



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I809395 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：110118089

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/20 美國

61/919,661

(71)申請人：日商武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：布朗 傑森 BROWN, JASON (US)；希區考克 史帝芬 HITCHCOCK, STEPHEN (US)；霍普金斯 瑪莉亞 HOPKINS, MARIA (US)；菊地正太 KIKUCHI, SHOTA (JP)；默尼斯錢 豪格 MONENSCHEN, HOLGER (DE)；芮查德 荷莉 REICHARD, HOLLY (US)；施列瑟 克里斯丁 SCHLEICHER, KRISTEIN (US)；孫會凱 SUN, HUIKAI (CN)；馬克林 陶德 MACKLIN, TODD (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 01/62765A2

審查人員：吳祖漢

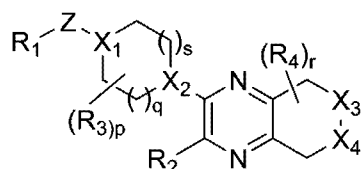
申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 233 頁

(54)名稱

GPR6 的四氫吡啶並吡嘧調節劑

(57)摘要

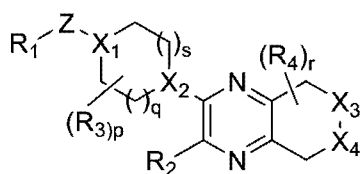
本發明提供了具有式 I 之化合物：



I

其作為 GPR6 之調節劑係有用的，提供了其藥用組成物、用於治療與 GPR6 相關聯病症之方法、用於製備該等化合物和其中間體之方法。

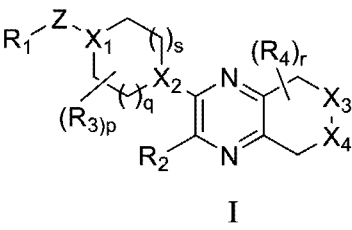
The present invention provides compounds of formula I:



I

which are useful as modulators of GPR6, pharmaceutical compositions thereof, methods for treatment of conditions associated with GPR6, processes for making the compounds and intermediates thereof.

特徵化學式：





I809395

【發明摘要】

【中文發明名稱】

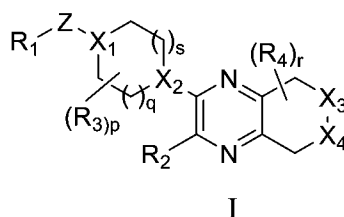
GPR6的四氫吡啶並吡嗪調節劑

【英文發明名稱】

TETRAHYDROPYRIDOPYRAZINES MODULATORS OF GPR6

【中文】

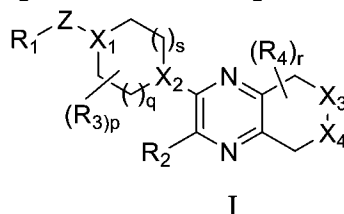
本發明提供了具有式I之化合物：



其作為GPR6之調節劑係有用的，提供了其藥用組成物、用於治療與GPR6相關聯病症之方法、用於製備該等化合物和其中間體之方法。

【英文】

The present invention provides compounds of formula I:



which are useful as modulators of GPR6, pharmaceutical compositions thereof, methods for treatment of conditions associated with GPR6, processes for making the compounds and intermediates thereof.

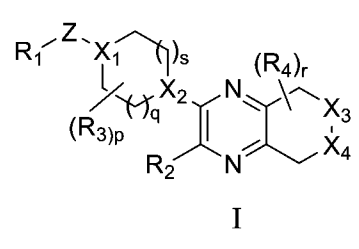
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

GPR6的四氫吡啶並吡嗪調節劑

【英文發明名稱】

TETRAHYDROPYRIDOPYRAZINES MODULATORS OF GPR6

【技術領域】

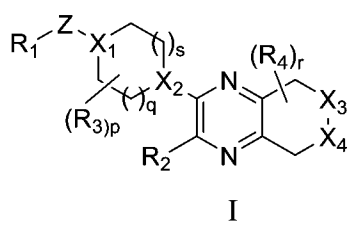
本發明涉及藥物化學、藥理學和醫學。

【先前技術】

本發明提供了作為G蛋白偶聯受體6（在下文被稱為GPR6）調節劑之化合物。GPR6係GPCR，其信號經由Gs途徑。GPR6受體在中樞神經系統（CNS）、尤其紋狀體之中型多棘神經元（MSN）中是高度表達的，在外周組織中是最少表達的。多巴胺能神經支配之主要紋狀體靶標存在於紋狀體蒼白球（striatopallidal）（間接）和紋狀體黑質（striatonigral）（直接）輸出途徑之中型多棘神經元（MSN）。直接輸出途徑之MSNs表達D1多巴胺受體，然而間接途徑中那些表達D2受體。紋狀體中表達D2受體之MSN中富含GPR6，其中GPR6活性係功能上與D2受體信號相反的。Gs偶聯的GPR6之拮抗作用或反相激動減少了在MSNs中的cAMP並且為D2受體的多巴胺介導之啟動提供了功能性替代。因此，本發明之化合物對治療多種神經病學障礙和精神病學障礙（包括帕金森病）係有用的。

【發明內容】

本發明提供了一具有式I之化合物：



其中

R_1 選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{3-8} 環烷基、可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基、可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基、以及可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基；

X_1 係N並且 X_2 係CH；或

X_1 係CH並且 X_2 係N；或

X_1 係N並且 X_2 係N；

當 X_1 係N時， Z 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 鹵代伸烷基、 $-C(O)-$ 、以及 $-S(O)_2-$ ；

當 X_1 係CH時， Z 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 鹵代伸烷基、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、以及 $-S(O)_2-$ ；

q 係0、1、或2；

s 係0、1、或2；

R_2 係 $-OR_5$ 或 $-NR_6R_7$ ；

R_3 （每次被攜帶時）獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、以及三氟甲基；

p 係0、1、或2；

R_4 （每次被攜帶時）獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、經基、以及鹵素；

r 係0或1；

R_5 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；

R_6 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-6} 烷基；

R_7 選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基、可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基、以及可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基；

