,09 (s, 1,7H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,61 (t, J = 5,6 Hz, 0,9H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, 1,1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 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 $[M+H]^+$ 453,5.

Ví dụ 20: 4-((1-(6-(xyclopropancacbonyl)-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril



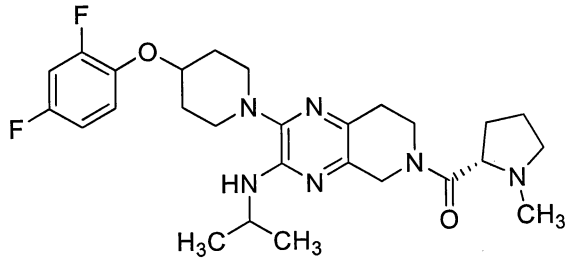
Bổ sung clorua của axit xyclopropancarboxylic (0,017ml, 0,188mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (98,6mg, 0,094mmol) và trietylamin (0,039ml, 0,283mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,1mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 479,5.

Ví dụ 21: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Dung dịch chứa muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (47mg, 0,091mmol) trong DCM (908µL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trietylamin (38,0µL, 0,272mmol), tiếp theo là propan-2-sulfonyl clorua (15,3µL, 0,136mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 45 phút, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters SunFire™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 60% đến 95% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng (16,4mg, 29,0%). ^{1}H 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 (septet, *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.

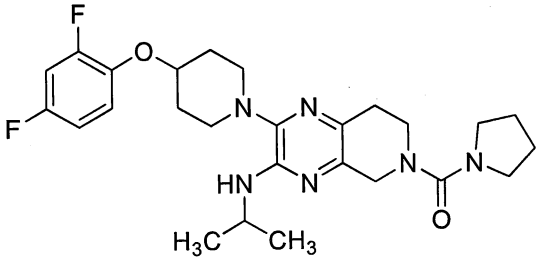
Ví dụ 22: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-6-(metyl-L-prolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin



Dung dịch chứa axit (*S*)-1-metylpyrolidin-2-carboxylic (16,8mg, 0,130mmol) trong DMA (0,4ml) được xử lý bằng HATU (49,6mg, 0,130mmol) và DIPEA (45,6µL, 0,261mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (45mg, 0,087mmol) trong DMA (0,47ml) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID

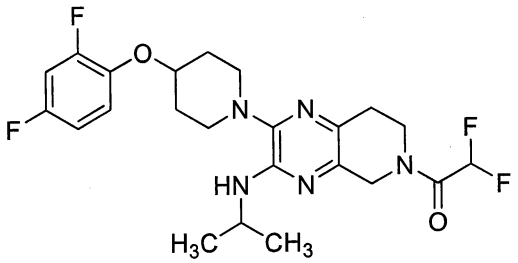
30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 25% đến 60% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu trắng (2,8mg, 5,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,26 (dd, *J* = 6,6, 4,5 Hz, 6H), 1,97 (m, 4H), 2,09 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 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.

Ví dụ 23: (2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon



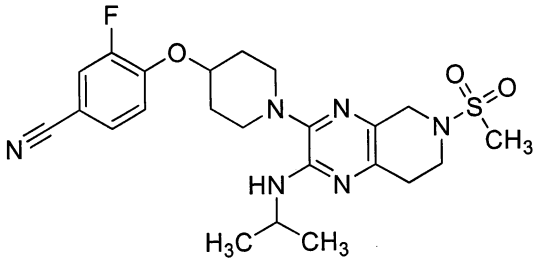
Dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (45mg, 0,087mmol) trong DCM (870µL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng trietylamin (36,4µL, 0,261mmol), tiếp theo là pyrolidin-1-cacbonyl clorua (19,2µL, 0,174mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 50% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (10,6mg, 19,8%). ^{1}H 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 (septet, *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.

Ví dụ 24: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetan-1-on



Dung dịch chứa axit 2,2-difloaxetic (8,2µL, 0,13mmol) trong DMA (0,4ml) được xử lý bằng HATU (49,6mg, 0,130mmol) và DIPEA (45,6µL, 0,261mmol). Bổ sung dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (45mg, 0,087mmol) trong DMA (0,47ml) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 50 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Phenomenex Gemini® C18, 5µm, ID 30 x 75mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 55% đến 90% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (10,0mg, 19,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 482,5.

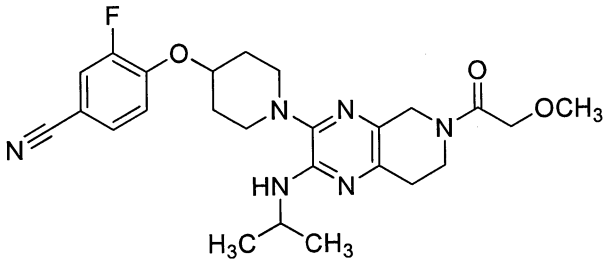
Ví dụ 25: 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung metansulfonyl clorua (10,9µL, 0,141mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (98,6mg, 0,094mmol) và trietylamin (0,039ml, 0,283mmol) trong DCM (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect®

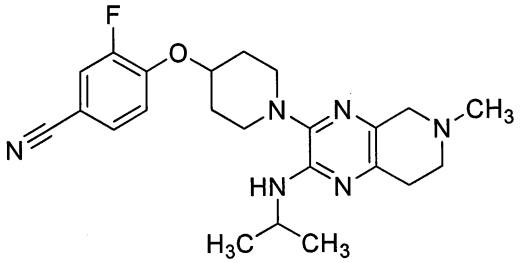
CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3,5mg, 6,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,9 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.

Ví dụ 26: 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-(2-metoxyaxetyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril



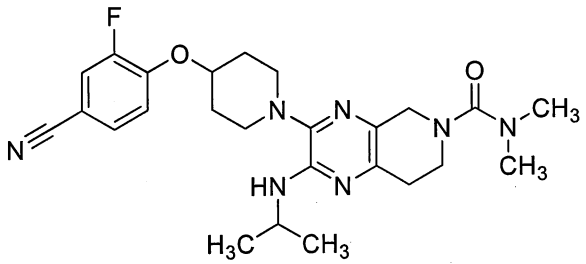
Bổ sung metoxyaxetyl clorua (0,017ml, 0,188mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril 2,2,2-trifloaxetat (98,6mg, 0,094mmol) và trietylamin (0,039ml, 0,283mmol) trong DCM (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (2,9mg, 5,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 27: 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung DIPEA (0,014ml, 0,079mmol) và natri triaxetoxybohydrua (16,7mg, 0,079mmol) ở nhiệt độ 23°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (20,7mg, 0,039mmol) và formaldehyt (3,2µL, 0,043mmol) trong MeOH (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 2 giờ và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 40% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5,3mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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), 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.

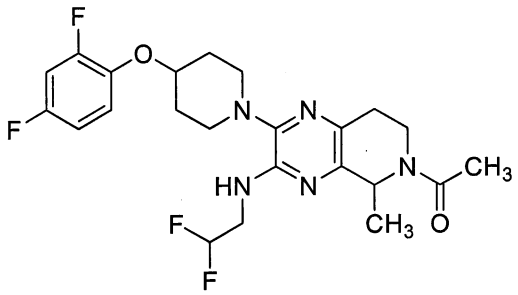
Ví dụ 28: 3-(4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamoyl clorua (7,3µL, 0,079mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA của 3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril (20,7mg, 0,039mmol) và trietylamin (0,017ml, 0,118mmol) trong DCM (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và tiếp theo, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được pha loãng với DMSO, lọc, rửa bằng DMSO,

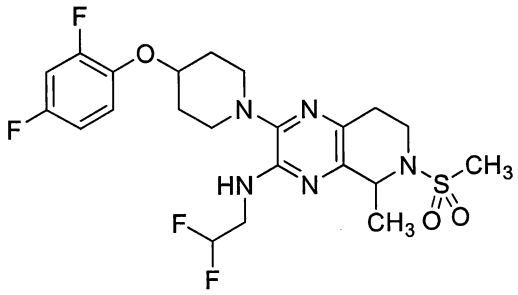
và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, với ngoại trừ là cột Waters XSelect® CSH C18, 5µm, ID 4,6 x 50mm được sử dụng, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,6mg, 49,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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.

Ví dụ 29: 1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



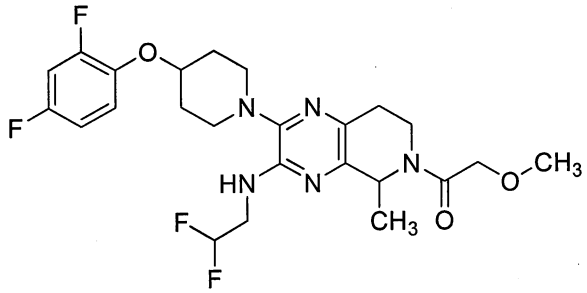
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,027mmol), DIPEA (14,20µL, 0,081mmol), và axetic anhydrit (3,8µL, 0,041mmol) trong DCM (271µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,9mg) dưới dạng màng màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 (sxtd, 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.

Ví dụ 30: *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,027mmol), DIPEA (14,2µL, 0,081mmol), và metansulfonyl clorua (3,2µL, 0,041mmol) trong DCM (271µL) được khuấy qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6,4mg) dưới dạng màng màu trắng. ^{1}H 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.

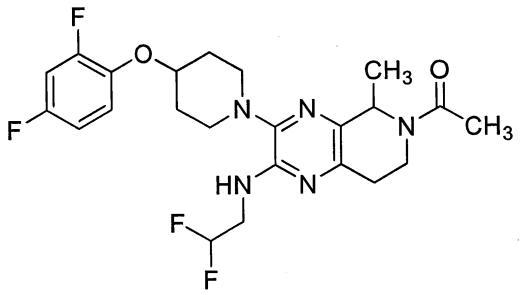
Ví dụ 31: 1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon



Dung dịch chứa axit 2-metoxyaxetic (2,4mg, 0,027mmol), HATU (10,3mg, 0,027mmol), và DIPEA (14,2µL, 0,081mmol) trong DMF (271µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, bổ sung muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,027mmol) trong DCM (271µL) vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (7,4mg) dưới dạng màng màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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,

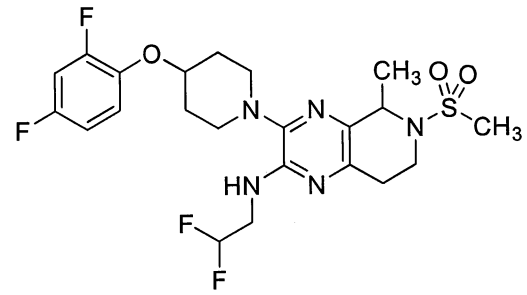
0,3H), 3,36-3,51 (m, 5,6H), 3,70-3,88 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 13,9, 5,6 Hz, 0,7H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,46 (dt, *J* = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 13,4, 5,6 Hz, 0,3H), 4,79-4,84 (m, 0,3H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Hz, 0,7H), 5,91-6,21 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,99 (ddd, *J* = 11,3, 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (td, *J* = 9,2, 5,6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 512,85.

Ví dụ 32: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 29 bằng cách sử dụng *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

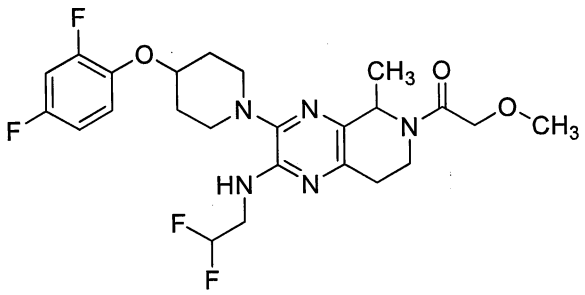
Ví dụ 33: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng theo cách tương tự với Ví dụ 30 bằng cách sử dụng *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H 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),

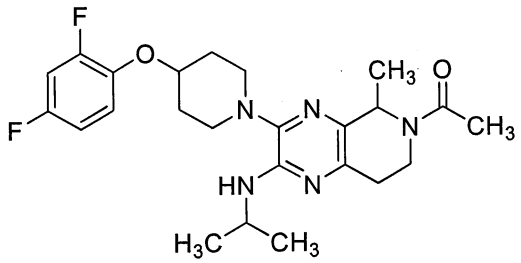
3,34-3,48 (m, 3H), 3,77 (td, J = 14,4, 4,4 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 14,2, 6,4 Hz, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 4,78 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,88-6,21 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 1H), 6,98 (ddd, J = 11,2, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518,80.

Ví dụ 34: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 31 bằng cách sử dụng *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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, 1 H), 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.

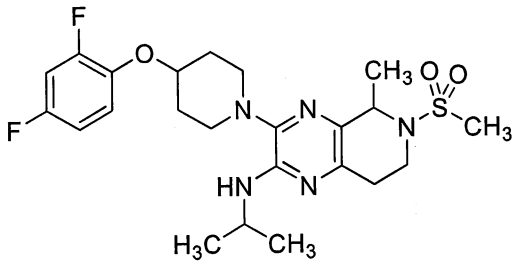
Ví dụ 35: 1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu vàng nhạt theo cách tương tự với Ví dụ 29 bằng cách sử dụng muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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

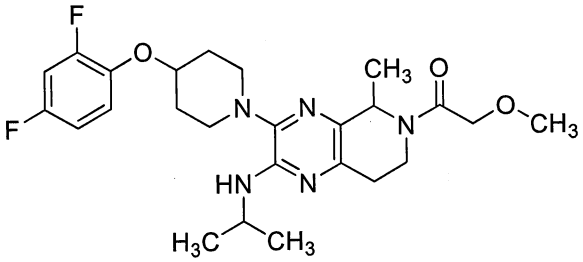
(m, 1,4H), 2,91-3,17 (m, 3,3H), 3,44-3,57 (m, 2,7H), 4,06-4,19 (m, 1,6H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,76 (dd, J = 13,7, 5,4 Hz, 0,4H), 5,35 (q, J = 6,8 Hz, 0,6H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,00 (ddd, J = 11,3, 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 460,2.

Ví dụ 36: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 30 bằng cách sử dụng muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 496,90.

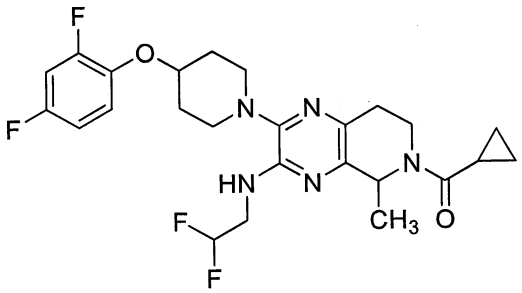
Ví dụ 37: 1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 31 bằng cách sử dụng *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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

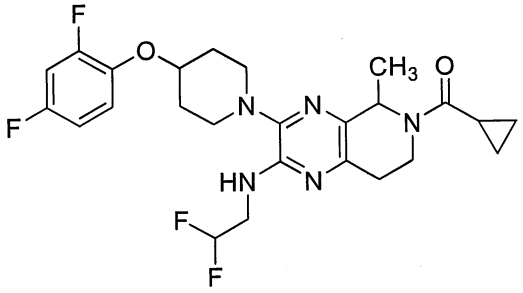
= 3,4 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 13,4, 5,6 Hz, 0,4H), 4,80-4,84 (m, 0,4H), 5,31 (q, *J* = 6,3 Hz, 0,7H), 6,89 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 11,2, 8,5, 3,2 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 9,3, 5,4 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 490,95.

Ví dụ 38: xyclopropyl(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 31 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

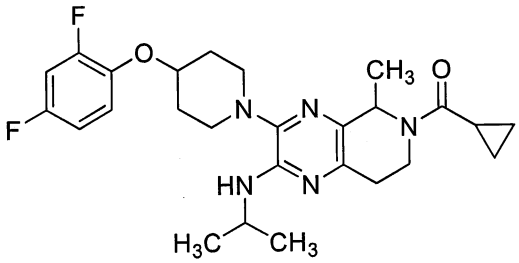
Ví dụ 39: xyclopropyl(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng theo cách tương tự với Ví dụ 31 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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*

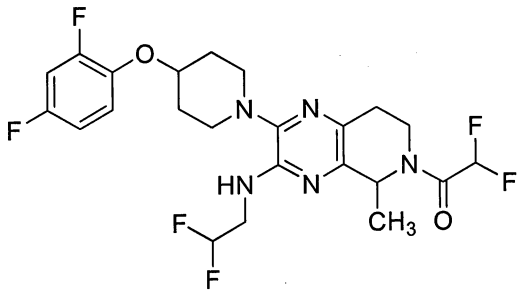
= 13,2, 4,9 Hz, 0,5H), 5,21-5,38 (m, 1H), 5,92-6,20 (m, 1H), 6,88 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,18 (td, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508,85.

Ví dụ 40: xyclopropyl(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu vàng nhạt theo cách tương tự với Ví dụ 31 bằng cách sử dụng muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

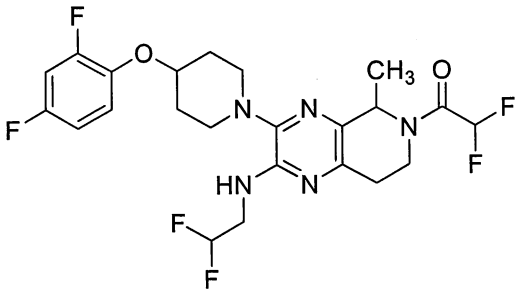
Ví dụ 41: 1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



Dung dịch chứa axit 2,2-difloaxetic (2,86mg, 0,030mmol), HATU (11,3mg, 0,030mmol), và DIPEA (14,2µL, 0,081mmol) trong DMF (136µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, bổ sung muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,027mmol) vào và tiếp tục khuấy qua đêm. Không phát hiện thấy sản phẩm mong muốn bằng LCMS. Bổ sung 2,2-difloaxetic anhydrit (7,08mg, 0,041mmol) vào hỗn hợp này và sau 1 giờ, tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA

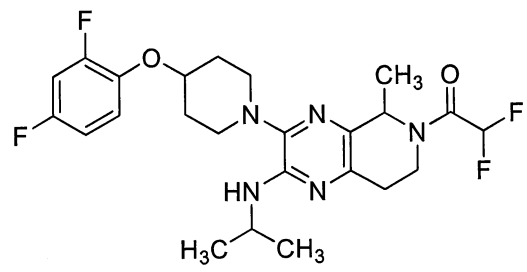
(4,4mg) dưới dạng màng màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 2,1H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,9H), 1,94-2,02 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3,2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 0,7H), 3,71-3,88 (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.