X_3 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 並且 X_4 係 NR_8 ；或

X_3 係 NR_8 並且 X_4 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 ；

R_8 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-S(O)_2-R_9$ 、 $-C(O)-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ 、以及 $-C(O)-OR_{13}$ ；

R_9 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、以及可隨意地經取代的苯基；

R_{10} 選自由以下各項組成之群組：氫、可隨意地經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基、可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基、以及可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基；

R_{11} 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-6} 烷基；

R_{12} 選自由以下各項組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；或

R_{11} 和 R_{12} 與它們所附接的氮一起形成4至7員之飽和環，該環可隨意地具有1個另外的環雜原子，該雜原子選自下組：N、O和S，並且可隨意地在任何環碳原子上被1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：氰基、鹵素、羥基、胺基、可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基、 C_{1-9} 醯胺、可隨意地經取代之 C_{1-6} 烷基、以及 C_{1-4} 烷氧基，並且在任何另外的環氮上被取代基取代，該取代基選自由以下各項組成之群組：氫、 C_{3-8} 環烷基、以及可隨意地經取代之 C_{1-6} 烷基；

R_{13} 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；

或其一藥學上可接受之鹽。

本發明還提供了藥用組成物，包括：具有式I之化合物或其一藥學上可接受之鹽以及一藥學上可接受之賦形劑。

本發明之化合物係GPR6的調節劑並且對治療多種神經病學障礙和精神病學障礙係有用的，例如運動障礙，包括帕金森氏病、左旋多巴誘發性運動障礙、和杭丁頓氏症、藥物成癮、進食障礙、認知障礙、精神分裂症、雙相性精神障礙、以及抑鬱症。因此，本發明還提供了治療在此所述的與GPR6相關的病症之方法，該等方法包括向對其有需要的患者給予有效量的本發明之化合物。本發明提供了本發明之化合物作為藥劑之用途，該用途包括治療在此描述的與GPR6相關之病症，並且包括用於生產用於治療在此描述的與GPR6相關的病症之藥劑。

本發明還提供了製備GPR6調節劑和其中間體之方法。

發明詳細說明

術語“ C_{1-4} 烷基”指的是具有一個至四個碳原子之直鏈或支鏈烷基鏈。

術語“可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷基”指的是可隨意地被1至6個取代基取代之 C_{1-4} 烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫代烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-7} 醯胺基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰氧基、 C_{1-8} 磺醯基、氰基、可隨意地經取代之 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、側氧、可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基、可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基、以及可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基。

更特別地，“可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷基”指的是可隨意地被1至6個取

代基取代之C₁₋₄烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上可隨意地被C₁₋₄烷基取代之C₃₋₆雜環基、C₁₋₁₀雜芳基、以及可隨意地經取代的苯基。

甚至更特別地，“可隨意地經取代之C₁₋₄烷基”指的是可隨意地被1至6個取代基取代之C₁₋₄烷基，該等取代基獨自地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上可隨意地被C₁₋₄烷基取代之C₃₋₆雜環基、以及可隨意地經取代的苯基。

術語“C₁₋₆烷基”指的是具有一個至六個碳原子之直鏈或支鏈烷基鏈。

術語“可隨意地經取代之C₁₋₆烷基”指的是可隨意地被1至7個取代基取代之C₁₋₆烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：胺基、C₁₋₈烷胺基、可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄硫代烷氧基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₇醯胺基、C₁₋₅氧基羰基、C₁₋₅羰氧基、C₁₋₈磺醯基、氰基、可隨意地經取代之C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、側氧、可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基、可隨意地經取代之C₃₋₆雜環基、以及可隨意地經取代之C₆₋₁₀芳基。

更特別地，“可隨意地經取代之C₁₋₆烷基”指的是可隨意地被1至7個取代基取代之C₁₋₆烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上可隨意地被C₁₋₄烷基取代之C₃₋₆雜環基、C₁₋₁₀雜芳基、以及可隨意地經取代的苯基。

甚至更特別地，“可隨意地經取代之C₁₋₆烷基”指的是可隨意地被1至7個取代基取代之C₁₋₆烷基，該等取代基獨自地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上可隨意

地被C₁₋₄烷基取代之C₃₋₆雜環基、以及可隨意地經取代的苯基。

術語“C₁₋₆鹵代烷基”指的是具有一個至六個碳原子的、被1個至3個鹵素原子取代之直鏈或支鏈烷基鏈。更特別地，術語“C₁₋₆鹵代烷基”指的是氟甲基和二氟甲基。

術語“C₁₋₈磺醯基”指的是連接至C₁₋₆烷基基團、C₃₋₈環烷基、或可隨意地經取代的苯基的磺醯基。

術語“C₁₋₆伸烷基”指的是具有一個至六個碳原子的、直鏈或支鏈的、二價伸烷基。

術語“C₁₋₆鹵代伸烷基”指的是具有一個至六個碳原子的、被1個至3個鹵素原子取代的、直鏈或支鏈的、二價伸烷基鏈。更特別地，術語“C₁₋₆鹵代伸烷基”指氟亞甲基和二氟亞甲基。

術語“C₁₋₄烷氧基”指的是藉由氧原子附接的C₁₋₄烷基。

術語“可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基”指的是可隨意地被1個至6個取代基取代之C₁₋₄烷氧基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₅氧基羰基、氰基、可隨意地經取代之C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基、以及可隨意地經取代之C₆₋₁₀芳基。然而，應當理解的是其中可隨意的取代基係C₁₋₄烷氧基或羥基時，然後該取代基通常對於烷氧基附接點不是 α ，術語“可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基”包括穩定的部分並且具體地包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、以及氟甲氧基。

更特別地，“可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基”指的是可隨意地被1個至6個取代基取代之C₁₋₄烷氧基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、以及可隨意地經取代

的苯基。甚至更特別地，“可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷氧基”指的是三氟甲氧基、二氟甲氧基、和氟甲氧基。

術語“ C_{1-9} 醯胺”指的是 $-C(O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基，並且 R_b 選自由以下各項組成之群組：氫、 C_{1-3} 烷基、和可隨意地經取代的苯基。

術語“ C_{1-7} 醯胺基”指的是 $-NHC(O)R_c$ 基團，其中 R_c 選自由以下各項組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基、以及可隨意地經取代的苯基。

術語“ C_{1-5} 胺甲醯基”指的是被一末端的 C_{1-4} 烷基取代的、O-或N-連接的胺基甲酸酯。

術語“ C_{1-5} 脲基”指的是可隨意地被 C_{1-4} 烷基取代之脲。

術語“ C_{1-8} 烷胺基”指的是 $-NR_dR_e$ 基團，其中 R_d 是 C_{1-4} 烷基並且 R_e 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-4} 烷基。

術語“ C_{6-10} 芳基”指的是具有五個至十個碳原子的單環的和多環的不飽和共軛烴，並且包含苯基和萘基。

更特別地，“ C_{6-10} 芳基”指的是苯基。

術語“可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基”指的是可隨意地被1個至5個取代基取代之 C_{6-10} 芳基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷基、可隨意地經取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫代烷氧基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-7} 醯胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰氧基、 C_{1-8} 磺醯基、 C_{1-5} 胺甲醯基、 C_{1-6} 磺醯基醯胺基、胺基磺醯基、 C_{1-10} 胺基磺醯基、 C_{1-5} 脲基、氰基、鹵素、以及羥基。

更特別地，“可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基”指的是可隨意地被1個至5個取代基取代之 C_{6-10} 芳基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群

組：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、羥基、胺基、三氟甲基、以及三氟甲氧基。

甚至更特別地，“可隨意地經取代之C₆₋₁₀芳基”指的是可隨意地被1個至5個取代基取代的苯基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、三氟甲基、以及三氟甲氧基。

術語“C₁₋₅氧基羰基”指的是氧基羰基基團(-CO₂H)和其C₁₋₄烷基酯。

術語“C₁₋₅羰氧基”指的是羰基氧基團(-O₂CR_f)，其中R_f選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基，例如乙醯氧基。

術語“C₃₋₈環烷基”指的是具有三個至八個碳原子的、單環的或二環的、飽和或部分（但不完全）飽和的烷基環，並且包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、以及類似物。應當理解的是該術語包含苯並稠合的環戊基和環己基。

術語“可隨意地經取代之C₃₋₈環烷基”指的是可隨意地經1個至6個取代基取代之C₃₋₈環烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之C₁₋₄烷基、可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₇醯胺基、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、側氧、可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基、以及可隨意地經取代的苯基。

更特別地，“可隨意地經取代之C₃₋₈環烷基”指的是可隨意地被1個至3個取代基取代之C₃₋₈環烷基，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、鹵素、羥基、以及可隨意地被C₁₋₄烷氧基、鹵素和羥基取代之C₁₋₄烷基。

術語“C₃₋₈環烷氧基”指的是藉由氧附接的C₃₋₈環烷基。

術語“鹵素” (“halogen”) 和“鹵代” (“halo”) 指的是氯、氟、溴或碘原子。

術語“C₃₋₆雜環基”指的是具有一個或兩個雜原子的4至8員的單環的或二環的、飽和的或部分（但不完全）不飽和的環，該等雜原子選自由以下各項組成之群組：氮、氧和硫，並且該環可隨意地包含一個羰基以形成一內醯胺或內酯。應當理解的是其中包含硫時該硫可以是-S-、-SO-和-SO₂-。還應當理解的是該術語包含螺環稠合的二環系統。例如但不限於，該術語包含氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、氧雜環丁烷基、二氧戊環基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、四氫呋喃基、六氫嘧啶基、四氫嘧啶基、二氫咪唑基、以及類似物。應當理解的是C₃₋₆雜環基可以藉由一環碳或環氮原子作為一取代基而附接。

更具體地，“C₃₋₆雜環基”選自由以下各項組成之群組：氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、氧雜環丁烷基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、以及四氫呋喃基。

術語“可隨意地經取代之C₃₋₆雜環基”指C₃₋₆雜環基，該C₃₋₆雜環基係在環碳上可隨意地被1個至4個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之C₁₋₄烷基、可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₇醯胺基、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、可隨意地經取代之C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、側氧、以及可隨意地經取代的苯基；並且在任何環氮上可隨意地被取代基所取代，該取代基選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之C₁₋₄烷基、C₃₋₈環烷基、可隨意地經取代之C₃₋₆雜環基、可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基、以及可隨意地經取代的苯基。

更特別地，“可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基”指 C_{3-6} 雜環基，該 C_{3-6} 雜環基在環碳上可隨意地被1個至4個取代基取代的，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素、和羥基，並且在任何環氮上可隨意地被 C_{1-4} 烷基所取代。

術語“ C_{1-10} 雜芳基”指的是具有一個至十個碳原子以及一個或多個（典型地一個至四個）雜原子的五至十三員的、單環或多環的完全不飽和的環或環系統，該等雜原子選自由以下各項組成之群組：氮、氧、和硫。例如但不限於，該術語包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、氮雜卓基（azepinyl）、二氮雜卓基、苯並氮雜卓基、苯並二氮雜卓基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基、異吲哚基、苯並咪唑基、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並吡嗪基、苯並吡唑基、咪唑並吡啶基、吡唑並吡啶基、吡咯並吡啶基、喹啉基、噻吩並吡啶基、咪唑並吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯並噻唑基、以及類似物。應當理解的是 C_{1-10} 雜芳基可以藉由一環碳或環氮原子作為一取代基被附接，其中此類附接模式係可獲得的，例如對於吡咯基、吲哚基、咪唑基、吡唑基、氮雜卓基、三唑基、吡嗪基等。

更特別地，“ C_{1-10} 雜芳基”選自由以下各項組成之群組：呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、以及嘧啶基。

術語“可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基”指的是 C_{1-10} 雜芳基，該 C_{1-10} 雜芳基在碳上可隨意地被1個至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以

下各項組成之群組：胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₇醯胺基、C₁₋₅胺甲醯基、C₁₋₆磺醯基醯胺基、胺基磺醯基、C₁₋₁₀胺基磺醯基、C₁₋₅脲基、可隨意地經取代之C₁₋₄烷基、可隨意地經取代之C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、羥基、側氧、硝基、C₁₋₅羰氧基、C₁₋₅氧基羰基、以及C₁₋₈磺醯基，並且在每個氮上可隨意地被取代基所取代，該取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₈磺醯基、可隨意地經取代之C₃₋₆雜環基、以及可隨意地經取代的苯基。