Ví dụ 42: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



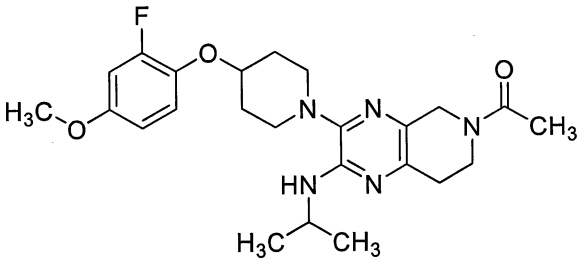
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 41 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 43: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



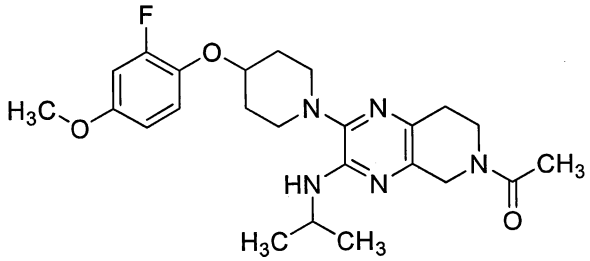
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 41 bằng cách sử dụng muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 44: 1-(3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



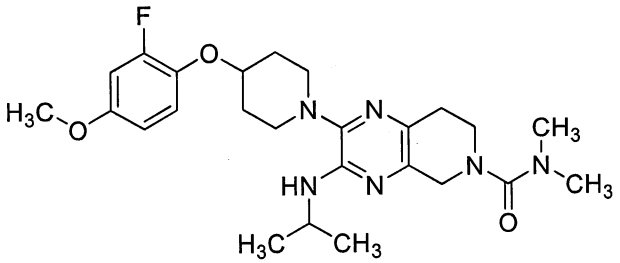
Bổ sung axetic anhydrit (9μL, 0,095mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (25,2mg, 0,048mmol) và pyridin (11,5μL, 0,143mmol) trong DCM (500μL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (25,2mg, 93%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 458,4.

Ví dụ 45: 1-(2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



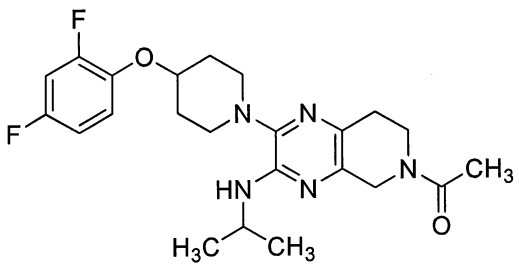
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 29 bằng cách sử dụng muối TFA của 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 458,40.

Ví dụ 46: 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



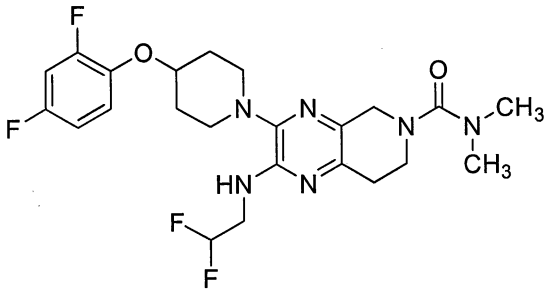
Bổ sung dimetylcarbamic clorua (4,9mg, 0,046mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (12,1mg, 0,023mmol) và trietylamin (10µL, 0,069mmol) trong DCM (230µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (12,1mg, 88%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 487,4.

Ví dụ 47: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (100mg, 0,250mmol), axetic anhydrit (0,09ml, 1,00mmol) và 10% Pd/C (9,0mg) trong hỗn hợp gồm dioxan (2,5ml) và axeton (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Tiếp theo, bổ sung 4,0 đương lượng axetic anhydrit vào và tiếp tục khuấy trong 2 ngày. Sau khi lọc, dung dịch phản ứng được tôi bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 5ml). Gom các pha hữu cơ, làm khô bằng khan Na_2SO_4 và cô trong chân không. Việc tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc với gradien từ 30% đến 100% trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (57mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

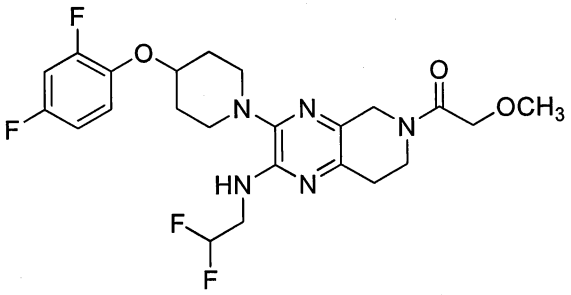
Ví dụ 49: 2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Dung dịch chứa muối TFA *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,028mmol) trong DCM (278µL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng dimetylcarbamic clorua (3,0mg, 0,028mmol) và DIPEA (4,9µL, 0,028mmol), và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (7mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H 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),

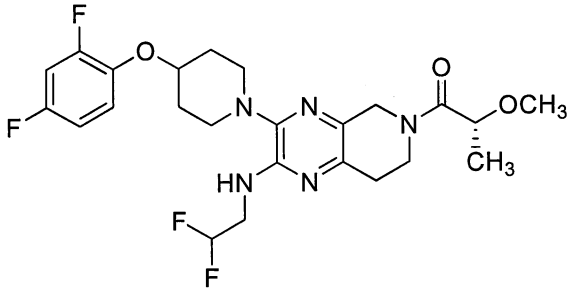
5,90-6,22 (m, 1H), 6,88 (dddd, J = 9,1, 8,1, 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 11,4, 8,6, 3,0 Hz, 1 H), 7,18 (td, J = 9,2, 5,6 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 497,4.

Ví dụ 50: 1-(2-((2,2-difloetyl)amino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-2-amin (17mg, 0,032mmol), DIPEA (12,2mg, 0,095mmol), và 2-metoxyaxetyl clorua (5,1mg, 0,047mmol) trong DCM (315µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (7mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

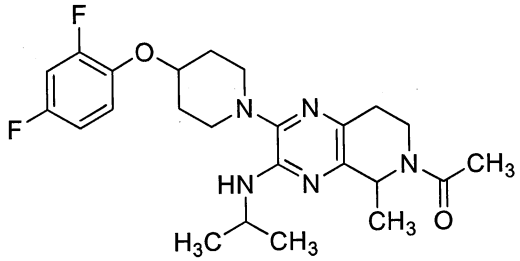
Ví dụ 51: (*R*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (17mg, 0,032mmol), DIPEA (12,2mg, 0,095mmol), và HATU (13,2mg, 0,035mmol) trong DMF (158µL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung

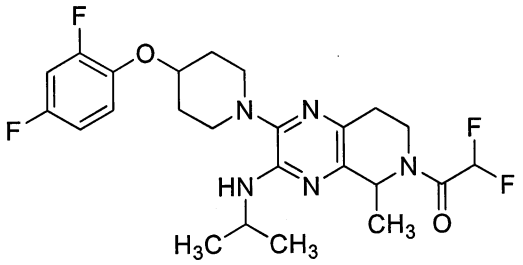
axit (R)-2-metoxypropanoic (3,6mg, 0,035mmol) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 512,4.

Ví dụ 52: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



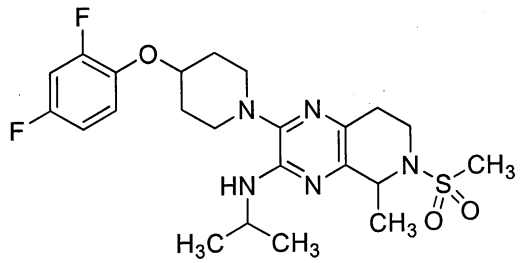
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu vàng theo cách tương tự với Ví dụ 29 bằng cách sử dụng muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 460,90.

Ví dụ 53: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



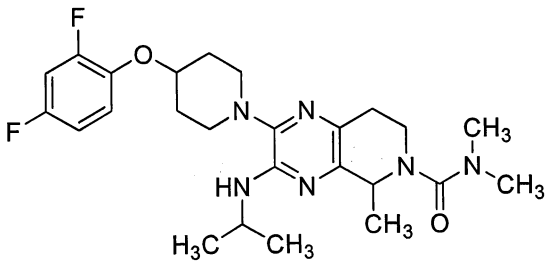
Dung dịch chứa muối TFA của 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), 2,2-difloaxetic anhydrit (7,4mg, 0,042mmol), và DIPEA (10,94mg, 0,085mmol) trong DCM (141µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,2mg) dưới dạng màng màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 54: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



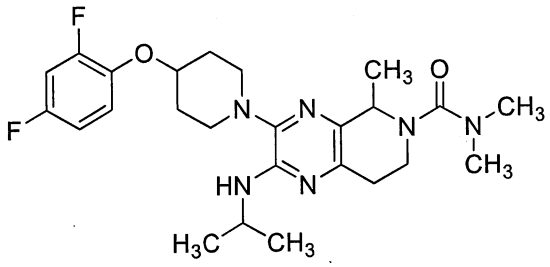
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 30 bằng cách sử dụng muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,26 (dd, *J* = 10,7, 6,4 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.

Ví dụ 55: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*,*N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



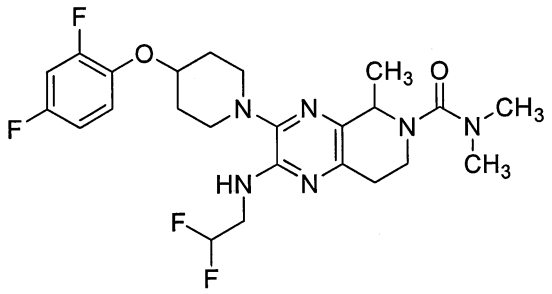
Dung dịch chứa muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), dimetylcarbamic clorua (6,1mg, 0,056mmol), và DIPEA (10,9mg, 0,085mmol) trong DCM (282µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6,1mg) dưới dạng màng màu trắng đục. ^{1}H 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), 2,94-3,03 (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 $[M+H]^+$ 489,90.

Ví dụ 56: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N*,*N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



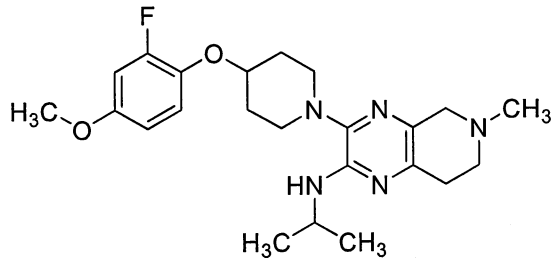
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu vàng nhạt theo cách tương tự với Ví dụ 55 bằng cách sử dụng muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,34 (dd, *J* = 6,4, 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), 4,46-4,57 (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 $[M+H]^+$ 489,95.

Ví dụ 57: 2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



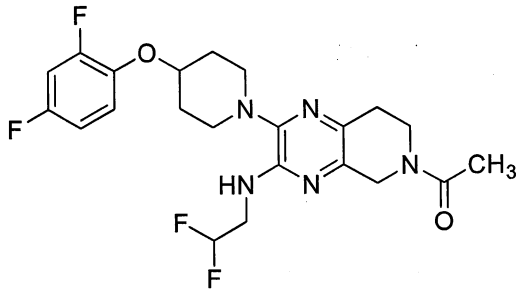
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng màng màu trắng đục theo cách tương tự với Ví dụ 55 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 1,47 (d, *J* = 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.

Ví dụ 58: 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



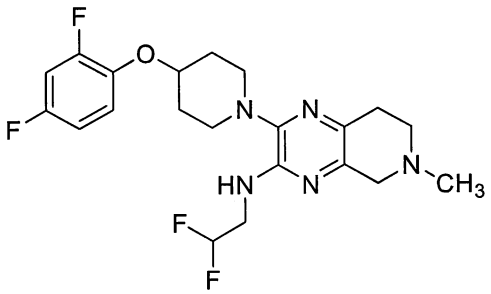
Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (22,3mg, 0,105mmol) vào hỗn hợp gồm DIPEA (18µL, 0,105mmol), muối TFA của 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (27,9mg, 0,053mmol) và formaldehyt (4µL, 0,053mmol) trong MeOH (550µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (27,9mg, 97%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Ví dụ 59: 1-(3-((2,2-difloetyl)amino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (114mg, 0,211mmol) trong DCM (2,11ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (0,051ml, 0,63mmol) và axetic anhydrit (0,040ml, 0,42mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B, bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 40% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (39,7mg, 32,3%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

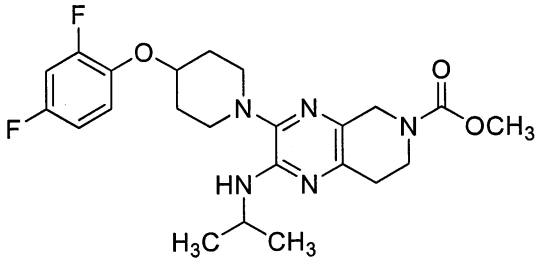
Ví dụ 60: *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Dung dịch chứa muối TFA *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (155mg, 0,287mmol) trong MeOH (2,87ml) được xử lý bằng DIPEA (0,100ml, 0,575mmol), formaldehyt (0,021ml, 0,29mmol), và sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, natri triaxetoxybohydrua (122mg, 0,575mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được

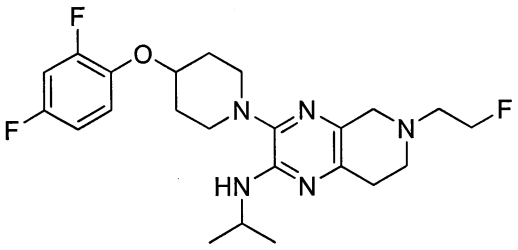
tinh chế bằng HPLC (Bơm: Waters 2525 hoặc 2545; MS: ZQ; phần mềm: MassLynx. A Xbridge™ C18, 5µm, ID 30 x 75mm cột được sử dụng và rửa giải bằng nước/ACN với tỷ lệ 20/80 (v/v) với nồng độ 40% đến 95% (10mmol NH_4HCO_3, pH 9,5-10) và nước (10mmol NH_4HCO_3, pH 9,5-10)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu trắng đục (35,4mg, 28,0%). ^{1}H 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, 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.

Ví dụ 61: metyl 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxylat



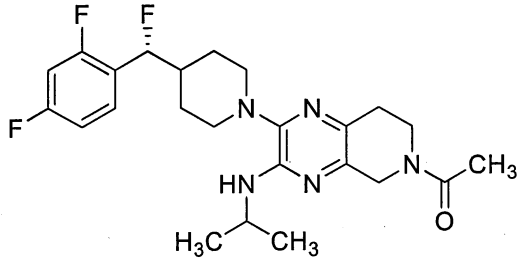
Bổ sung metyl cacbonocloridat (9,3µL, 0,121mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa muối TFA 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (50mg, 0,080mmol) và trietylamin (0,026ml, 0,185mmol) trong DCM (0,75ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, làm ấm đến 23°C, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được hoàn nguyên trong DMSO, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,0mg, 23,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Ví dụ 62: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(2-floetyl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Bổ sung 1-bromo-2-floetan (5,4µL, 0,072mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù chứa muối TFA 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (50mg, 0,080mmol) và K_2CO_3 (44,4mg, 0,322mmol) trong axeton (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 1 giờ và tiếp theo, ở 50°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 23°C, một lượng bổ sung 1-bromo-2-floetan (2,7µL, 0,036mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được được đun nóng trong 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C, làm mát xuống 23°C, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được hoàn nguyên trong DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (10,7mg, 23,6%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

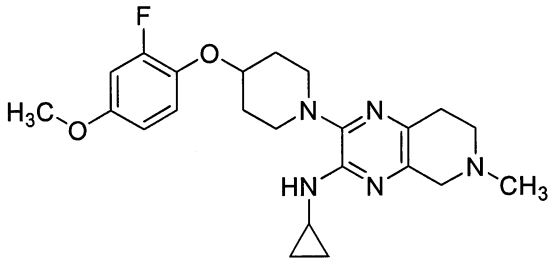
Ví dụ 63: (*R*)-1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Axetic anhydrit (14,1µL, 0,149mmol) và axit formic (38,1µL, 0,994mmol) được kết hợp trong THF (99µL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch này được làm mát xuống 0°C và được bổ sung vào dung dịch chứa (*R*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (41,7mg, 0,099mmol) trong THF (895µL) ở

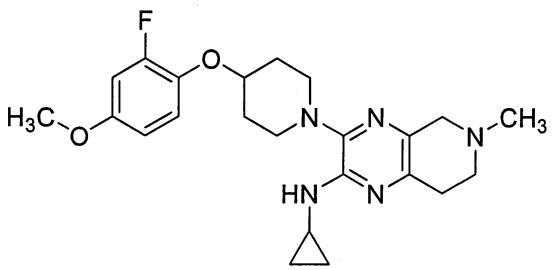
nhiệt độ 0°C trong khi khuấy. Sau 10 phút, UPLC-MS cho thấy sự chuyển hóa không tạo thành sản phẩm formyl hóa, mà thành sản phẩm axetyl hóa. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng MeOH, cô trong điều kiện áp suất giảm, hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (17,5mg, 30,6%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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), 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.

Ví dụ 65: *N*-xyclopropyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



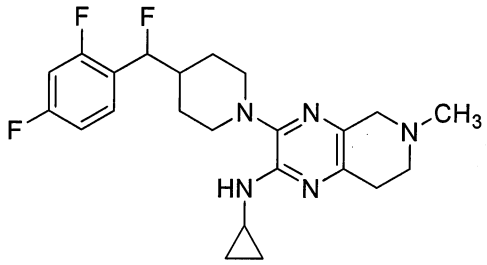
Hỗn hợp gồm xyclopropanamin (13,6mg, 0,237mmol), muối TFA của 3-clo-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin (30,9mg, 0,059mmol), natri *tert*-butoxit (11,4mg, 0,119mmol), BINAP (5,5mg, 8,90μmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,7mg, 2,97μmol) trong toluen (200μL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (12,9mg, 40,2%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (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.

Ví dụ 66: *N*-xyclopropyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



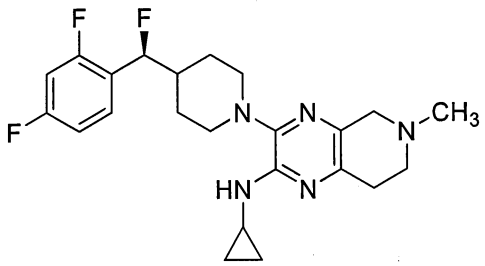
Hỗn hợp gồm 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (15,8mg, 0,060mmol), 3-clo-N-xyclopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-2-amin (12mg, 0,050mmol), natri *tert*-butoxit (14,5mg, 0,151mmol), BINAP (4,7mg, 7,54µmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,3mg, 2,51µmol) trong toluen (250µL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (14,4mg, 52,9%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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), 2,66-2,75 (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 $[M+H]^+$ 428,4.