更具體地，“可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基”指的是C₁₋₁₀雜芳基，該C₁₋₁₀雜芳基在碳上可隨意地被1個至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、羥基、側氧、三氟甲基、及三氟甲氧基，並且在環氮上可隨意地被C₁₋₄烷基所取代。

甚至更具體地，“可隨意地經取代之C₁₋₁₀雜芳基”指的是選自下組的C₁₋₁₀雜芳基，該組由以下各項組成：呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、二唑基、吡啶基、嘧啶基、及三唑基，其各自可隨意地被1個至3個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、三氟甲基、及三氟甲氧基，並且在環氮上可隨意地被甲基所取代。

術語“側氧”指的是雙鍵鍵合至碳的氧原子，它附接至該碳上以形成酮或醛之羰基。例如，吡啶酮（pyridone）基被預期為經氧取代之C₁₋₁₀雜芳基。

術語“可隨意地經取代之苯基”指的是可隨意地被1個至5個取代基取代之苯基基團，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷

基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、鹵素、羥基、硝基、C₁₋₈磺醯基、以及三氟甲基。

更特別地，“可隨意地經取代的苯基”指的是可隨意地被1個至5個取代基取代的苯基基團，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、鹵素、羥基、硝基、以及三氟甲基。

術語“C₁₋₆磺醯基醯胺基”指的是-NHS(O)₂-R_g基團，其中R_g選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基和可隨意地經取代之苯基。

術語“胺基磺醯基”指的是-S(O)₂NH₂。

術語“C₁₋₁₀胺基磺醯基”指的是-S(O)₂NR_hR_i基團，其中R_h選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₄烷基，並且R_i選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷基、和可隨意地經取代的苯基。

術語“C₁₋₄硫代烷氧基”指的是藉由硫原子附接的C₁₋₄烷基。

術語“藥學上可接受之鹽”指的是藥學上可接受的有機酸和有機鹼或無機酸和無機鹼的鹽。此類鹽在本領域是熟知的並且包含在《藥物科學雜誌》(Journal of Pharmaceutical Science)，66，2-19 (1977) 中描述的那些。一個實例係鹽酸鹽。

術語“取代的，”(包括當在“可隨意地經取代的”中使用時)指的是一個基團的一個或多個氫基被非-氫基(一個或多個取代基)取代。應當理解的是該等取代基在每一個經取代的位置可以是相同的或不同的。本發明考慮的基團和取代基之組合係那些穩定的或化學上可行的。

術語“穩定的”指的是這樣的化合物，當經受允許生產它們的條件時它們沒有實質性地被改變。在一非限制性實例中，一穩定的化合物或化學

上可行的化合物係這樣一種化合物，當保持在40°C或更低的溫度、不存
在水分或其它化學反應條件持續大約一周時，其沒有實質性地改變。

應當理解的是，當在此所定義的術語提及多個碳原子時，所提及的
數目指的是所提及的基團並且不包括其上的任何可隨意的一個或多個取代
基中存在的任何碳。

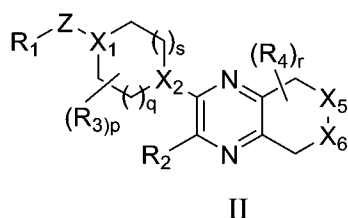
熟練的業內人士將理解本發明化合物中某些作為同分異構物存在。
本發明的化合物之所有立體異構物（包括以任何比率的幾何異構物、鏡像
異構物、和非鏡像異構物）被考慮是在本發明範圍之內。

熟練的業內人士將理解本發明化合物中某些作為互變異構物存在。
本發明化合物之所有互變異構物形式被考慮是在本發明的範圍之內。

本發明之化合物還包括所有藥學上可接受的同位素變化，其中至少
一個原子被具有相同原子序數、但是原子質量不同於主要原子質量的原子
取代。適合於具有式I之化合物中包含的同位素包括放射性同位素。

術語“本發明之多種化合物”和“一種本發明的化合物”和“此發明之多
種化合物，以及類似物包括具有式I之實施方式和由在此描述之式I和在此
描述的舉例說明之化合物所涵蓋的其他更多具體實施方式以及每個該等實
施方式之藥學上可接受之鹽。

本發明提供一具有式II之化合物：



其中

R_1 選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{3-8} 環烷基、可隨

意地經取代之 C_{3-6} 雜環基、可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基、以及可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基；

X_1 係N並且 X_2 係CH；或

X_1 係CH並且 X_2 係N；或

X_1 係N並且 X_2 係N；

當 X_1 係N時，Z選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 鹵代伸烷基、 $-C(O)-$ 、以及 $-S(O)_2-$ ；

當 X_1 係CH時，Z選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 鹵代伸烷基、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、以及 $-S(O)_2-$ ；

q係0、1、或2；

s係0、1、或2；

R_2 係 $-OR_5$ 或 $-NR_6R_7$ ；

R_3 （每次被攜帶時）獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、以及三氟甲基；

p係0、1、或2；

R_4 （每次被攜帶時）獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基、經基、以及鹵素；

r係0或1；

R_5 選自由以下各項組成之群組： C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基；

R_6 選自由以下各項組成之群組：氫和 C_{1-6} 烷基；

R_7 選自由以下各項組成之群組：可隨意地經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基、可隨意地經取代之 C_{1-10} 雜芳基、以及可隨意地經取代之 C_{3-6} 雜環基；

X_5 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 ，並且 X_6 選自由以下各項組成之群組： NH 和 $N-CH_2-$ （可隨意地經取代的苯基）；或

X_5 選自由以下各項組成之群組： NH 和 $N-CH_2-$ （可隨意地經取代的苯基），並且 X_6 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 ；

或其一藥學上可接受之鹽。

(Ia) 一個實施方式涉及具有式I之化合物，其中 X_1 係 CH 並且 X_2 係 N 。

(Ib) 一個實施方式涉及具有式I之化合物，其中 X_1 係 N 並且 X_2 係 N 。

(Ic) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia) 和 (Ib) 之化合物，其中 X_3 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 ，並且 X_4 係 NR_8 。

(Id) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia) 和 (Ib) 之化合物，其中 X_3 係 NR_8 ，並且 X_4 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 。

(Ie) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、和 (Id) 之化合物，其中 R_1 係可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基。

(If) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、及 (Id) 之化合物，其中 Z 係 C_{1-6} 伸烷基。

(Ig) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、和 (Id) 之化合物，其中 Z 係 C_{1-6} 鹵代伸烷基。

(Ih) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ic)、和 (Id) 之化合物，其中 Z 係 $-O-$ 。

(Ii) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、和 (Id) 之化合物，其中 Z 係 $-C(O)-$ 。

(Ij) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、和 (Ii) 之化合物，其中 R_2 係 $-NR_6R_7$ 。在另一個實

施方式中，在實施方式 (Ij) 之內， R_6 係氫，並且 R_7 係 C_{1-6} 烷基。在又一個實施方案中，在實施方式 (Ij) 之內， R_6 係氫並且 R_7 係 C_{3-8} 環烷基。在又一個實施方案中，在實施方式 (Ij) 之內， R_6 係氫並且 R_7 係 C_{3-6} 雜環基。

(Ik) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、和 (Ij) 之化合物，其中s係1。

(Il) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、和 (Ik) 之化合物，其中q係1。

(Im) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、和 (Il) 之化合物，其中 R_8 選自由以下各項組成之群組： $-C(O)-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ 、以及 $-C(O)-OR_{13}$ 。

(In) 一個實施方式涉及具有式I及實施方式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、和 (Il) 之化合物，其中 R_8 係 $-C(O)-R_{10}$ 並且 R_{10} 係 C_{1-6} 烷基。

(IIa) 一個實施方式涉及具有式II之化合物，其中 X_1 係CH並且 X_2 係N。

(IIb) 一個實施方式涉及具有式II之化合物，其中 X_1 係N並且 X_2 係N。

(IIc) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa) 和 (IIb) 之化合物，其中 X_3 係 NR_8 ，並且 X_4 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 。

(IId) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、和 (IIc) 之化合物，其中 R_1 係可隨意地經取代之 C_{6-10} 芳基。

(IIe) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、和 (IId) 之化合物，其中Z係 C_{1-6} 伸烷基。

(IIf) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、和 (IId) 之化合物，其中Z係C₁₋₆鹵代伸烷基。

(IIg) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIc)、和 (IId) 之化合物，其中Z係-O-。

(IIh) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、和 (IId) 之化合物，其中Z係-C(O)-。

(IIi) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、和 (IIh) 之化合物，其中R₂係-NR₆R₇。在另一個實施方式中，在實施方式 (IIj) 之內，R₆係氫並且R₇係C₁₋₆烷基。在又一個實施方案中，在實施方式 (IIj) 之內，R₆係氫並且R₇係C₃₋₈環烷基。在又一個實施方案中，在實施方式 (IIj) 之內，R₆係氫並且R₇係C₃₋₆雜環基。

(IIj) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、和 (IIi) 之化合物，其中s係1。

(IIk) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、和 (IIj) 之化合物，其中q係1。

(III) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、和 (IIk) 之化合物，其中X₅選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄，並且X₆係NH。

(IIIm) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)、和 (IIk) 之化合物，其中X₅選自由以下各項組成之群組：NH，X₆選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄。

(IIIn) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (IIa)、(IIb)、(IIe)、

(II_f)、(II_g)、(II_h)、(II_i)、(II_j)、和 (II_k) 之化合物，其中 X₅選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄，並且X₆係N-CH₂-（可隨意地經取代之苯基）。

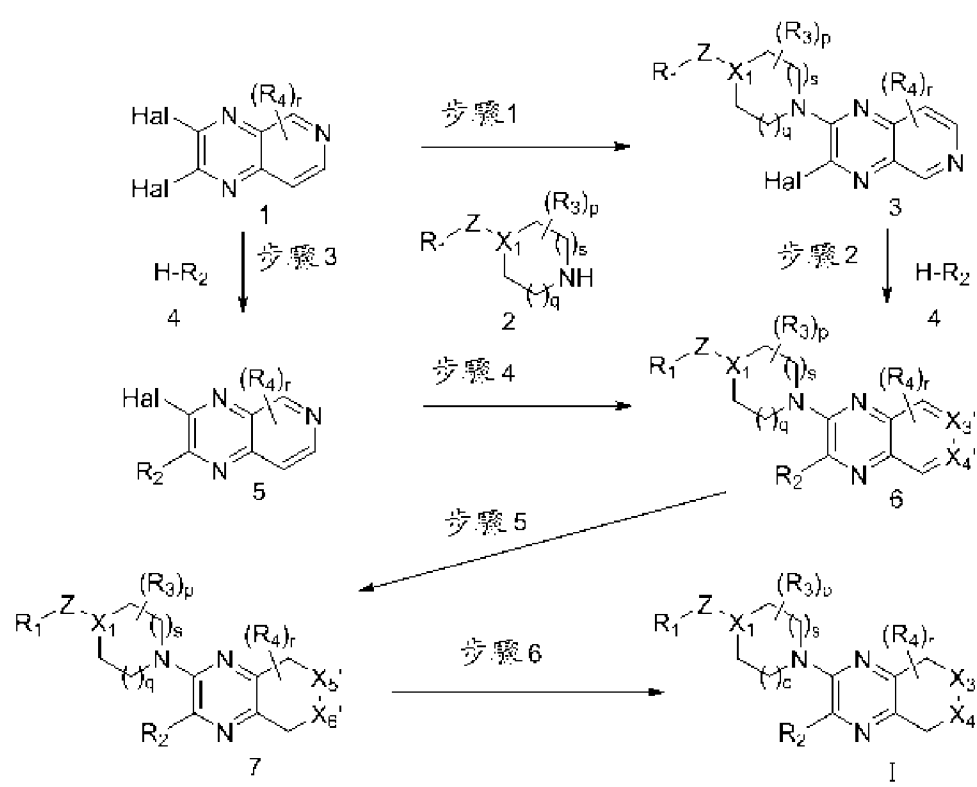
(II_o) 一個實施方式涉及具有式II及實施方式 (II_a)、(II_b)、(II_e)、(II_f)、(II_g)、(II_h)、(II_i)、(II_j)、(II_k)、和 (II_l) 之化合物，其中X₅選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄，並且X₆係N-CH₂-（可隨意地經取代之苯基）。