Ví dụ 67: *N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



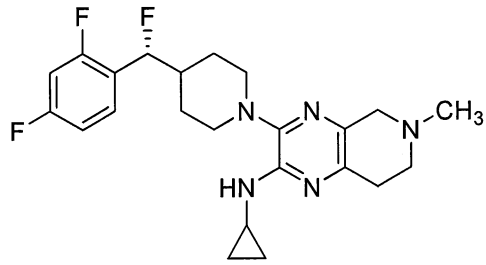
Hỗn hợp gồm 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (16,0mg, 0,060mmol), 3-clo-*N*-xyclopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (12mg, 0,050mmol), natri *tert*-butoxit (14,5mg, 0,151mmol), BINAP (4,7mg, 7,54µmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,3mg, 2,51µmol) trong toluen (250µL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,1mg, 40,5%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 432,4.

Ví dụ 68: (*S*)-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Hỗn hợp gồm (*S*)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (14,7mg, 0,055mmol), 3-clo-*N*-xyclopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (11mg, 0,046mmol), natri *tert*-butoxit (13,3mg, 0,138mmol), BINAP (4,3mg, 6,91µmol), và $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,30µmol) trong toluen (230µL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,1mg, 44,2%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 432,4.

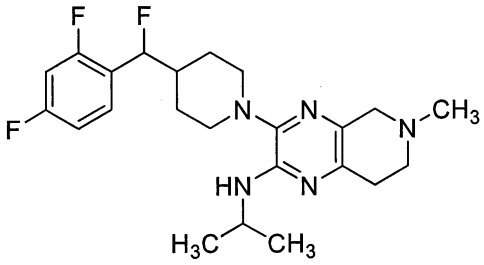
Ví dụ 69: (*R*)-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Hỗn hợp gồm (*R*)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (14,7mg, 0,055mmol), 3-clo-*N*-xyclopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (11mg, 0,046mmol), natri *tert*-butoxit (13,3mg, 0,138mmol), BINAP (4,3mg, 6,91µmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,30µmol) trong toluen (230µL) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (10,5mg, 41,8%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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

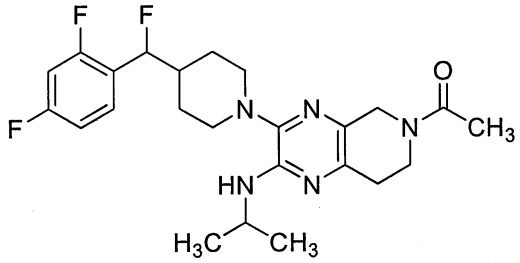
(br s, 2H), 5,50 (dd, J = 46,2, 7,8 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 432,3.

Ví dụ 70: 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (15,3mg, 0,072mmol) vào hỗn hợp gồm DIPEA (9,4mg, 0,072mmol), muối TFA của 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (19,3mg, 0,036mmol) và formaldehyt (3µL, 0,036mmol) trong MeOH (360µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (19,3mg, 97%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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, 2H), 7,47-7,54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,4.

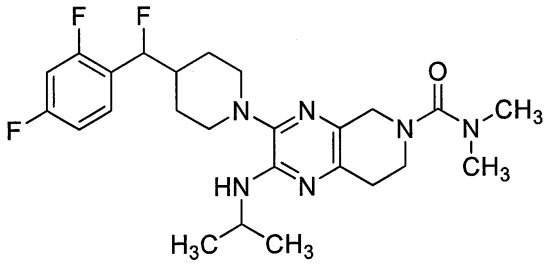
Ví dụ 71: 1-(3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung axetic anhydrit (7µL, 0,075mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (20,1mg, 0,038mmol) và pyridin (9µL, 0,113mmol) trong DCM (380µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (20,1mg, 93%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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

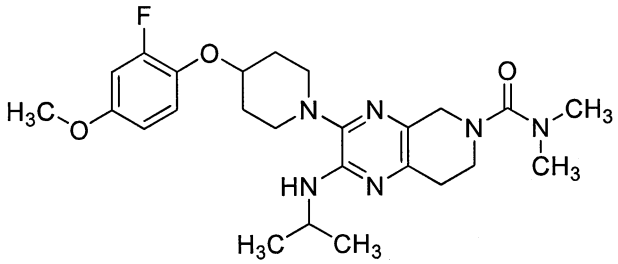
= 12,9 Hz, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,18 (s, 1,3H), 2,20 (s, 1,7H), 2,76 (qd, *J* = 12,8, 2,4 Hz, 3H), 2,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 2H), 3,78-3,83 (m, 1,1H), 3,83-3,89 (m, 0,9H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,53 (dd, *J* = 46,7, 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 462,4.

Ví dụ 72: 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamic clorua (8,4mg, 0,078mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (20,8mg, 0,039mmol) và trietylamin (16µL, 0,117mmol) trong DCM (390µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (20,8mg, 88%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

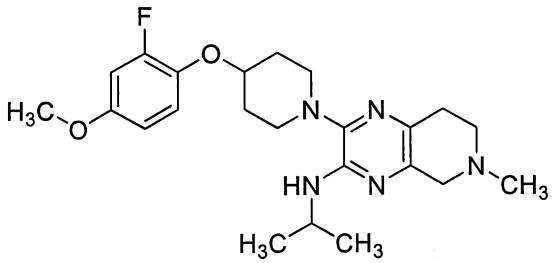
Ví dụ 73: 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamic clorua (10,5mg, 0,097mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (25,8mg, 0,049mmol) và trietylamin (20,5µL, 0,146mmol) trong DCM (500µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (25,8mg, 88%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-

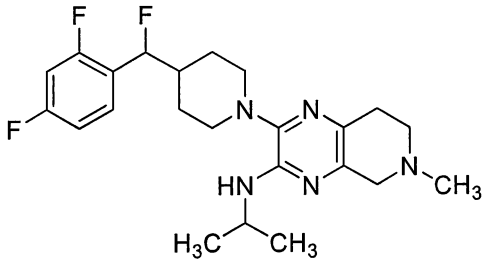
d_4) δ ppm 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,85-2,89 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 6,67 (ddd, J = 9,0, 2,9, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487,4.

Ví dụ 74: 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (9,7mg, 0,046mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (8µL, 0,046mmol), muối TFA của 2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (12,1mg, 0,023mmol) và formaldehyt (1,9µL, 0,023mmol) trong MeOH (229µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (12,1mg, 97%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,24 (d, J = 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 $[M+H]^+$ 430,4.

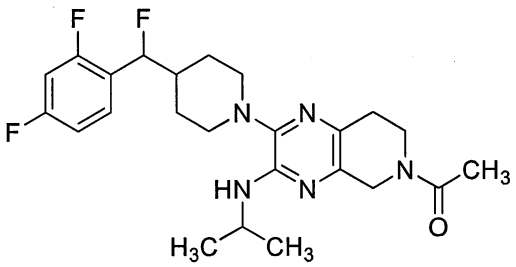
Ví dụ 75: 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (11,0mg, 0,052mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (9µL, 0,052mmol), muối TFA của 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (13,9mg, 0,026mmol) và formaldehyt (2µL, 0,026mmol) trong MeOH (260µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra

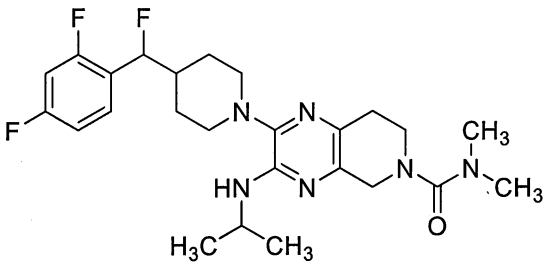
hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (13,9mg, 97%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,23 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 6H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,52-1,74 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,40-3,56 (m, 3H), 3,75 (br s, 1H), 4,13 (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 $[M+H]^+$ 434,4.

Ví dụ 76: 1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung axetic anhydrit (5µL, 0,054mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (14,3mg, 0,027mmol) và pyridin (6,5µL, 0,080mmol) trong DCM (270µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (14,3mg, 93%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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), 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.

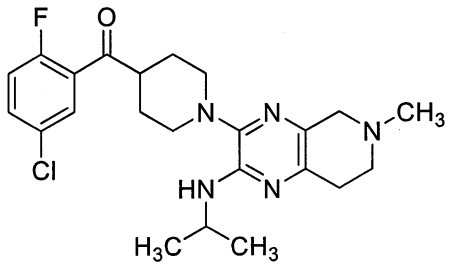
Ví dụ 77: 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamic clorua (5,8mg, 0,054mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (14,3mg, 0,027mmol) và trietylamin (11µL, 0,080mmol)

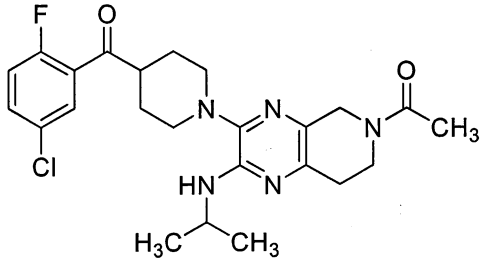
trong DCM (270µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (14,3mg, 88%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,29 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 6H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,55-1,77 (m, 2H), 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.

Ví dụ 78: (5-clo-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)metanon



Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (6,9mg, 0,033mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (6µL, 0,033mmol), muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)metanon (8,9mg, 0,016mmol) và formaldehyt (1,5µL, 0,016mmol) trong MeOH (160µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (2,2mg, 24,1%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

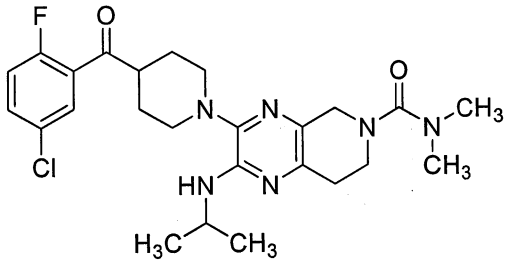
Ví dụ 79: 1-(3-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung axetic anhydrit (3µL, 0,034mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-

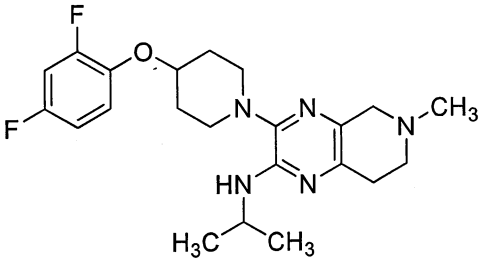
yl)piperidin-4-yl)metanon (9,2mg, 0,017mmol) và pyridin (4µL, 0,051mmol) trong DCM (170µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4,0mg, 40,4%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 80: 3-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



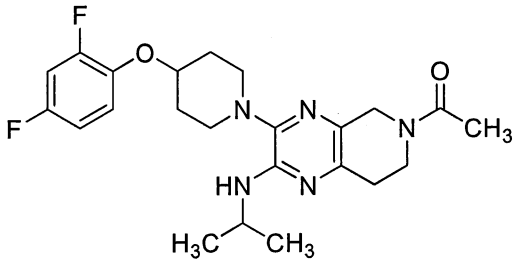
Bổ sung dimetylcarbamic clorua (3,8mg, 0,036mmol) vào dung dịch chứa (5-clo-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)metanon muối TFA (9,7mg, 0,018mmol) và trietylamin (7µL, 0,053mmol) trong DCM (180µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3,6mg, 32,8%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Ví dụ 81: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



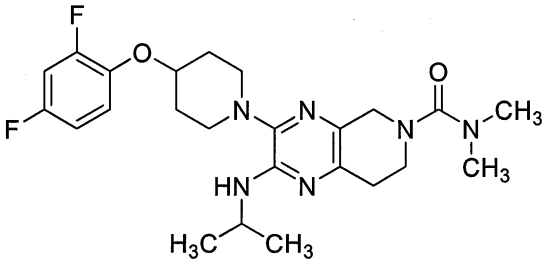
Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (12,3mg, 0,058mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (10µL, 0,058mmol), muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15,0mg, 0,029mmol) và formaldehyt (2µL, 0,029mmol) trong MeOH (290µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (12,3mg, 80%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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.

Ví dụ 82: 1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



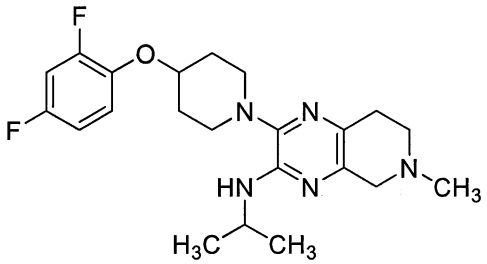
Bổ sung axetic anhydrit (5µL, 0,058mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15,1mg, 0,029mmol) và pyridin (7µL, 0,088mmol) trong DCM (290µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (12,7mg, 78%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 446,4.

Ví dụ 83: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



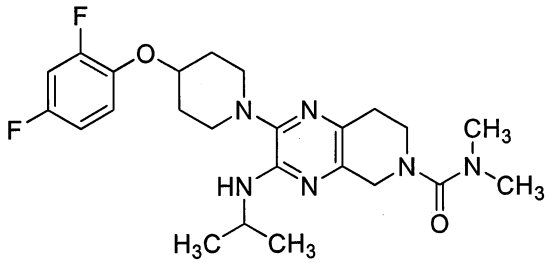
Bổ sung dimetylcarbamic clorua (6,4mg, 0,059mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (15,3mg, 0,030mmol) và trietylamin (12µL, 0,089mmol) trong DCM (300µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,1mg, 63,8%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 475,4.

Ví dụ 84: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



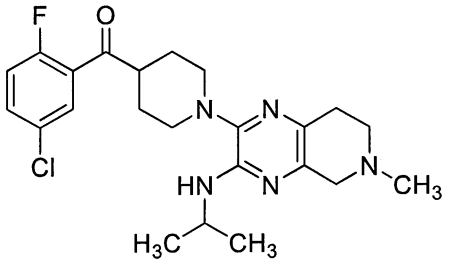
Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (9,9mg, 0,047mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (8µL, 0,047mmol), muối TFA 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (12,1mg, 0,023mmol) và formaldehyt (2µL, 0,023mmol) trong MeOH (230µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,9mg, 71,6%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 $[M+H]^+$ 418,3.

Ví dụ 85: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamic clorua (5,2mg, 0,049mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (12,6mg, 0,024mmol) và trietylamin (10µL, 0,073mmol) trong DCM (240µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8,0mg, 55,8%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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), 2,77-2,84 (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.

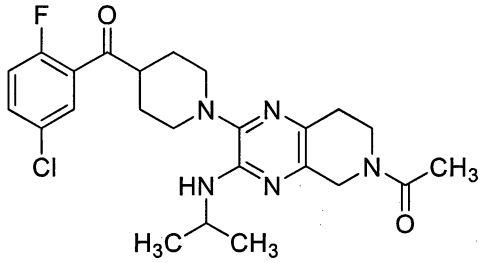
Ví dụ 86: (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon



Bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (6,5mg, 0,031mmol) vào dung dịch chứa DIPEA (5µL, 0,031mmol), muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon (8,4mg, 0,015mmol) và formaldehyt (1,5µL, 0,015mmol) trong MeOH (150µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4,7mg, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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

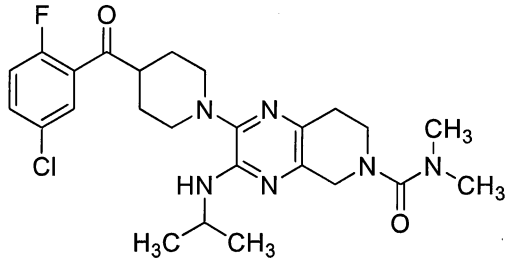
(ddd, J = 8,8, 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446,3.

Ví dụ 87: 1-(2-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung axetic anhydrit (3µL, 0,029mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon (8,0mg, 0,015mmol) và pyridin (4µL, 0,044mmol) trong DCM (150µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3,6mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

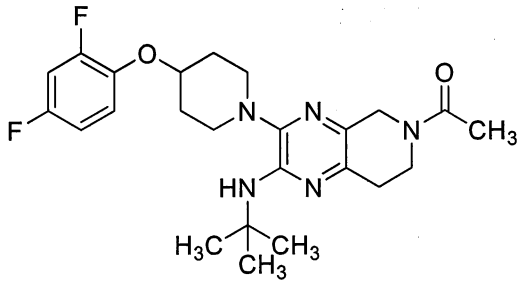
Ví dụ 88: 2-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Bổ sung dimetylcarbamic clorua (3,2mg, 0,029mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của (5-clo-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon (8,0mg, 0,015mmol) và trietylamin (6µL, 0,044mmol) trong DCM (150µL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3,9mg, 43,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz,

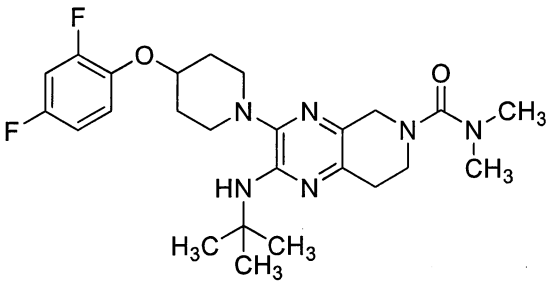
metanol-d_4) δ ppm 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,85-2,05 (m, 4H), 2,77-2,84 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 4H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 10,4, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 504,4.

Ví dụ 89: 1-(2-(tert-butylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(tert-butyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (16mg, 0,030mmol), axetic anhydrit (5,7µL, 0,060mmol), và DIPEA (15,8µL, 0,090mmol) trong DCM (151µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (15mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 (ddddd, 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 $[M+H]^+$ 460,4.

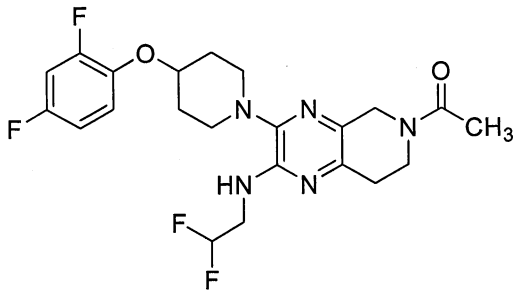
Ví dụ 90: 2-(*tert*-butylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(tert-butyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (16mg, 0,030mmol), dimetylcarbamic clorua (3,2mg, 0,030mmol), và DIPEA (5,3µL, 0,030mmol) trong

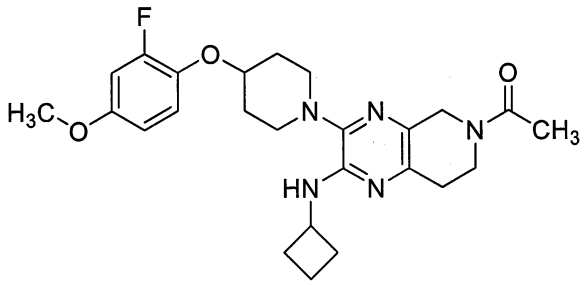
DCM (151µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (10mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 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 $[M+H]^+$ 489,4.

Ví dụ 91: 1-(2-((2,2-difloetyl)amino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



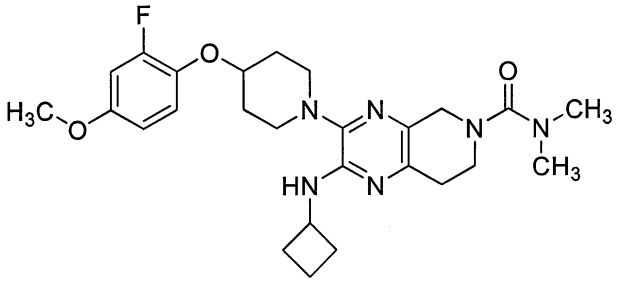
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,028mmol), axetic anhydrit (5,2µL, 0,056mmol), và DIPEA (14,6µL, 0,083mmol) trong DCM (139µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (13mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 468,3.

Ví dụ 92: 1-(2-(xyclobutylamino)-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm muối TFA của *N*-xyclobutyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol), axetic anhydrit (3,8mg, 0,037mmol) và pyridin (4,4mg, 0,055mmol) trong DCM (190µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6,4mg, 59%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

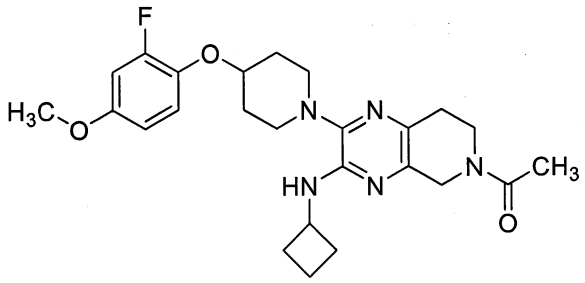
Ví dụ 93: 2-(xyclobutylamino)-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Hỗn hợp gồm *N*-xyclobutyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin muối TFA (10,6mg, 0,020mmol), dimetylcarbamic clorua (4,2mg, 0,039mmol) và trietylamin (5,9mg, 0,059mmol) trong DCM (200µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (7,1mg, 59,2%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H 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 =

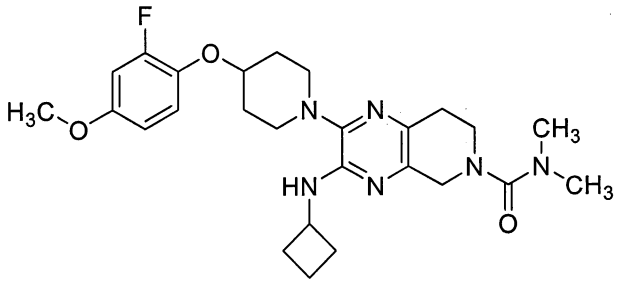
9,1, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 499,4.

Ví dụ 94: 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm muối TFA của *N*-xyclobutyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (10,1mg, 0,019mmol), axetic anhydrit (3,8mg, 0,037mmol) và pyridin (4mg, 0,056mmol) trong DCM (190µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (9,7mg, 89%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 470,4.

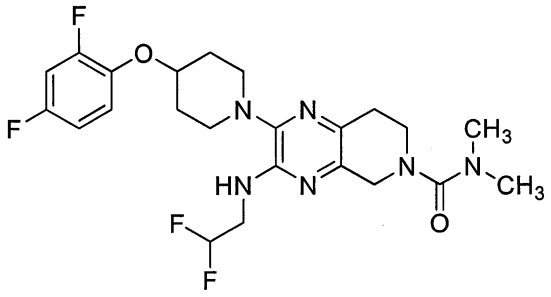
Ví dụ 95: 3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Hỗn hợp gồm muối TFA của *N*-xyclobutyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (9,1mg, 0,017mmol), dimetylcarbamic clorua (3,6mg, 0,034mmol) và trietylamin (5,1mg, 0,050mmol) trong DCM (170µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6,0mg, 58,3%) dưới dạng màng màu

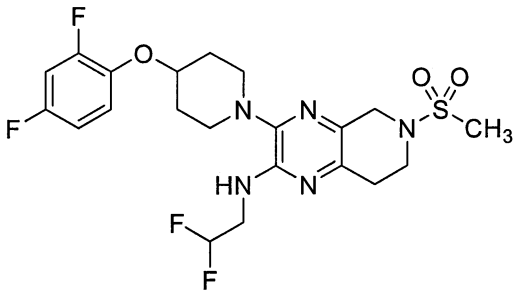
vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,74-1,84 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 4H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,94-3,02 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,2 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 499,4.

Ví dụ 96: 3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), dimetylcarbamic clorua (3,0mg, 0,028mmol), và DIPEA (4,9µL, 0,028mmol) trong DCM (278µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H 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.

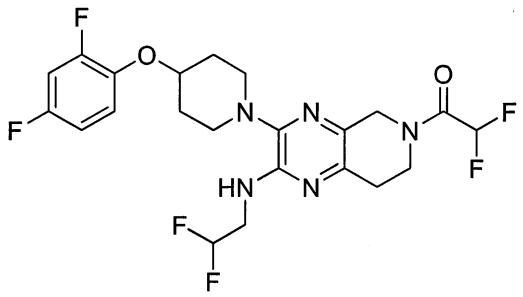
Ví dụ 97: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (17mg,

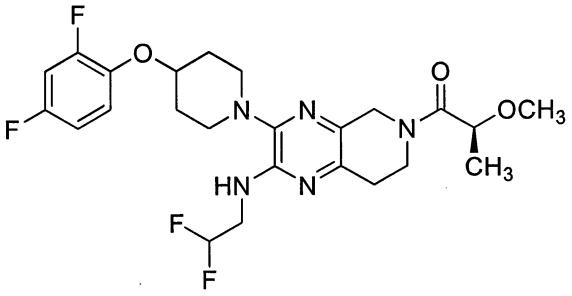
0,032mmol), DIPEA (12,2mg, 0,095mmol) và metansulfonyl clorua (4,9µL, 0,063mmol) trong DCM (315µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H 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.

Ví dụ 98: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



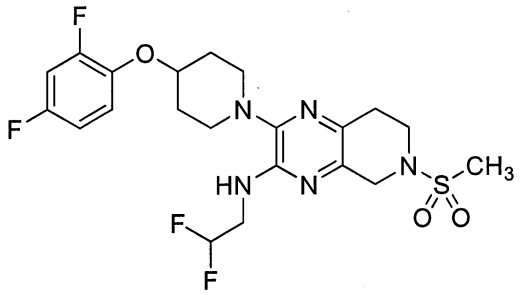
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (17mg, 0,032mmol), DIPEA (12,2mg, 0,095mmol), và 2,2-difloaxetic anhydrit (8,2mg, 0,047mmol) trong DCM (315µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 99: (*S*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (17mg, 0,032mmol), HATU (13,2mg, 0,035mmol), và DIPEA (12,2mg, 0,095mmol) trong DMF (158µL) được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, bổ sung axit (*S*)-2-metoxypropanoic (3,6mg, 0,035mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 512,4.

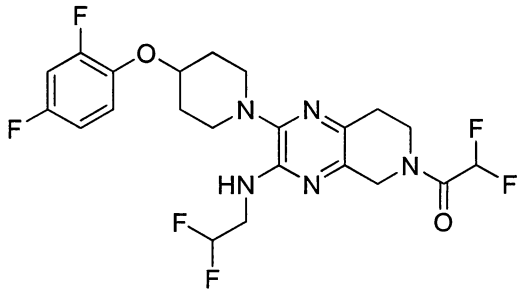
Ví dụ 100: 1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), DIPEA (10,8mg, 0,083mmol) và metansulfonyl clorua (4,3µL, 0,056mmol) trong DCM (280µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A

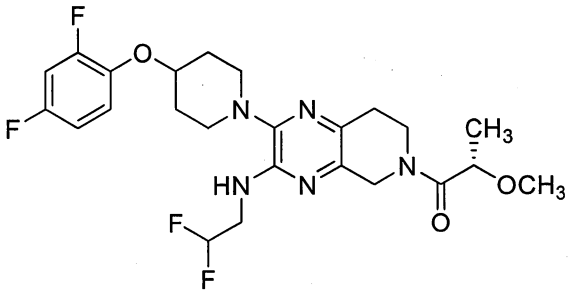
để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1,92-2,02 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,57 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 (td, J = 14,5, 4,3 Hz, 2H), 4,28 (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.

Ví dụ 101: 1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon



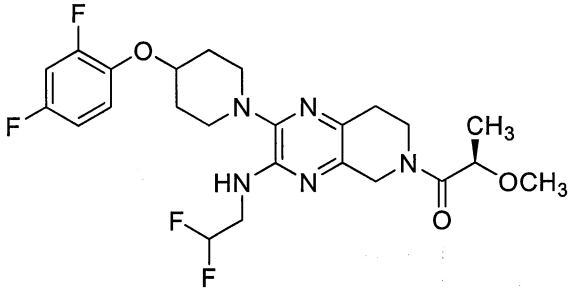
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol), DIPEA (10,8mg, 0,083mmol), và 2,2-difloaxetic anhydrit (7,3mg, 0,042mmol) trong DCM (278µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 102: (*S*)-1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Dung dịch chứa axit (S)-2-metoxypropanoic (2,9mg, 0,028mmol), DIPEA (3,9mg, 0,028mmol), và HATU (10,6mg, 0,028mmol) trong DMF (278µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút tiếp theo, xử lý bằng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (15mg, 0,028mmol). Tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

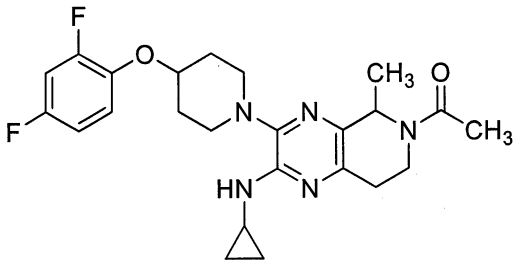
Ví dụ 103: (*R*)-1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Dung dịch chứa axit (R)-2-metoxypropanoic (2,9mg, 0,028mmol), DIPEA (10,8mg, 0,083mmol), và HATU (10,6mg, 0,028mmol) trong DMF (278µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút tiếp theo, bổ sung *N*-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin muối TFA (15mg, 0,028mmol) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước

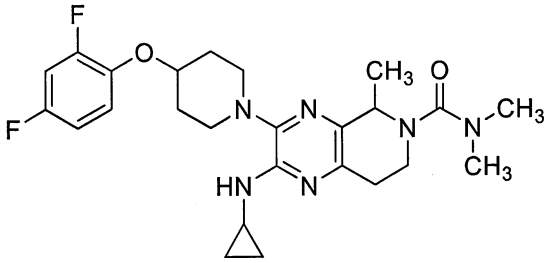
(Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (3mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 1,3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 1,6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,09-2,18 (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.

Ví dụ 104: 1-(2-(xyclopropylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 29 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

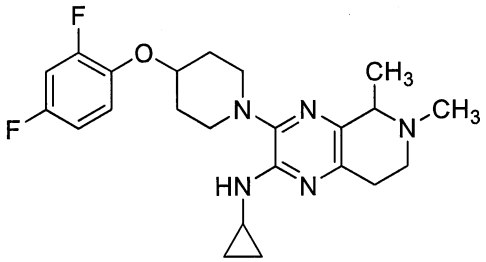
Ví dụ 105: 2-(xyclopropylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 55 bằng cách sử dụng muối TFA của *N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-

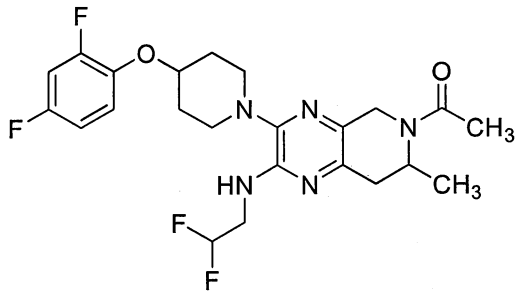
yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 0,82-0,89 (m, 1H), 1,05-1,12 (m, 1H), 1,53-1,58 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,63-2,87 (m, 2H), 2,91-2,94 (m, 5H), 3,02-3,25 (m, 3H), 3,35-3,59 (m, 3H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,49-4,57 (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.

Ví dụ 106: *N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,028mmol), formaldehyt (1,5µL, 0,057mmol), và DIPEA (5,0µL, 0,028mmol) trong DCM (283µL) được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, bổ sung natri triaxetoxybohydrua (18,0mg, 0,085mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Việc tinh chế bằng Phương pháp HPLC A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4mg). ^{1}H 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).

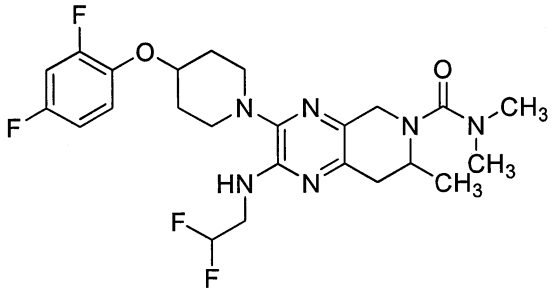
Ví dụ 107: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,027mmol), axetic anhydrit (5,1µL, 0,054mmol), và DIPEA (14,2µL,

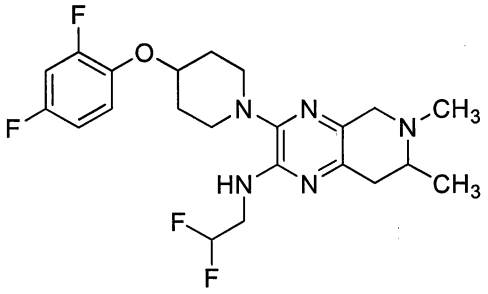
0,081mmol) trong DCM (136µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 $[M+H]^+$ 481,9.

Ví dụ 108: 2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*,*N*,7-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5H)-carboxamit



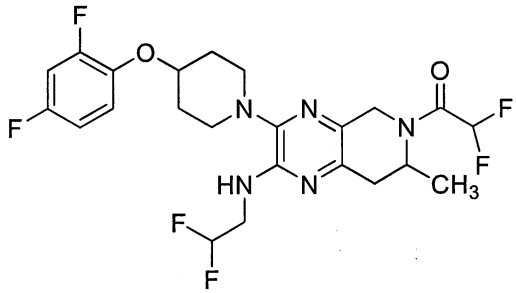
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,027mmol), dimetylcarbamic clorua (5,8mg, 0,054mmol), và DIPEA (14,2µL, 0,081mmol) trong DCM (136µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (10mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H 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), 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 $[M+H]^+$ 511,1.

Ví dụ 109: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (15mg, 0,027mmol), formaldehyt (4,0µL, 0,054mmol), và DIPEA (4,7µL, 0,027mmol) trong DCM (136µL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo, xử lý bằng natri triaxetoxybohydrua (17,2mg, 0,081mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (8mg) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H 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-MS m/z $[M+H]^+$ 453,9.

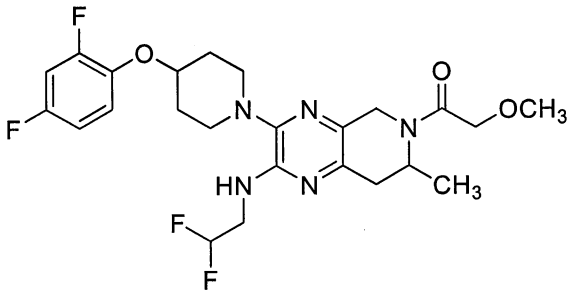
Ví dụ 110: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[4,3-b]pyrazin-6(5H)-yl)-2,2-difloetanon



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol), 2,2-difloaxetic anhydrit (4,7mg, 0,027mmol), và DIPEA (7,0mg, 0,054mmol) trong DCM (90µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm

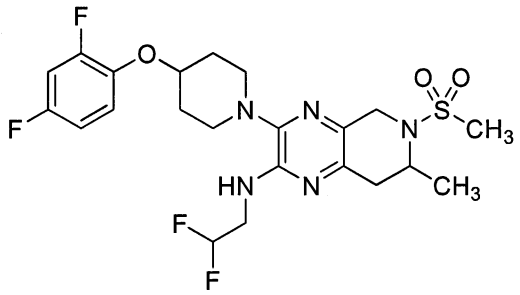
1,21 (d, J = 7,1 Hz, 1,2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 1,8H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 2,4H), 3,11-3,17 (m, 0,6H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,78 (td, J = 14,5, 4,3 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 0,6H), 4,73-4,77 (m, 0,4H), 5,05 (d, 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 $[M+H]^+$ 517,9.

Ví dụ 111: 1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon



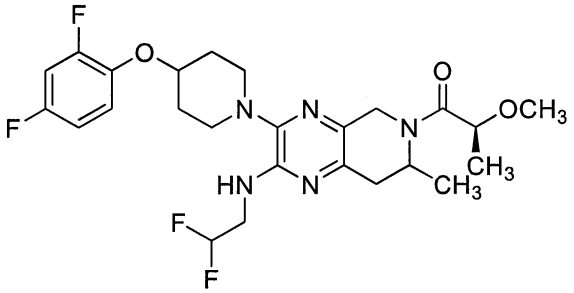
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol), 2-metoxyaxetyl clorua (2,9mg, 0,027mmol), và DIPEA (7,0mg, 0,054mmol) trong DCM (90µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 112: *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Dung dịch chứa muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol), metansulfonyl clorua (3,1mg, 0,027mmol), và DIPEA (7,0mg, 0,054mmol) trong DCM (181µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (4mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H 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.