(ay) 另一個實施方式涉及每個以上實施方式之藥學上可接受之鹽。

(az) 另一個實施方式涉及每個示例性化合物之藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物可以藉由多種程序製備，其中一些程序下文描述。除非另外指明，所有取代基係如前面所定義的。將每個步驟的產物藉由常規方法（包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨、結晶及類似方法）進行回收。該等程序可能需要保護某些基團（例如羥基、胺基、或羧基）以使不合需要的反應最小化。保護基的選擇、使用和去除係如標準規程所熟知的和理解的，例如T.W.格林（Greene）和P.G.M.伍茲（Wuts），《有機化學中的保護基》（Protective Groups in Organic Chemistry）（約翰·威利父子出版公司（John Wiley and Sons），1991）。在以下方案中，起始材料係可商購的，亦或可以藉由本領域熟知的方法容易製備。

方案A



方案A描述了其中X₂係N的化合物之形成。

在方案A、步驟1中，一具有式1之適當化合物與一具有式2之適當化合物接觸以給出一具有式3之化合物。一具有式1之適當化合物係一種這樣的化合物，其中Hal係一鹵素並且R₄和r係如在具有式I的最終化合物中所希望的。一具有式2的適當化合物係一種這樣的化合物，其中R₁、Z、R₃、p、s、和q係如在具有式I的最終化合物中所希望的或產生如在具有式I的最終化合物中所希望的R₁、Z、和R₃。具有式2之化合物係可商購的，亦或它們可以藉由本領域中熟知的方法容易地製備。例如，具有式2之化合物（其中Z係氧）可以藉由一哌啶醇和芳基醇之間的三信反應（Mitsunobureaction）來製備。

該反應在一適合的有機溶劑（像二噁咄、正丁醇、二甲基亞砷以及類似物）中用或不用鹼（諸如二異丙基乙胺和三乙胺）而進行。該反應總

體上在從0°C至80°C的溫度下進行。

應當理解的是具有式1之化合物還可以用哌啶處理以產生其中X₁係N的化合物。該哌啶衍生物可以進一步藉由還原胺化、烷化、芳基化、醯胺化、磺醯化以及類似反應被修飾以提供一具有式3之化合物。哌啶還可以是受保護的並且在後面的步驟中脫保護後如上述所述地進行精製，如果希望的話。

在方案A、步驟2中，一具有式3之化合物與一具有式4之適當化合物接觸以給出一具有式6之化合物，其中X₃和X₄產生如在具有式I之最終產物中所希望的X₃和X₄。一具有式4之適當化合物係HOR₅或HNR₆R₇，其中R₅或R₆及R₇係如在具有式I之最終化合物中所希望的。

在具有式4之化合物係胺HNR₆R₇的情況下，該反應在一適合的有機溶劑（像二噁啉、乙醇、四氫呋喃、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺以及類似物）中用或不用鹼（諸如氫氧化鈉、二異丙基乙胺或三乙胺）而進行。該反應總體上在20°C至150°C之間的溫度下進行。

其中，在具有式4之化合物係醇HOR₅情況下，該反應係在一適合的有機溶劑（像二噁啉、四氫呋喃、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺以及類似物）中用一鹼（諸如氫化鈉、氫化鋰、三級丁醇鉀以及類似物）而進行。該反應總體上0°C至150°C之間的溫度下進行。

可替代地，如在方案A、步驟3中所描述的，使用上述的方法學，一具有式1之適當化合物可以與一具有式2之適當化合物接觸以給出一具有式5之化合物。如在方案A、步驟4中所描述的，一具有式5之化合物可以與一具有式2之化合物接觸以給出一具有式6之化合物。

在方案A、步驟5中，一具有式6之化合物被部分地還原，成為一具有

式7之化合物，其中變數係如以上所定義的，並且 X_5 選自由以下各項組成之群組： CH_2 、 CHR_4 和 NH 並且 X_6 選自由以下各項組成之群組： CH_2 、 CHR_4 和 NH ，其條件係 X_5 或 X_6 中一者係 NH 並且另一者係 CH_2 或 CHR_4 。