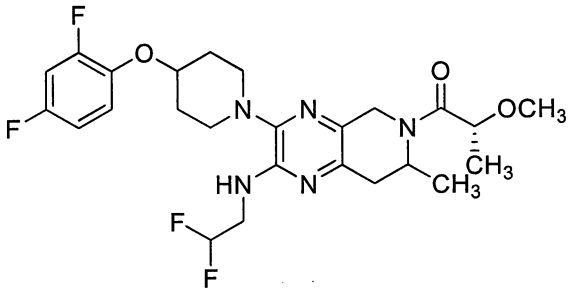
Ví dụ 113: (2*S*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



Dung dịch chứa axit (S)-2-metoxypropanoic (1,9mg, 0,018mmol), DIPEA (7,0mg, 0,054mmol), và HATU (6,9mg, 0,018mmol) trong DMF (90µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, tiếp theo, xử lý bằng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng

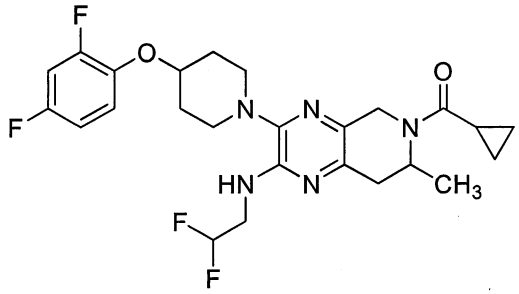
muối TFA (5mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm 1,17 (t, J = 6,7 Hz, 1,4H), 1,27 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1,6H), 1,33 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 1,4H), 1,38 (dd, J = 6,7, 2,7 Hz, 1,6H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,58 (m, 0,6H), 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 $[M+H]^+$ 525,9.

Ví dụ 114: (2*R*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on



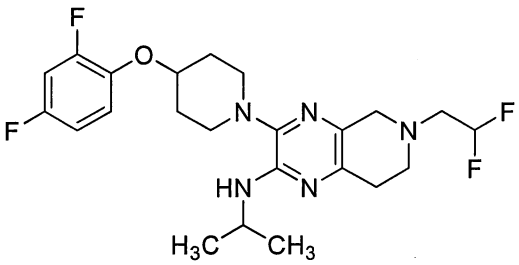
Dung dịch chứa axit (R)-2-metoxypropanoic (1,9mg, 0,018mmol), DIPEA (7,0mg, 0,054mmol), và HATU (6,9mg, 0,018mmol) trong DMF (90µL) được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo, xử lý bằng muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 115: xyclopropyl(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon



Dung dịch chứa axit xyclopropancarboxylic (1,6mg, 0,018mmol), DIPEA (7,0mg, 0,054mmol), và HATU (6,9mg, 0,018mmol) trong DMF (181µL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, tiếp theo, bổ sung muối TFA của *N*-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (10mg, 0,018mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô này được pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (5mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

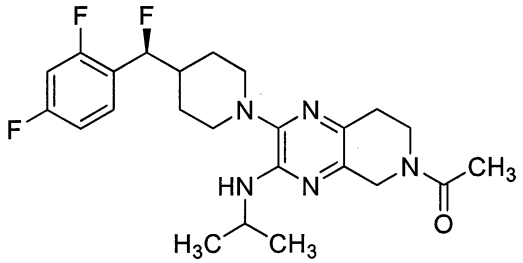
Ví dụ 116: 6-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin



Bổ sung 1,1-diflo-2-iodoetan (0,071ml, 0,804mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù chứa muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (50mg, 0,080mmol) và Cs_2CO_3 (92mg, 0,281mmol) trong DMF (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C

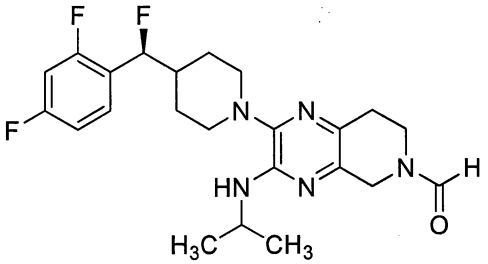
trong thời gian 18 giờ. Chất liệu thô thu được được lọc, rửa bằng DMSO (2 x 0,5ml), và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (6,1mg, 13%) dưới dạng màng màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (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.

Ví dụ 117: (*S*)-1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



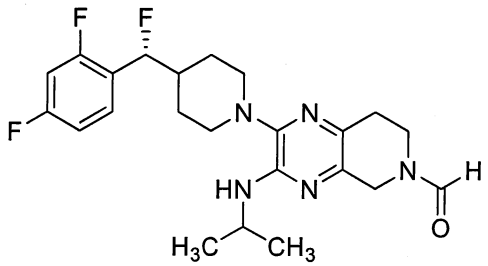
Dung dịch chứa muối TFA của (*S*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (56,0mg, 0,105mmol) trong DCM (1,05ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng axetic anhydrit (19,8µL, 0,210mmol) và pyridin (25,5µL, 0,315mmol). Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, hấp thụ trong MeOH, lọc, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm. Các chất thu được được tinh chế lại bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,4mg, 8,9%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 118: (*S*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt



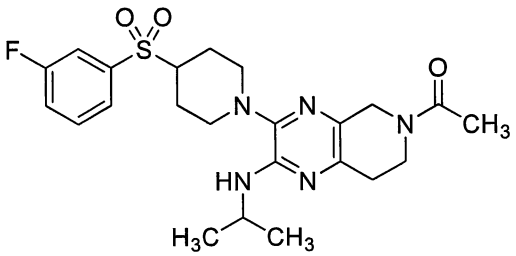
Dung dịch chứa (*S*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (30,5mg, 0,073mmol) trong THF (364µL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng phenyl format (140µL, 1,09mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 50% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (9,4mg, 23%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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* = 5,9Hz, 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.

Ví dụ 119: (*R*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt



Dung dịch chứa (*R*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (50,5mg, 0,120mmol) trong THF (602µL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng phenyl format (232µL, 1,806mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ khỏi nguồn nhiệt và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 50% đến 80% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,0mg, hiệu suất 8,9%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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, 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.

Ví dụ 120: 1-(3-(4-(3-flophenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



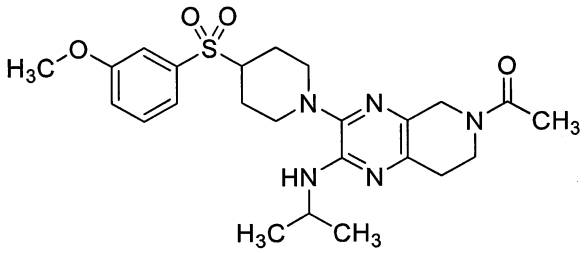
Kết hợp 6-benzyl-3-clo-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-2-amin (55mg, 0,174mmol), 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin, HCl (58,3mg, 0,208mmol)), $Pd_2(dba)_3$ (8,0mg, 8,68µmol), BINAP (16,2mg, 0,026mmol) và natri *tert*-butoxit (66,7mg, 0,694mmol) và toluen (868µL). Huyền phù này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 3,5 giờ, tiếp theo, pha loãng trong DMF, lọc qua màng lọc PTFE 0,45µm ưa nước (Millipore® Millex-LCR), và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra 6-benzyl-3-(4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (68mg) dưới dạng màng màu vàng.

Bổ sung $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 22,5mg, 0,032mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 6-benzyl-3-(4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (68mg, 0,107mmol) trong THF (1333µL). Bình phản ứng được làm sạch bằng nitơ, tiếp theo, được khuấy trong môi trường hydro (bình cầu) trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua thiệt bị lọc PTFE 0,45 um ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và rửa bằng EtOAc. Chất thô tạo ra được cô *trong chân không* để tạo ra 3-(4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin ở dạng muối TFA (58mg) dưới dạng màng màu vàng.

Bổ sung axetic anhydrit (20,0µL, 0,212mmol) và pyridin (25,7µL, 0,318mmol) vào dung dịch chứa muối TFA của 3-(4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-N-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (58mg, 0,106mmol) trong DCM (1059µL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*. Chất liệu thô thu được được hòa tan trong DCM và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel tự động bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2mg) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H 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 =

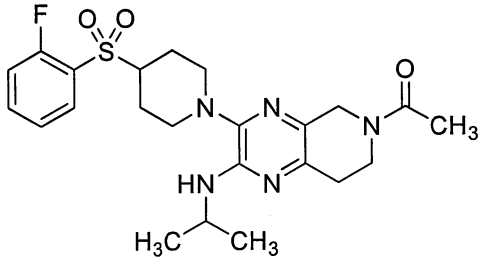
2,4 Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 476,90.

Ví dụ 121: 1-(2-(isopropylamino)-3-(4-(3-metoxyphenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



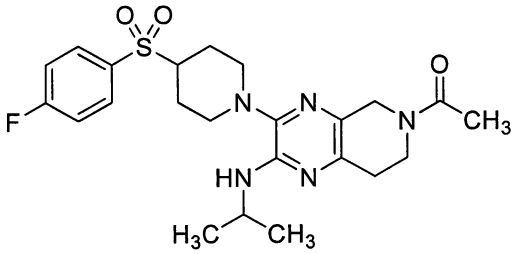
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 120 bằng cách sử dụng 4-((3-metoxyphenyl)sulfonyl)piperidin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 0,82-0,94 (m, 2H), 1,21-1,24 (m, 6H), 1,87-1,98 (m, 4H), 2,19 (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.

Ví dụ 122: 1-(3-(4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



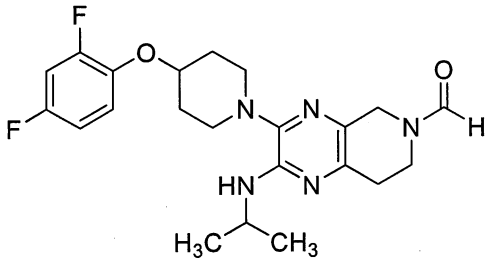
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 120 bằng cách sử dụng 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (26,6mg, 28,9% qua hai bước, hỗn hợp các chất đồng phân hình học). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) 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.

Ví dụ 123: 1-(3-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



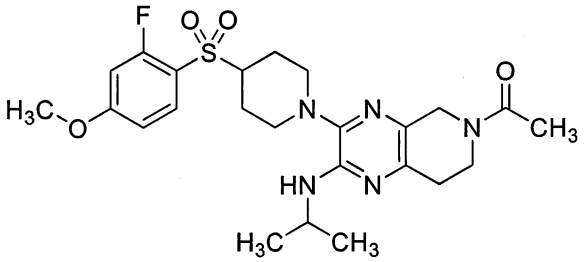
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 120 bằng cách sử dụng 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,20-1,24 (m, 6H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,99-2,06 (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.

Ví dụ 124: 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt



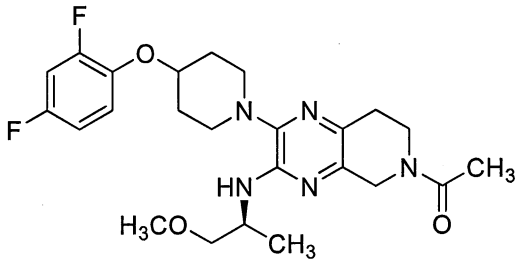
Hỗn hợp gồm muối TFA của 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin (36mg, 0,058mmol), Cs_2CO_3 (66,0mg, 0,203mmol), và difloiodometan (0,051ml, 0,579mmol) trong DMA (0,5ml) được đun nóng trong lò vi sóng ở mức hấp thu cao trong 15 phút ở nhiệt độ 50°C. Chất liệu thô thu được được lọc, rửa bằng DMSO (2 x 0,5ml), và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (11,2mg, 35,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H 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.

Ví dụ 125: 1-(3-(4-(2-flo-4-metoxyphenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-b]pyrazin-6(5H)-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 120 bằng cách sử dụng 4-((2-flo-4-metoxyphenyl)sulfonyl)piperidin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. ^{1}H 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.

Ví dụ 126: (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-((1-metoxypropan-2-yl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on

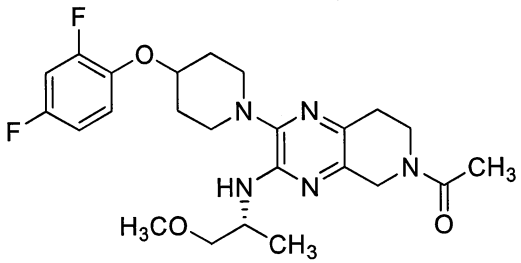


Dung dịch chứa muối TFA của (*S*)-6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin-3-amin (127,7mg, 0,200mmol) trong THF (2,00ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 42,2mg, 0,060mmol). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Kim thông khí được lấy đi và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và được lọc qua đệm Celite™, rửa giải bằng EtOAc và MeOH. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (*S*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,5.

Dung dịch chứa muối TFA của (*S*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin trong DCM

(2,009ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (0,049ml, 0,603mmol), tiếp theo là axetic anhydrit (0,038ml, 0,402mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và hấp thụ trong MeOH, lọc qua bộ lọc xyranh Millipore® 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng màu vàng cam chất bán rắn (46,7mg, 39,4% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 (td, *J* = 9,3, 5,4 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 476,00.

Ví dụ 127: (*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-((1-metoxypropan-2-yl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on

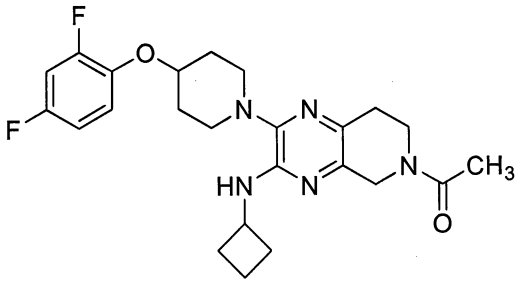


Dung dịch chứa muối TFA của (*R*)-6-benzyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (161,4mg, 0,253mmol) trong THF (2,53ml) được xử lý bằng $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 53,3mg, 0,076mmol). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Kim thông khí được lấy đi và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và lọc qua đệm Celite™, rửa giải bằng MeOH và EtOAc. Dịch lọc được gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (*R*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin, ở dạng muối TFA, dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,5.

Dung dịch chứa muối TFA của (*R*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metoxypropan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin trong DCM (2,539ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (0,062ml, 0,762mmol), tiếp theo là

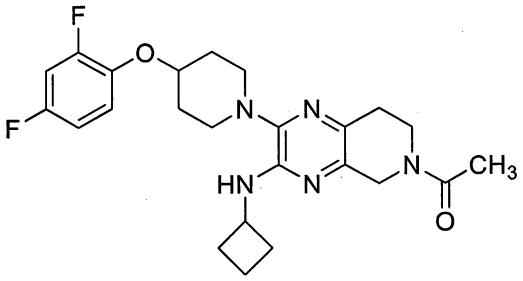
axetic anhydrit (0,048ml, 0,508mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và hấp thụ trong MeOH, lọc qua thiết bị lọc kiểu xyranh Millipore® 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất bán rắn màu vàng (41,4mg, 27,7% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 128: 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



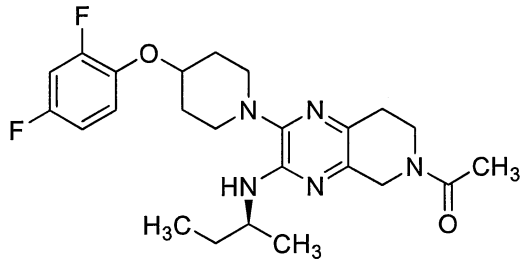
Dung dịch chứa muối TFA của *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (144mg, 0,272mmol) trong DCM (2,72ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (66,0µL, 0,816mmol), tiếp theo là axetic anhydrit (51,3µL, 0,544mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm và hấp thụ trong MeOH, lọc qua thiết bị lọc kiểu xyranh Millipore® 0,45µm, và tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (74,9mg, 48,2%). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 128A: 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung Ac_2O (30ml, 318mmol) và Pd/C (1,80g, 16,91mmol) vào dung dịch chứa *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (12,0g, 29,2mmol) trong axeton (200ml) và dioxan (300ml). Tiếp theo, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong môi trường H_2 (345 kPa) trong 72 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite™, rửa bằng EtOAc. Dung dịch phản ứng được pha loãng với EtOAc (50ml) và rót vào dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (50ml), tiếp theo, rửa bằng nước muối (2 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô được kết tinh lại bằng PE/EtOAc, làm đông khô nhanh và rửa bằng PE/EtOAc (5:1) để tạo ra hợp chất tinh khiết nêu ở đề mục này (6,1g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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), 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.

Ví dụ 129: (*S*)-1-(3-(*sec*-butylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on

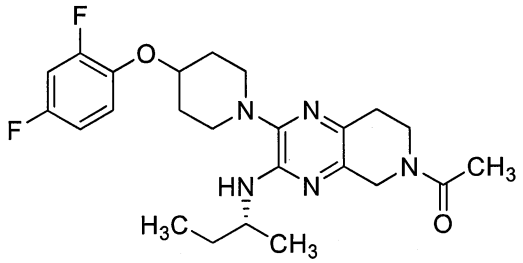


Dung dịch chứa muối TFA của (*S*)-6-benzyl-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (212,2mg, 0,341mmol) trong THF (3,4ml) được xử lý bằng $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 71,9mg, 0,102mmol). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Kim thông khí được lấy đi và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và lọc qua đệm Celite™, rửa giải bằng

EtOAc và MeOH. Dịch lọc được gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (*S*)-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin ở dạng muối TFA (169,0mg) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418,5.

Dung dịch chứa muối TFA của (S)-N-(sec-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (169,0mg) trong DCM (3,18ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (0,077ml, 0,954mmol), tiếp theo là axetic anhydrit (0,060ml, 0,636mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc qua bộ lọc xyranh Millipore® 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất bán rắn màu vàng (84,9mg, 43,4% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-*d*4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 130: (*R*)-1-(3-(*sec*-butylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on

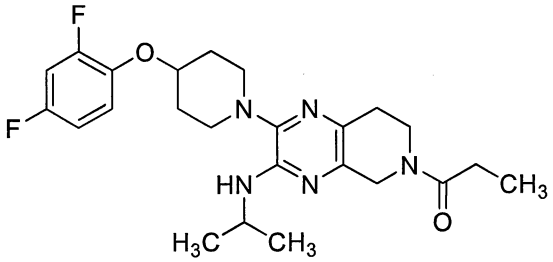


Dung dịch chứa muối TFA của (*R*)-6-benzyl-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (174,6mg, 0,281mmol) trong THF (2,81ml) được xử lý bằng $Pd(OH)_2$ (20% trọng lượng, 59,2mg, 0,084mmol). Khí hydro (bình cầu) được sục qua hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút. Kim thông khí được lấy đi và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho tiếp xúc với không khí và lọc qua đệm Celite™, rửa giải bằng EtOAc/MeOH. Dịch lọc được gom và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (*R*)-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

b]pyrazin-3-amin ở dạng muối TFA (136,4mg) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418,5.

Dung dịch chứa muối TFA của (*R*)-*N*-(*sec*-butyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (136,4mg) trong DCM (2,57ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng pyridin (0,062ml, 0,770mmol), tiếp theo là axetic anhydrit (0,048ml, 0,513mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hấp thụ trong MeOH, lọc qua bộ lọc xyranh Millipore® 0,45µm, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối TFA, dưới dạng chất rắn màu vàng (52,0mg, 32,2% qua hai bước). ^{1}H 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.

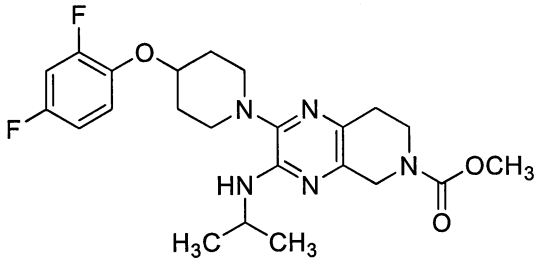
Ví dụ 131: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on



Bổ sung DIPEA (32,5µL, 0,186mmol) và propionic anhydrit (19,2µL, 0,149mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (50mg, 0,124mmol) trong DCM (1,24ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Việc tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (53mg, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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-

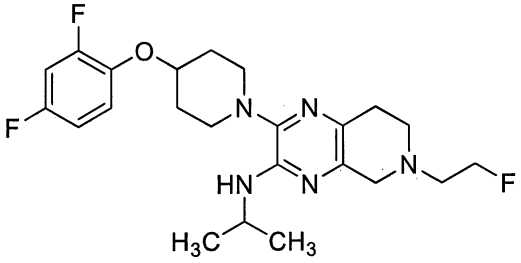
4,21 (m, 1H), 4,46 (tt, J = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 0,8H), 4,56 (s, 1,2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,18 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 482,9.

Ví dụ 132: Metyl 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxylat



Bổ sung metyl cacbonocloridat (0,013ml, 0,170mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (45,6mg, 0,113mmol) và trietylamin (0,039ml, 0,283mmol) trong DCM (0,75ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, làm ấm đến 23°C, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được cho phân bố giữa EtOAc và H_2O. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (0,5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 2% đến 80% trên cột silicagel 12g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48,7mg, 93%) dưới dạng bọt màu trắng. ^{1}H 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.

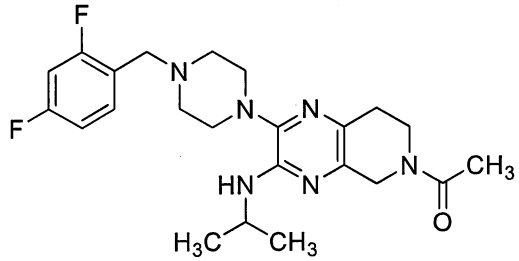
Ví dụ 133: 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(2-floetyl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Bổ sung 1-bromo-2-floetan (0,020ml, 0,268mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (98,4mg, 0,244mmol) và K_2CO_3 (135mg, 0,976mmol) trong axeton (4,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 23°C, một lượng bổ sung 1-bromo-2-floetan (8,2µL, 0,110mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được được đun nóng trong 1,5 giờ nữa ở nhiệt độ 50°C, làm mát xuống 23°C, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được hoàn nguyên trong DMSO, lọc, rửa bằng DMSO, và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 30% đến 70% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, 38,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

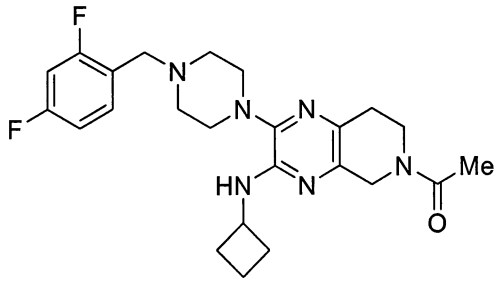
Ví dụ 134: 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,053g, 0,502mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp đang chứa dung dịch màu cam đỏ chứa 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-N-isopropylpyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (0,5g, 1,255mmol) trong axeton (25ml) và dioxan (25ml). Tiếp theo, bổ sung axetic anhydrit (1,179ml, 12,55mmol) vào ở 23°C. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 45°C và 310kPa trong thời gian 9,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng EtOAc, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 10% đến 100% cột NH 60µM cỡ 400 (Shoko Scientific Purif-Pack™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (341mg, 61,1%) dưới dạng bọt màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) δ ppm 1,14-1,19 (m, 6H), 2,08 (s, 1,2H), 2,09 (s, 1,8H), 2,52-2,65 (m, 5H),

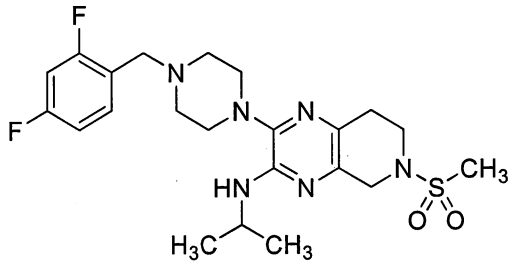
2,70 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,98 (br s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (dt, J = 12,0, 5,7 Hz, 2H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,40 (s, 0,8H), 4,43 (s, 1,2H), 5,35 (d, J = 7,8 Hz, 0,4H), 5,38 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H) 7,08 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,0.

Ví dụ 135: 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



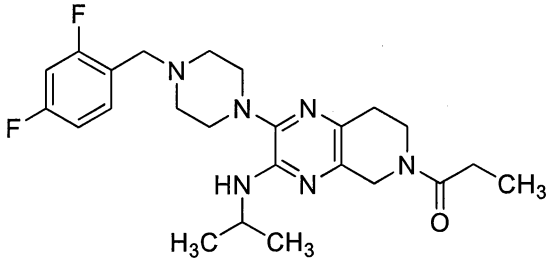
Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,052g, 0,487mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (0,500g, 1,218mmol) trong axeton (25ml) và dioxan (25ml). Tiếp theo, bổ sung axetic anhydrit (1,144ml, 12,18mmol) vào ở 23°C. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 50 giờ ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp thô này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 10% đến 100% trên cột NH 60 µM cỡ 60 (Shoko Scientific Purif-Pack™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon (284mg, 51,1%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 136: 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Bổ sung metansulfonyl clorua (10,6µL, 0,137mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (50mg, 0,124mmol) và DIPEA (0,032ml, 0,186mmol) trong DCM (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được cho phân bố giữa EtOAc (2ml) và nước (1ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong EtOAc và MeOH, được hấp phụ trên silicagel (0,75g), và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải với gradien từ 50% đến 100% EtOAc trong heptan trên cột silicagel 4g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (50,6mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^{1}H 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.

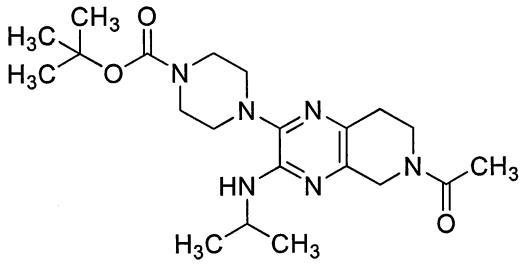
Ví dụ 137: 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on



Bổ sung propionic anhydrit (0,019ml, 0,149mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (50mg, 0,124mmol) và DIPEA (0,032ml, 0,186mmol) trong DCM (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, làm ấm đến 23°C, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa

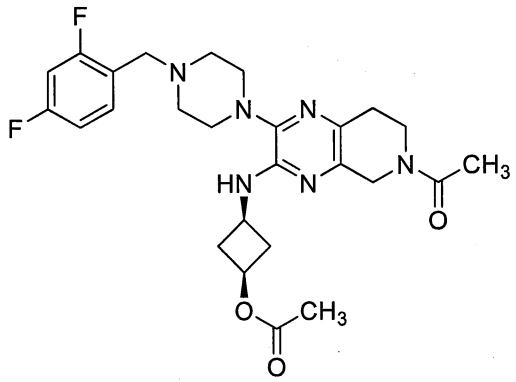
bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong EtOAc và MeOH, được hấp phụ trên silicagel (0,75g), và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 20% đến 100% trên cột silicagel 4g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 84% hiệu suất) dưới dạng bọt màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 138: *tert*-butyl 4-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



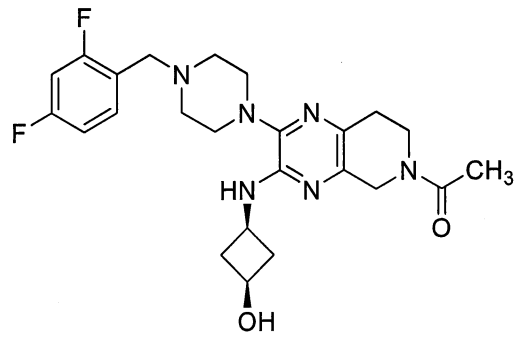
Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,229g, 2,148mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp đang chứa dung dịch màu cam đỏ chứa tert-butyl 4-(3-(isopropylamino)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (2,0g, 5,37mmol) trong axeton (100ml) và dioxan (100ml). Tiếp theo, bổ sung axetic anhydrit (5,04ml, 53,7mmol) vào ở 23°C. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 17 giờ ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 10% đến 100% trên cột NH 60μM cỡ 400 (Shoko Scientific Purif-Pack™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,068g, 47,5%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 139: (1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat



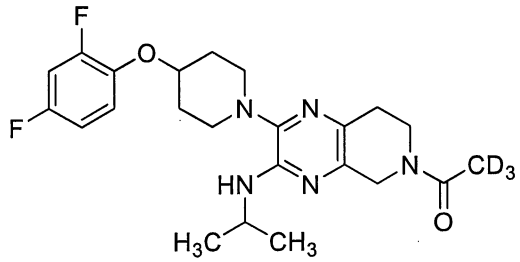
Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,030g, 0,281mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp đang chứa dung dịch màu cam đỏ chứa (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutanol (0,3g, 0,703mmol) trong axeton (15ml) và dioxan (15ml). Tiếp theo, axetic anhydrit (0,661ml, 7,03mmol) Bổ sung vào ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 4 ngày ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (3ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 30% đến 100% trên cột silicagel 90g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (119,7mg, 33,1%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 140: 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung natri metoxit (5,1µL, 0,028mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat (94,8mg, 0,184mmol) trong MeOH (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay at 30°C, tái hoàn nguyên bằng MeOH (2ml), làm mát xuống 0°C, và tôi bằng HOAc (0,005ml). Hỗn hợp phản ứng này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, cho phân bố giữa EtOAc (4ml) và bão hòa NH_4Cl (1ml), và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (79,3mg, 91%) dưới dạng bọt màu da cam hơi vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

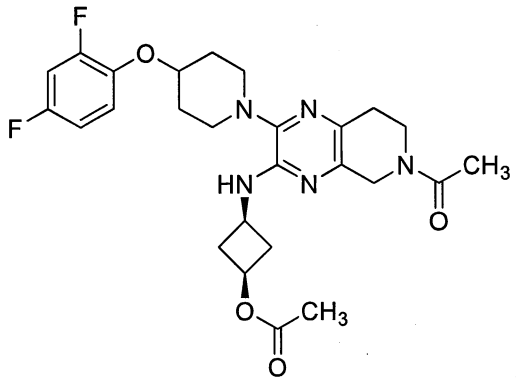
Ví dụ 141: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-*d*3-etan-1-on



Bổ sung axetyl clorua-*d*3 (0,42ml, 5,95mmol) nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (2,4g, 5,95mmol) và DIPEA (1,56ml, 8,92mmol) trong DCM (59,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau khi cô, tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 30% đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,89g, 70,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

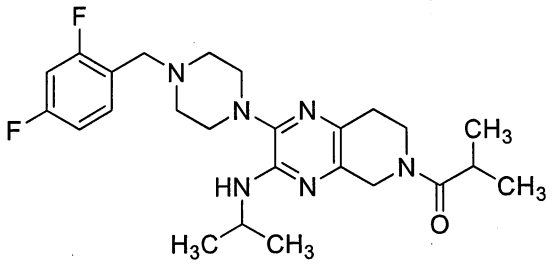
Ví dụ 142: (1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat



Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,035g, 0,332mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp đang chứa dung dịch màu cam đỏ chứa (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutanol (0,355g, 0,831mmol) trong axeton (15ml) và dioxan (15ml). Tiếp theo, bổ sung axetic anhydrit (0,780ml, 8,31mmol) vào ở 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 48 giờ ở nhiệt độ 45°C. Một lượng bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính và axetic anhydrit (0,156ml, 1,661mmol) được bổ sung vào bình phản ứng chịu áp và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 4 ngày nữa ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (3ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 30% đến 100% trên cột silicagel 90g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng HOAc muối. Muối HOAc này được hòa tan trong MeOH, cho qua ống VariPure™ IPE 200mg (HCO_3MP) để loại bỏ HOAc, và ống này được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (165mg, 38,5%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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,

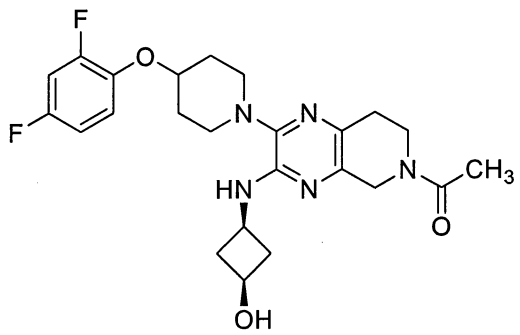
J = 7,3 Hz, 0,6H), 6,28 (d, *J*=7,8 Hz, 0,4H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 516,0.

Ví dụ 143: 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metylpropan-1-on



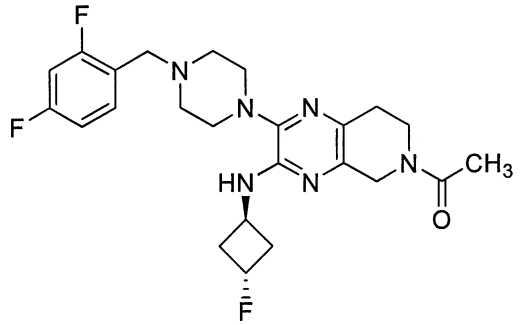
Bổ sung isobutyryl clorua (0,013ml, 0,124mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (50mg, 0,124mmol) và DIPEA (0,032ml, 0,186mmol) trong DCM (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, làm ấm đến 23°C và khuấy trong thời gian 15,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay và cho phân bố giữa EtOAc (4ml) và NH_4Cl (2ml). Tách các lớp và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong EtOAc và MeOH, được hấp phụ trên silicagel (0,25g), và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng EtOAc trong heptan với gradien từ 50% đến 100% trên cột silicagel 4g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (39,3mg, 66,9%) dưới dạng bọt màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 144: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung natri metoxit (7,89µL, 0,043mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat (146,5mg, 0,284mmol) trong MeOH (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay at 30°C, tái hoàn nguyên bằng MeOH (2ml), làm mát xuống 0°C, và tôi bằng HOAc (0,005ml). Hỗn hợp phản ứng này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, cho phân bố giữa EtOAc (6ml) và bão hòa NH_4Cl (4ml), và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (119,5mg, 89%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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 (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.

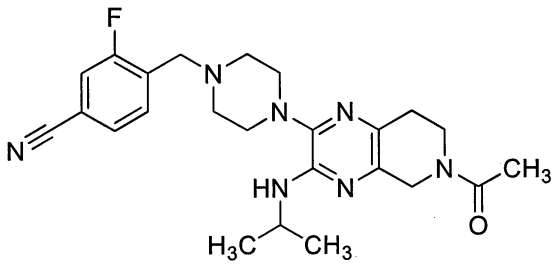
Ví dụ 145: 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(((1*r*,3*r*)-3-floxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung DAST (9,1µL, 0,069mmol) dưới dạng dung dịch trong DCM (0,5ml) ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 2 phút vào dung dịch chứa 1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon (25mg, 0,053mmol) trong DCM (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ –78°C trong thời gian 2 giờ, làm ấm từ từ đến 23°C, và khuấy trong thời gian 14,5 giờ nữa ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống –78°C và bổ sung một lượng bổ sung DAST (0,021ml, 0,159mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến 23°C và khuấy trong thời gian 24 giờ nữa, làm mát xuống 0°C và tôi bằng nước (5ml). Sản phẩm thô được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml), gom dịch chiết hữu cơ, làm khô trên

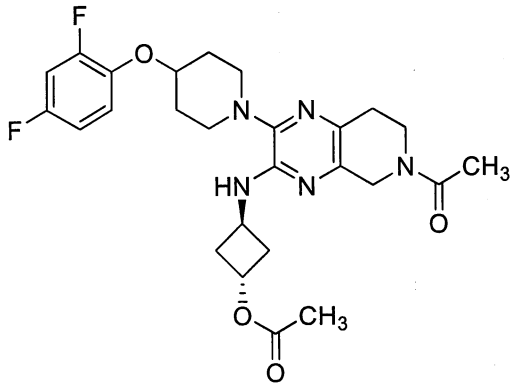
Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không*. Chất liệu thô thu được được tái hoàn nguyên trong DMSO (0,5ml), rửa bằng DMSO (2 x 0,25ml), và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC B bằng cách sử dụng ACN với gradien từ 20% đến 50% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (1,2mg, 3,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 146: 4-((4-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzonitril



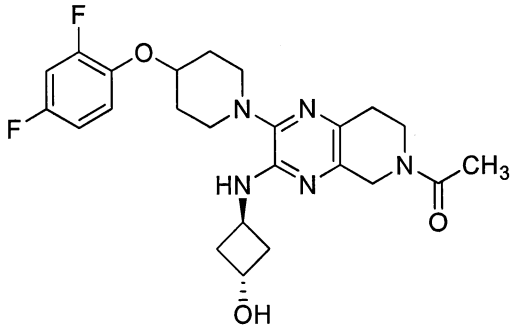
Kết hợp 1-(3-(isopropylamino)-2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon hydroclorua (132,2mg, 0,218mmol) và 3-flo-4-formylbenzonitril (32,6mg, 0,218mmol) trong DCE (1ml) và được bổ sung vào natri triaxetoxyhydroborat (64,8mg, 0,306mmol) ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 43 giờ. Bổ sung một lượng natri triaxetoxyhydroborat nữa (64,8mg, 0,306mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 24 giờ nữa ở nhiệt độ 23°C. Cặn thu được được pha loãng với DCE (1ml), lọc, rửa bằng MeOH, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất liệu thô thu được được hoàn nguyên trong DMSO (1ml), lọc, rửa bằng DMSO (2 x 0,5ml), và được tinh chế bằng Phương pháp HPLC A để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA (28,0mg, 22,68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 147: (1*r*,3*r*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat