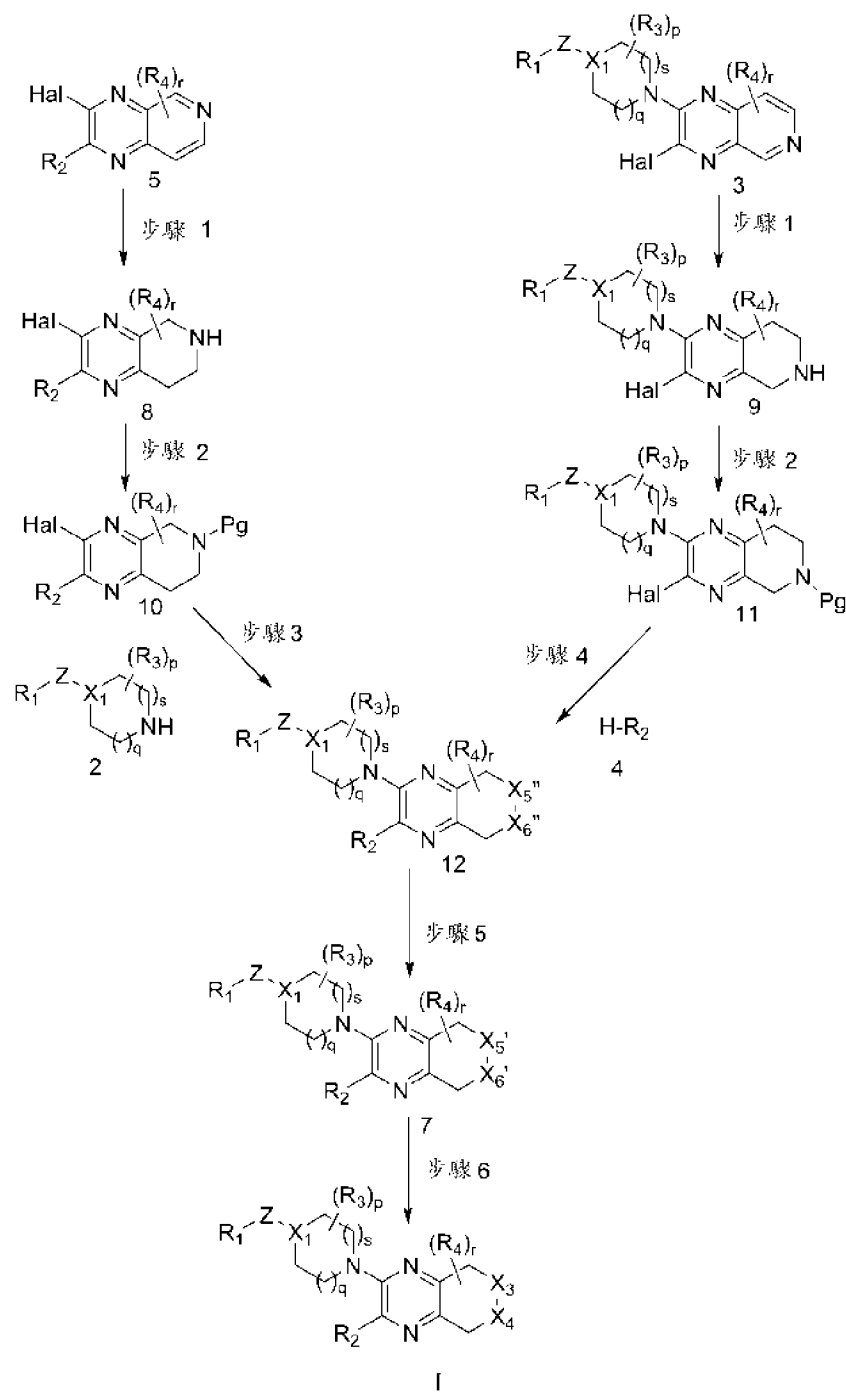
此類部分還原在本領域中是熟知的。該反應在一適合的有機溶劑中進行，像二噁咄、乙醇、甲醇、異丙醇、四氫呋喃、以及類似物。該反應一般使用氫和催化劑（諸如鉑或鈀催化劑）進行。

在方案A、步驟6中，使用適當的試劑將一具有式7之化合物烷基化、環烷化、磺化、醯化、或轉化為脲或胺基甲酸酯，該等試劑使 R_8 為如在具有式I的最終化合物中所希望的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-S(O)_2-R_9$ 、 $-C(O)-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ 、或 $-C(O)-OR_{13}$ 。此類轉化藉由本領域熟知之還原胺化、烷化、磺醯化、醯胺形成反應、脲形成反應、以及胺甲醯化條件容易地進行。

熟習該項技術者將認識到，方案A中的步驟可以被改變以提供具有式I之化合物。具體地，需要生產具有式I之化合物的步驟之順序係取決於被合成的具體化合物、起始的化合物、以及經取代部分的相對不穩定性。其他改變係可能的並且是容易被技術人員理解的。

方案A的改變的一實例被描述在以下方案B中。

方案B



方案B描述了其中 X_2 係N的化合物的形成。

在方案B、步驟1中，如以上提供的具有式5或3之適當化合物分別被部分還原，成為一具有式8或9之化合物。此類部分還原係如以上在方案A、步驟5中所描述的。在本發明的一個實施方式中提供了具有式8之化合

第 22 頁(發明說明書)

物，其中Hal係鹵素並且 R_2 、 R_4 和r係如對於式I所描述的。在本發明的另一個實施方式中提供了具有式9之化合物，其中Hal係鹵素並且 R_1 、Z、 R_3 、 R_4 、p、r、q、及s係如對於式I所描述的。

在方案B、步驟2中，將具有式8或9的適當化合物進行保護以分別給出具有式10或11之化合物，其中Pg係胺保護基。保護基之選擇、使用和去除係如標準規程所熟知的和理解，例如T.W.格林（Greene）和P. G. M.伍茲（Wuts），《有機化學中的保護基》（Protective Groups in Organic Chemistry）（約翰·威利父子出版公司（John Wiley and Sons），1991）。在一個實施方式中，本發明提供具有式10之化合物，其中Pg係-CH₂-（可隨意地經取代之苯基）並且 R_2 、 R_4 和r係如對於式I所描述的。在另一個實施方式中本發明提供了具有式11的化合物，其中Pg係-CH₂-（可隨意地經取代之苯基）並且 R_1 、Z、 R_3 、 R_4 、p、r、q、及s係如對於式I所描述的。在具有式10和11的實施方式的另一個實施方式中是這樣一種化合物，其中Pg係苄基。