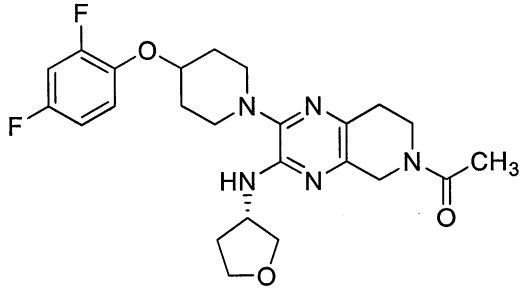
Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,100g, 0,936mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (3ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp chứa dung dịch màu da cam chứa (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutanol (0,8g, 1,872mmol) trong axeton (30ml) và dioxan (30ml). Tiếp theo, axetic anhydrit (1,758ml, 18,72mmol) Bổ sung vào ở 23°C. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ 45°C. Một lượng bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (0,100g, 0,936mmol) và axetic anhydrit (0,352ml, 3,74mmol) được bổ sung vào bình phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 45kPa trong thời gian 2 ngày nữa ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được hòa tan trong toluen (2ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng EtOAc với gradien từ 30% đến 100% trong heptan trên cột silicagel 160g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (270mg, 28,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

Ví dụ 148: 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(((1*r*,3*r*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung natri metoxit (5,8µL, 0,031mmol) ở nhiệt độ 23°C vào huyền phù màu trắng đục chứa (1*r*,3*r*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat (108mg, 0,209mmol) trong MeOH (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 15 phút, cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay at 30°C, tái hoàn nguyên bằng MeOH (2ml), làm mát xuống 23°C, và tôi bằng HOAc (0,010ml). Hỗn hợp phản ứng này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, cho phân bố giữa EtOAc (6ml) và bão hòa NH_4Cl (4ml), và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (99mg, 100%) dưới dạng bọt màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

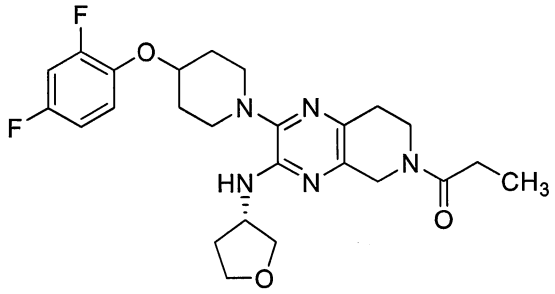
Ví dụ 149: (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung Ac_2O (4,8ml, 50,9mmol) và Pd/C (400mg, 3,76mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (2,0g, 4,68mmol) trong dioxan:axeton (50ml; 1,5:1); tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong môi trường H2 (345 kPa) trong 72 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite™ và rửa bằng EtOAc. Dung dịch phản ứng

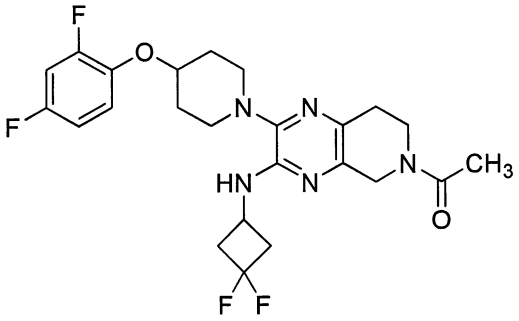
được pha loãng với EtOAc (50ml) và rót vào dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (50ml), tiếp theo, rửa bằng nước muối (2 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà nó được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (193,4mg) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^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.

Ví dụ 150: (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on



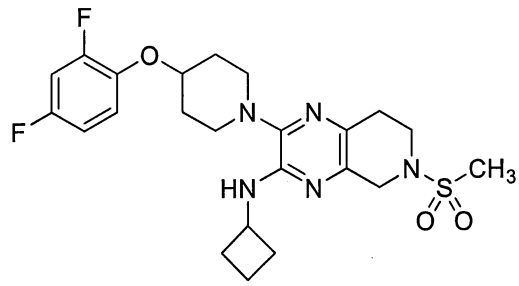
Bổ sung propionic anhydrit (7ml, 3,76mmol) và Pd/C (400mg, 3,76mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (2,5g, 5,85mmol) trong dioxan:axeton (105ml, 1,5:1); tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C và trong môi trường H_2 (345 kPa) trong 72 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite™ và rửa bằng EtOAc. Dung dịch phản ứng được pha loãng với EtOAc (50ml) và rót vào dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (50ml) tiếp theo, rửa bằng nước muối (2 x 30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra sản phẩm thô, mà nó được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (125mg) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^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.

Ví dụ 151: 1-(3-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on



Bổ sung paladi, 10% trọng lượng trên than hoạt tính (23,8mg, 0,223mmol) dưới dạng vữa trong dioxan (2ml) trong môi trường nitơ vào bình phản ứng chịu áp đang chứa dung dịch màu vàng cam chứa *N*-(3,3-difloxyclobutyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin (250mg, 0,559mmol) trong axeton (10ml) và dioxan (10ml). Tiếp theo, bổ sung axetic anhydrit (0,525ml, 5,59mmol) vào ở 23°C. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ 310kPa trong thời gian 45 giờ ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite™, rửa bằng dioxan, và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất thô tạo ra được tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng chất rửa giải EtOAc trong heptan với gradien từ 30% đến 100% trên cột silicagel 80g (Single Step™) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (145mg, 52,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp các chất đồng phân hình học) 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.

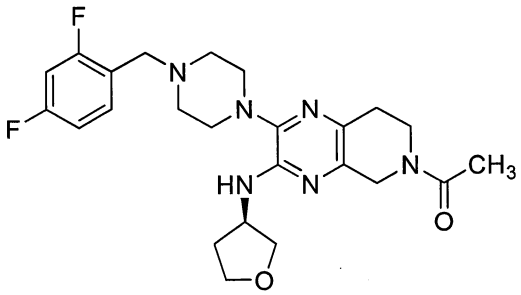
Ví dụ 152: *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 11 bằng cách sử dụng *N*-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H 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,

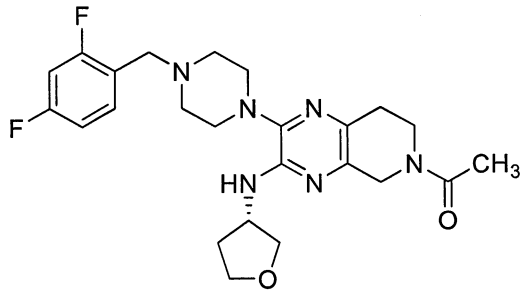
4H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,45 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,30-4,44 (m, 1H), 4,52 (tt, J = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H), 7,23-7,37 (m, 2H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 494,0.

Ví dụ 153: (*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



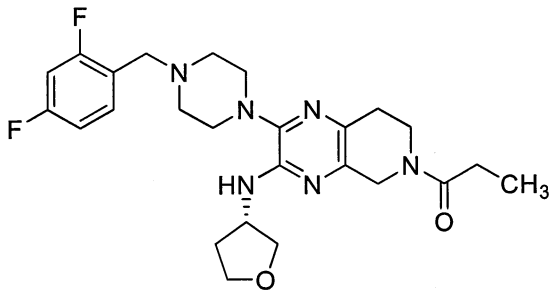
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 149 bằng cách sử dụng (*R*)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,82-1,86 (m, 1H), 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.

Ví dụ 154: (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



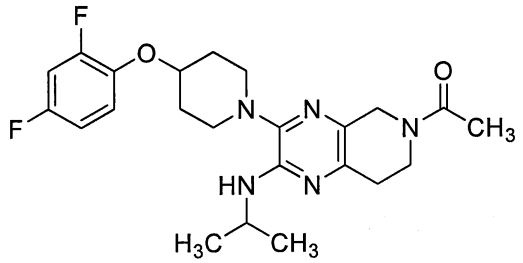
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với 149 bằng cách sử dụng (*S*)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,82-1,86 (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.

Ví dụ 155: (*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 150 bằng cách sử dụng (*S*)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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.

Ví dụ 156: 1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 120 bằng cách sử dụng 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin, HCl để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng màng không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, 157ontrol157-*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.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc ở dạng chế phẩm dược. Trong thực tiễn, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng các chế phẩm dược, tức là, trong hỗn hợp với ít nhất một tá dược dược dụng. Tỷ lệ và loại

(các) tá dược dược dụng bất kỳ được xác định bởi các thuộc tính của hợp chất được lựa chọn theo sáng chế, đường dùng được lựa chọn, và thông lệ dược tiêu chuẩn.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược bao gồm: hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá dược dược dụng.

Để điều trị một cách có hiệu quả cho bệnh nhân cần điều trị, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng và đường dùng bất kỳ làm cho hợp chất này sinh khả dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều đường dùng, bao gồm đường miệng, cụ thể là bởi các viên nén và các viên nang. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng các đường ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là bằng cách hít, dưới da, trong bắp, trong tĩnh mạch, trong động mạch, thẩm thấu qua da, đường mũi, trực tràng, âm đạo, mắt, tại chỗ, dưới lưỡi, và trong má, trong bụng, trong mỡ, tiêm ống tủy và thông qua việc phân phối cục bộ ví dụ bằng ống thông hoặc ống nong động mạch.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng lựa chọn dạng và đường dùng thích hợp dựa trên các đặc tính cụ thể của hợp chất được lựa chọn, sự rối loạn hoặc tình trạng cần được điều trị, rối loạn hoặc tình trạng, và các trường hợp liên quan khác. Các chế phẩm dược theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng các viên nén, viên nang, viên con nhộng, giấy, viên hình thoi, miếng bọc, cồn ngọt, thuốc mỡ, miếng dán trên da, bình xịt, thuốc xông, thuốc đạn, dung dịch, và hỗn dịch.

Các chế phẩm dược của sáng chế được bào chế theo cách thức đã biết trong lĩnh vực dược và bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế là thành phần hoạt tính. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể được thay đổi dựa trên dạng cụ thể của nó và để cho thuận tiện, có thể nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 50% của khối lượng của dạng liều đơn vị. Thuật ngữ "tá dược dược dụng" đề cập đến các tá dược thông thường được sử dụng trong bào chế các chế phẩm dược và nên nguyên chất về mặt dược và không độc với lượng được sử dụng. Chúng thông thường là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng mà trong tổng thể có thể dùng làm tá dược lỏng hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Một số ví dụ về tá dược dược dụng được tìm thấy trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences và Handbook of Pharmaceutical Excipients và bao gồm chất pha loãng, tá dược lỏng, chất mang, nền mỡ, chất gắn kết, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, nền gel, chất nền giải phóng liên tục, chất ổn định, chất bảo quản, dung môi,

chất tạo huyền phù, chất đệm, chất nhũ hóa, chất nhuộm màu, chất đẩy, chất bọc, và các tá dược khác.

Tốt hơn là, các chế phẩm dược bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều thông thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến khoảng 100mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" đề cập đến đơn vị riêng lẻ về mặt vật lý chứa số lượng định trước của thành phần hoạt tính, kết hợp với tá dược thích hợp, nhờ đó một hoặc nhiều thành phần được sử dụng trong suốt phác đồ liều để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn. Một hoặc nhiều "dạng liều đơn vị" có thể được dùng để tác động đến liều lượng điều trị, thông thường theo thời gian biểu hằng ngày.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm là dược phẩm được điều chỉnh phù hợp để dùng qua đường miệng, chẳng hạn viên nén hoặc viên nang hoặc chế phẩm lỏng, ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch, được điều chỉnh phù hợp cho việc dùng qua đường miệng. Theo một phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm dược là chế phẩm lỏng được điều chỉnh phù hợp cho để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Các hợp chất theo sáng chế là chất điều biến GPR6, đặc biệt là, cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo, và do vậy, là hữu ích trong điều trị và phòng ngừa các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6. Như đã đề cập trên đây, các đích thể vân chủ yếu của việc phân bố dây thần kinh sinh dopamin tập trung vào tế bào gai trung bình (MSNs) của lộ trình đầu ra của dự vỏ não trung gai (gián tiếp) và thể vân chất đen (trực tiếp). MSNs của lộ trình đầu ra trực tiếp biểu hiện các thụ thể dopamin D1 trong khi chúng trong lộ trình gián tiếp biểu hiện các thụ thể D2. GPR6 được làm giàu ở thụ thể D2 biểu hiện MSNs trong vùng vân tại đó hoạt tính của GPR6 là trái ngược về mặt chức năng với việc truyền tín hiệu của thụ thể D2. Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của Gs liên hợp với GPR6 làm giảm cAMP trong MSNs và tạo ra sự lựa chọn về chức năng khác với dopamin được hoạt hóa bằng các thụ thể D2.

Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của GPR6 liên hợp với Gs tạo ra chức năng khác cho việc hoạt hóa qua trung gian dopamin của các thụ thể D2. Do đó, các hợp chất có khả năng điều biến hoạt tính của GPR6 là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần. Ví dụ, các rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson và bệnh Huntington riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất khác khác được phê chuẩn để điều trị bệnh Parkinson bao gồm L-DOPA, chất chủ vận sinh dopamin, chất ức chế MAO B, chất ức chế DOPA decarboxylaza và chất ức chế C(O)MT. Các bệnh khác có thể điều trị bằng cách điều biến GPR6 bao gồm chứng nghiện thuốc và rối

loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được đề xuất để sử dụng làm dược phẩm. Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế, bao gồm sử dụng để bào chế dược phẩm, điều trị các tình trạng liên quan đến GPR6 được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm các chất điều biến GPR6 cho các đối tượng khác nhau (*ví dụ*, người, động vật có vú không phải người và không phải động vật có vú).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "tình trạng," "rối loạn," và "bệnh" đề cập đến tình trạng không khỏe hoặc bất thường bất kỳ. Thuật ngữ "các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6" bao gồm tình trạng, rối loạn, và bệnh trong đó chất điều biến GPR6 tạo ra lợi ích chữa bệnh, như bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm.

Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" bao gồm việc cải thiện các trạng thái được mô tả ở đây. Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" bao gồm tất cả các quy trình làm chậm, ngăn chặn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc ngừng tình trạng hoặc sự tiến triển của các trạng thái được mô tả ở đây, nhưng không nhất thiết biểu thị sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng hoặc sự chữa khỏi trạng thái. Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" nhằm bao gồm điều trị chữa trị các rối loạn trên. Các thuật ngữ "điều trị," "sự điều trị," và "việc điều trị" nhằm bao gồm điều trị phòng ngừa các rối loạn nêu trên.

Như được sử dụng ở đây các thuật ngữ "bệnh nhân" và "đối tượng" bao gồm người và các động vật không phải người, ví dụ, động vật có vú, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, chuột lang, chó, mèo, thỏ, bò, ngựa, cừu, dê, và lợn. Thuật ngữ cũng bao gồm chim, cá, bò sát, lưỡng cư, và các động vật tương tự. Nên hiểu rằng bệnh nhân cụ thể hơn là con người. Cũng, các bệnh nhân và đối tượng cụ thể hơn là động vật có vụ không phải người, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, và chó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" đề cập đến lượng của hợp chất theo sáng chế điều trị, dựa trên việc sử dụng liều đơn hoặc đa liều, bệnh nhân đang chịu đựng tình trạng được đề cập. Lượng hữu hiệu có thể dễ dàng được xác định nhờ chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, là chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát các kết quả thu được trong các trường hợp chuẩn đoán. Khi xác định lượng hữu hiệu, liều, số lượng các tác nhân được xem xét bởi chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở: loại bệnh nhân; thể trọng, tuổi, và tình trạng sức khỏe chung; tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh cụ thể mắc phải; mức độ hoặc mức mắc phải hoặc mức độ nghiêm trọng của tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh, phản hồi của bệnh nhân riêng biệt; hợp chất cụ thể được dùng; hình thức dùng; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng; chế độ liều được lựa chọn; sự sử dụng dược phẩm đi kèm; và các trường hợp liên quan khác. Lượng hiệu quả của sáng chế, liều lượng điều trị, được cho là nằm trong khoảng từ 1mg đến 200mg. Các lượng cụ thể có thể được xác định bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực. Mặc dù các liều lượng này được dựa trên đối tượng con người trung bình có trọng lượng nằm trong khoảng từ 60kg đến 70kg, bác sỹ sẽ có thể xác định được liều thích hợp cho các bệnh nhân khác.

Dấu hiệu phân biệt bệnh lý của bệnh Parkinson (PD) là sự hao hụt tế bào thần kinh trong vùng chất đen. Sự thoái biến của lộ trình nhân đen thể vân sẽ làm giảm nồng độ thể vân của dopamin mà sẽ dẫn đến các biểu hiện lâm sang vận động hoặc không vận động. Nhiều bệnh nhân mắc bệnh Parkinson được điều trị bằng levodopa, một tiền dược chất cho dopamin. Levodopa có nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng thông thường bao gồm rối loạn vận động do levodopa (levodopa induced dyskinesia-LID), nổi hứng, thôi thúc không kìm chế được (impulsive control disorder-ICD), triệu chứng tâm thần và rối loạn giấc ngủ. LID là bệnh có tiến triển (90% các bệnh nhân PD phát triển thành LID trong vòng 10 năm). Việc thích nghi không thể đảo ngược được xuất hiện trong quá trình truyền tín hiệu của thụ thể D1 trong MSNs ở mô hình loài gặm nhấm của LID bao gồm việc gây tê được làm giảm dẫn đến sự nhạy cảm quá mức trong lộ trình trực tiếp. Việc làm bất hoạt về mặt di truyền của các thụ thể D1 chứ không phải D2 có tác dụng thủ tiêu LID ở chuột nhắt. Tuy nhiên, việc phong bế sự truyền tín hiệu của thụ thể D1 không làm ảnh hưởng đến hiệu quả chống lại hội chứng Parkinson của L-DOPA.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để dùng trong điều trị bệnh Parkinson.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với một hoặc nhiều các hợp chất hoặc liệu pháp hoạt động dược lý khác để dùng trong điều trị bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm và hợp chất này có thể được dùng đồng thời, liên tục hoặc riêng rẽ. Các sự kết hợp này có thể tạo ra ưu thế liệu pháp đáng kể, bao gồm ít tác dụng phụ hơn, cải thiện khả năng điều trị cộng đồng bệnh nhân đang được điều trị, hoặc hoạt tính hiệp

đồng. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với levodopa để điều trị bệnh Parkinson. Sáng chế đề xuất hợp chất như xác định trên đây để dùng trong điều trị bệnh Parkinson trong đó việc sử dụng bao gồm: cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu kết hợp với levadopa. Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế kết hợp với levadopa, để dùng trong điều trị bệnh Parkinson.