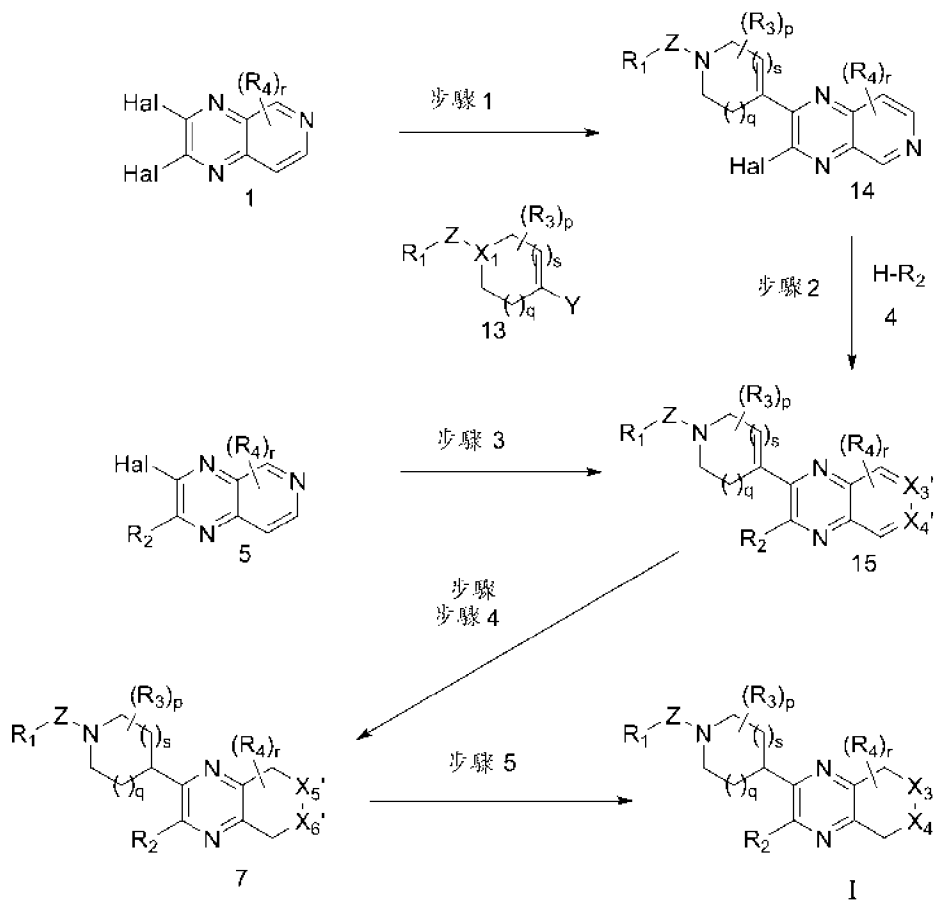
在方案B、步驟3中，一具有式10之化合物與一如上所述的具有式2之適當化合物接觸以給出一具有式12之化合物，其中 X_5 係一受保護之胺並且 X_6 係CH₂或CHR₄。該反應係如在方案A、步驟1中所描述的進行的。

在方案B、步驟4中，一具有式11之化合物與一具有式4之適當化合物接觸以給出一具有式12之化合物，其中 X_5 係CH₂或CHR₄並且 X_6 係一受保護之胺。一具有式4之適當化合物如上所述。該反應係如在方案A、步驟2中所描述的進行的。

在方案B、步驟5中，將一具有式12之化合物去保護以給出一如上所述的具有式7之化合物。

在方案B、步驟6中，使用適當的試劑將一具有式7之化合物烷基化、環烷基化、磺化、醯化、或轉化為脲或胺基甲酸酯，該等試劑使R₈為在具有式I之最終化合物中所希望的（如在方案A、步驟6中所描述的）C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₈環烷基、-S(O)₂-R₉、-C(O)-R₁₀、-C(O)-N(R₁₁)(R₁₂)、或-C(O)-OR₁₃。

方案C



方案C描述了其中X₂係CH的化合物的形成。

在方案C、步驟1中，一如上所述的具有式1之適當化合物與一具有式13之適當化合物接觸以給出一具有式9之化合物。一具有式13之適當化合物係這樣一種化合物，其中R₁、Z、R₃、p、s及q係如在具有式I之最終化合物中所希望的或產生如在具有式I之最終化合物中所希望的R₁、Z和R₃，

並且Y為硼酸或硼酸酯。還應理解的是，被描述為 R_1-Z -的基團可以被一適當的保護基（諸如甲基、苄基、t-BOC、或Cbz）代替，隨後去除該保護基並且安置如在具有式I的最終產物中所希望的 R_1-Z -。

此類反應通常被稱為鈴木（Suzuki）反應並且在本領域中是熟知的。雖然鈴木反應被描述在方案C中，應當理解的是其他形成碳-碳鍵的偶聯反應可以與具有式13之化合物（具有Y非硼酸或酯）一起使用以產生具有式I之化合物。

在方案C、步驟2中，一具有式14之化合物與一具有式4之適當化合物接觸以給出一具有式15之化合物。一具有式4之適當化合物和通用反應條件被描述在方案A、步驟2中。

可替換地，方案C、步驟3描述了用一具有式13之適當化合物和一如上所述的具有式5之適當化合物的鈴木反應以給出一具有式15之化合物。

在方案C、步驟4中，將一具有式15之化合物還原為一具有式7之化合物，其中該等變數係如以上所定義的並且 X_5 ·選自由以下各項組成之群組： CH_2 、 CHR_4 和NH，並且 X_6 ·選自由以下各項組成之群組： CH_2 、 CHR_4 和NH，其條件係 X_5 ·或 X_6 ·中的一者係NH並且另一者係 CH_2 或 CHR_4 。該等條件與以上對於方案A、步驟7所描述的那些相似。

在方案C、步驟5中，使用適當的試劑將一具有式7之化合物烷基化、環烷化、磺化、醯化、或轉化為脲或胺基甲酸酯，該等試劑使 R_8 為如在具有式I的最終化合物中所希望的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-S(O)_2-R_9$ 、 $-C(O)-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ 、或 $-C(O)-OR_{13}$ 。此類轉化藉由本領域熟知的還原胺化、烷化、磺醯化、醯胺形成反應、醯胺化、以及胺甲醯化條件容易地進行。

熟習該項技術者將認識到，方案C中的步驟可以被改變以提供具有式I之化合物。具體地，需要生產具有式I之化合物的步驟之順序係取決於被合成之具體化合物、起始化合物、以及經取代部分之相對不穩定性。例如，一具有式9或5之化合物可以經受步驟4並且X₃或X₄的NH可以是受保護的，隨後與一具有式13或4的化合物接觸以給出一具有式7之化合物，其如以上所描述的可以被製成為一具有式I之化合物。可替代地，分別來自最終承載X₃和X₄的環的部分還原的承載R₁-Z-的環之雙鍵可以被還原。其他改變係可能的並且係容易被技術人員理解的。

還應理解的是具有式I的一些化合物在未顯示的另外的步驟中，可以被精製為具有式I之其他化合物。具有式I之化合物可以用多種方式進行精製。此類反應包括水解、氧化、還原、烷化、醯胺化、以及類似反應。同樣，在一可選擇步驟中（在以上方案中未顯示），具有式I之化合物可以藉由本領域熟知的和理解的方法被轉化為藥學上可接受之鹽。

以下實例旨在是說明性的並且是非限制性的，並且代表本發明之具體實施方式。

獲得