Hoạt tính của các hợp chất làm chất điều biến GPR6 có thể được xác định bằng nhiều loại phương pháp, bao gồm phương pháp *in vitro* và *in vivo*.

Ví dụ A.1

Ức chế hoạt tính cAMP của thử nghiệm GPR6 in vitro

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này đo khả năng của các hợp chất để ức chế hoạt tính cAMP chủ yếu của thụ thể GPR6 được biểu hiện ở tế bào CHO-K1. Tế bào CHO được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR6, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetraxyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200ug/mL Hygromycin. Thụ thể GPR6 biểu hiện được kích thích trong 20 hrs with 1μg/ml doxyxyclin (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. 162opamin bổ sung doxyxyclin, tế bào được dàn mỏng với mật độ 250-500 tế bào trên mỗi lỗ trong đĩa đáy trong suốt màu đen nửa thể tích (Costar) và cho vào tủ ấp (37°, 5% $C(O)_2$) trong 20 giờ trước thử nghiệm cAMP.

Môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi tế bào và chúng được rửa bằng 50μL đệm Ringer ($MgCl_2$ 0,047mg/mL, NaH_2PO_4 0,18mg/mL, Na_2HPO_4 0,1mg/mL, KCl 0,34mg/mL, $NaHC(O)_3$ 1,26mg/mL, D-glucoza 1,8mg/mL, NaCl 7mg/mL; pH=7,4). Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong đệm Ringer chứa 0,5% axit béo không chứa BSA và được ủ trong các tế bào trong 45 phút ở nhiệt độ 37° và 5% $C(O)_2$. 162opamin ủ, các tế bào được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch vết Eu-cAMP từ kit thử nghiệm Perkin Elmer Lance HTRF UltracAMP (TRF0264). Tiếp theo, dung dịch UlightTM-anti-cAMP từ kit Lance HTRF được bổ sung và được ủ trong máy lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi phát hiện HTRF trong BMG PolarStar Omega.

Đường cong IC_{50} được tạo ra với phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5,03. Các trị số IC_{50} đo được (μM) của các hợp chất ví dụ trong thử nghiệm này được cung cấp trong bảng dưới đây.

Ví dụ A.2

Ức chế hoạt tính cAMP của thử nghiệm GPR6 in vitro

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này đo khả năng của các hợp chất để ức chế hoạt tính cAMP chủ yếu của thụ thể GPR6 được biểu hiện ở tế bào CHO-K1. Tế bào CHO được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR6, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetraxyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200ug/mL Hygromycin. Việc biểu hiện thụ thể GPR6 được kích thích trong 20 giờ bằng 2μg/ml doxyxyclin (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. 163opamin bổ sung doxyxyclin, các tế bào được dàn mỏng với mật độ 450-750 tế bào trên mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ đáy trong suốt màu đen nửa thể tích (Costar) và cho vào tủ ấp (37°, 5% CO_2) trong 20 giờ trước khi thử nghiệm cAMP.

Môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi tế bào và chúng được rửa bằng dung dịch đệm Ringer với thể tích 50μL/lỗ ($MgCl_2$ 0,047mg/mL, NaH_2PO_4 0,18mg/mL, Na_2HPO_4 0,1mg/mL, KCl 0,34mg/mL, $NaHCO_3$ 1,26mg/mL, D-glucoza 1,8mg/mL, NaCl 7mg/mL; pH=7,4). Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong đệm Ringer chứa 0,5% axit béo không chứa BSA và 300 μM IBMX và được ủ trong các tế bào trong 45 phút ở nhiệt độ 37° và 5% CO_2. 163opamin ủ, các tế bào được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch vết Eu-cAMP từ kit thử nghiệm Perkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP (TRF0263). Tiếp theo, dung dịch UlightTM-anti-cAMP từ kit Lance HTRF được bổ sung và được ủ trong máy lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi phát hiện HTRF trong đầu đọc đĩa Perkin Elmer Envision.

Các đường cong IC_{50} được tạo ra với phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5,03. Các trị số IC_{50} đo được (μM) của các hợp chất ví dụ trong thử nghiệm này được cung cấp trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ số	A.1 IC_{50}	A.2 IC_{50}	Ví dụ số	A.1 IC_{50}	A.2 IC_{50}	Ví dụ số	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
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
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	

Ví dụ B

Chứng bắt thế do haloperidol gây ra – mô hình bệnh Parkinson ở loài gặm nhấm in vivo

Triệu chứng vận động của bệnh Parkinson bao gồm chứng mất vận động, bradykinesia, sự cứng, sự bất thường về việc 165opa mình và tư thế và kết hợp với sự hao tổn tế bào sinh 165opamine chất xám và sự suy giảm lượng 165opamine của thể vân. Việc dùng haloperidol cho loài gặm nhấm dẫn đến tình trạng như hội chứng Parkinson thoáng qua mà có thể đảo ngược được bằng cách dùng L-Dopa (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357–1391) và các thuốc khác đã được phê chuẩn về mặt lâm sang để điều trị bệnh Parkinson. Haloperidol đối kháng dopamine D2 và, ở phạm vi nhỏ hơn, các thụ thể D1 trong các nơron có 165opamine165 bình mà

bao gồm các lần lượt lộ trình gián tiếp và trực tiếp của mạch vận động. Việc phong bế tổng lực kết quả truyền 166opamine của thể vân trong quá trình đốt cháy dòng xuôi bất thường trong vòng các mạch của hạch nền mà biểu thị ở dạng triệu chứng của sự cứng cơ và chứng bắt thế. Chứng bắt thế đã được đòi hỏi để phản ánh dấu hiệu lâm 166opa của bệnh Parkinson, nhờ đó các bệnh nhân thể hiện sự bất lực để bắt đầu các chuyển động.

Chuột Sprague-Dawley đực (Charles River, Calco, Italy) có trọng lượng 175-200g được sử dụng. Theo cách khác, chuột nhắt C57Bl6 đực có trọng lượng 25-35g được sử dụng. Tình trạng bắt thế được gây ra bằng cách dùng dưới da chất đối kháng thụ thể dopamine – haloperidol (0,3mg/kg, dưới da), 90 phút trước khi thử nghiệm các con chuột trong thử nghiệm lưới thẳng đứng. Đối với thử nghiệm này, các con chuột hoặc chuột nhắt được cho lên nắp dạng lưới của chuồng thủy tinh plexi có kích thước 25cm x 43cm được đặt nghiêng một góc khoảng 70 độ với bàn thí nghiệm. Các con chuột được đặt trên lưới sao cho bốn chân dạng và duỗi ra ("tư thế kiểu ếch"). Việc sử dụng tư thế không tự nhiên này là yêu cầu tối thiểu về đặc trưng của thử nghiệm này về chứng bắt thế. Thời gian kéo dài từ khi bố trí chân cho đến khi loại bỏ xong lần đầu của một chân (xuống tiềm 166opa) được đo tối đa trong 120 giây đối với chuột. Đối với chuột nhắt, hai chân trước của chuột được đặt trên thanh kim loại nằm ngang đặt ở vị trí cao 2 insơ (5,08cm) ở phía trên bề mặt thủy tinh plexi và thời gian được ghi lên đến 30 giây cho mỗi thử nghiệm. Thử nghiệm kết thúc khi chân trước của chuột trở về bề mặt hoặc sau 30 giây. Thử nghiệm được lặp lại ba lần và kết quả trung bình của ba lần thử nghiệm được thông báo là số liệu cường độ của chứng bắt thế.

Chứng bắt thế được đo vào thời điểm 30 phút, 120 phút, và/hoặc 240 phút sau khi cho các con chuột dùng qua màng bụng liều 0,3mg/kg haloperidol cùng với hợp chất thử nghiệm là chất điều biến GPR6. Nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương và não được xác định bằng cách gom mẫu mô vào thời điểm cuối của thử nghiệm, là thời điểm 120 hoặc 240 phút. Một số lượng đại diện hợp chất theo sáng chế được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg qua màng bụng, dưới da hoặc qua đường miệng cùng với haloperidol. Chất đối kháng A2a KW6002 (istradefyllin) được dùng với liều 0,6mg/kg qua màng bụng để làm đối chứng dương.

Kết quả đo % đảo ngược của các hợp chất ví dụ trong thử nghiệm này được cung cấp trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ số	Loài	Liều (mpk)	Đường dùng	% đảo ngược 30 phút	120 phút
47	Chuột	30	qua màng bụng	75,7*	82,1*
		10	qua màng bụng	83,4*	76,5*
		1	qua màng bụng	39,1	57,9*
		0,1	qua màng bụng	-5,7	27,3

*-sự khác biệt có ý nghĩa hơn đối chứng chất dẫn thuốc, thử nghiệm ANOVA một chiều với hiệu chỉnh thử nghiệm đa biến Bonferroni.

Ví dụ C

Mô hình bị thương bởi 6-hydroxydopamin– mô hình bệnh Parkinson ở loài gặm nhấm in vivo

Chuột cái trưởng thành (10) trước tiên được đánh giá về hoạt tính vận động tiền phẫu thuật bằng cách sử dụng hệ thống theo dõi hoạt tính tự động mà ghi lại thanh xà bị gãy trên khu vực sàn thử nghiệm. Việc thanh xà bị gãy được tổng kết sau 3 giờ đầu tiên sau khi các con chuột được cho lên sàn thử nghiệm và ghi lại số lần hoạt động. Để làm tổn hại một cách chọn lọc các đầu tận dây thần kinh sinh 167opamine trong vùng vân, 20µg 6-hydroxydopamin được tiêm trực tiếp vào hai bên vùng vân (tức là, ở hai bên não). Sau 4 tuần phục hồi, các con chuột được thử nghiệm lại về hoạt tính vận động, và quan sát thấy sự giảm đáng kể số lần hoạt động. Chất dẫn thuốc và hợp chất của Ví dụ 47 (0,5% metylxenluloza) được dùng liều qua đường miệng với liều 0,1, 1,0, hoặc 10mg/kg trong mô hình nghiên cứu chéo (chu kỳ làm sạch 5-10 ngày), và sau khi dùng liều số lần hoạt động được đo trong 3 giờ. Vào cuối giai đoạn thử nghiệm, khi mỗi con chuột đã được điều trị một lần, dữ liệu được phân tích. Số lần hoạt động (sai số chuẩn của trị số trung bình) trong nhóm tiền phẫu thuật và hậu phẫu

và nhóm được điều trị và nhóm đối chứng dùng chất dẫn được xác định và được cung cấp trong Bảng 3 dưới đây:

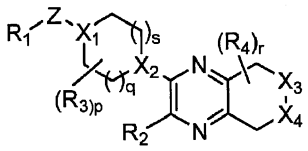
Bảng 3

Nhóm điều trị	Trung bình	S.E.M
Tiền phẫu thuật	12171	1601
dùng chất dẫn	7253	768
0,1mg/kg	11422*	1071
1,0mg/kg	15334*	2013
10mg/kg	19368*	1410

*-sự khác biệt có ý nghĩa hơn đối chứng chất dẫn thuốc, thử nghiệm ANOVA một chiều với hiệu chỉnh thử nghiệm đa biến Bonferroni.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{3-8} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy, halo, hydroxy, và C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy;

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy; và

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl;

X_1 là N và X_2 là CH; hoặc

X_1 là CH và X_2 là N; hoặc

X_1 là N và X_2 là N;

khi X_1 là N, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -C(O)-, và $-S(O)_2-$;

khi X_1 là CH, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkylen, C_{1-6} haloalkylen, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, và $-S(O)_2-$;

q bằng 0, 1, hoặc 2;

s bằng 0, 1, hoặc 2;

R_2 là $-OR_5$ hoặc $-NR_6R_7$;

R_3, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và triflometyl;

p là 0, 1, hoặc 2;

R_4, mỗi lần được lấy, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, hydroxy, và halo;

r là 0 hoặc 1;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

R_7 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

C_{3-8} xycloalkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy;

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; và

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxyl, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

X_3 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_4 là NR_8; hoặc

X_3 là NR_8 và X_4 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4;

R_8 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl, $-S(O)_2-R_9$, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$, và $-C(O)-OR_{13}$;

R_9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

R_{10} được chọn từ nhóm bao gồm:

hydro;

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, C_{3-8} xycloalkyl, halo, hydroxy, và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl, C_{1-10} heteroaryl, và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

C_{3-8} xycloalkyl;

C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy;

C_{1-10} heteroaryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-9} amit, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; và

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

R_{11} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

R_{12} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl; hoặc

R_{11} và R_{12} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân bão hòa, có 4 đến 7 cạnh tùy ý có thêm 1 nguyên tử khác loại trên nhân được chọn từ nhóm gồm N, O, và S; trong đó nhân bão hoà có 4 đến 7 cạnh này tuỳ ý được thế trên nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon trên nhân bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

xyano;

halo;

hydroxy;

amino;

C_{3-6} heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo, và hydroxy, và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C_{1-4} alkyl;

C_{1-9} amit;

C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy; C_{1-9} amit; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{1-5} oxycacbonyl; xyano; C_{3-8} xycloalkyl; halo; hydroxy; và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl;

và C_{1-4} alkoxy; và

trong đó nhân bão hoà có 4 đến 7 cạnh này được thế trên nguyên tử nitơ trên nhân bổ sung bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: hydrogen, C_{3-8} xycloalkyl, và C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkoxy; C_{1-9} amit; amino; C_{1-8} alkylamino; C_{1-5} oxycacbonyl; xyano; C_{3-8} xycloalkyl; halo; hydroxy; và C_{3-6} heteroxyclyl tuỳ ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C_{1-4} alkyl; C_{1-10} heteroaryl; và phenyl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-9} amit, amino, C_{1-8} alkylamino, C_{1-5} oxycacbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C_{1-8} sulfonyl, và triflometyl; và

R_{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X_1 là CH và X_2 là N.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X_1 là N và X_2 là N.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 3, trong đó X_3 được chọn từ nhóm bao gồm CH_2 và CHR_4 và X_4 là NR_8.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R_1 là C_{6-10} aryl tuỳ ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amino, triflometyl, và triflometoxy.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z là C_{1-6} alkylen.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Z là -O-.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z là -C(O)-.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R_2 là $-NR_6R_7$.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

xyclopropyl(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetan-1-on;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N*-(2-metoxyetyl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon;

3-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-3-oxopropannitril;

4-((1-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

xyclopropyl(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;

1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetan-1-on;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

2-(4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-flo-4-((1-(3-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril;

(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(morpholino)metanon;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N-(2-metoxyetyl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon;

3-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-3-oxopropannitril;

(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(isoxazol-5-yl)metanon;

4-((1-(6-axetyl-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril;

4-((1-(6-(xyclopropancacbonyl)-2-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)-3-flobenzonitril;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-6-(metyl-L-prolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin;

(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetan-1-on;

3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril;

3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-(2-metoxyaxetyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril;

3-flo-4-((1-(2-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril;

3-(4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

N-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

N-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon;

1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon;

xyclopropyl(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;

xyclopropyl(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;
xyclopropyl(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;
1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon;
1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon;
1-(3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;
1-(2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;
2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;
1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;
2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;
1-(2-((2,2-difloetyl)amino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon;
(*R*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;
1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;
1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon;
2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;
2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;
3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N,N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(3-((2,2-difloetyl)amino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

N-(2,2-difloetyl)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

metyl 3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxylat;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(2-floetyl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

(*R*)-1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

N-xyclopropyl-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

N-xyclopropyl-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

N-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

(*R*)-*N*-xyclopropyl-3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

(5-chloro-2-flophenyl)(1-(2-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)metanon;

1-(3-(4-(5-chloro-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(4-(5-chloro-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

(5-chloro-2-flophenyl)(1-(3-(isopropylamino)-6-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)metanon;

1-(2-(4-(5-chloro-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(4-(5-chloro-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

1-(2-(tert-butylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(*tert*-butylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

1-(2-((2,2-difloetyl)amino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

1-(2-(xyclobutylamino)-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(xyclobutylamino)-3-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*-dimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

N-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon;

(*S*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5H)-yl)-2,2-difloetanon;

1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2,2-difloetanon;

(*S*)-1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

(*R*)-1-(3-(2,2-difloetylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

1-(2-(xyclopropylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(xyclopropylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*,5-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxamit;

N-xyclopropyl-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N,N*,7-trimetyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5H)-carboxamit;

N-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6,7-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[4,3-b]pyrazin-6(5H)-yl)-2,2-difloetanon;

1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxyetanon;

N-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

(2*S*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

(2*R*)-1-(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metoxypropan-1-on;

xyclopropyl(2-(2,2-difloetylamino)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7-metyl-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)metanon;

6-(2,2-difloetyl)-3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-amin;

(*S*)-1-(2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

(*S*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt;

(*R*)-2-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt;

1-(3-(4-(3-flophenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

1-(2-(isopropylamino)-3-(4-(3-metoxyphenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

1-(3-(4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(3-(4-(4-flophenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

3-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carbaldehyt;

1-(3-(4-(2-flo-4-metoxyphenylsulfonyl)piperidin-1-yl)-2-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-b]pyrazin-6(5H)-yl)etanon;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-((1-metoxypropan-2-yl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

(*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-((1-metoxypropan-2-yl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

(*S*)-1-(3-(*sec*-butylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

(*R*)-1-(3-(*sec*-butylamino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on;

metyl 2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-carboxylat;

2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(2-floetyl)-*N*-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-*N*-isopropyl-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on;

tert-butyl 4-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylat;

(1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat;

1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-*d*3-etan-1-on;

(1*s*,3*s*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat;

1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)-2-metylpropan-1-on;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(((1*s*,3*s*)-3-hydroxyxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(((1*r*,3*r*)-3-floxyclobutyl)amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

4-((4-(6-axetyl-3-(isopropylamino)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzonitril;

(1*r*,3*r*)-3-((6-axetyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)amino)xyclobutyl axetat;

1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(((1*r*,3*r*)-3-hydroxyxyclobutyl)-amino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on;

1-(3-((3,3-difloxyclobutyl)amino)-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etan-1-on;

N-xyclobutyl-2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-3-amin;

(*R*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon;
(*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon; và
(*S*)-1-(2-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)propan-1-on.

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là 1-(2-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-*b*]-pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon.

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là 1-(2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-3-(isopropylamino)-7,8-dihydropyrido-[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là 1-(3-(xyclobutylamino)-2-(4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-7,8-dihydropyrido-[3,4-*b*]pyrazin-6(5*H*)-yl)etanon.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng.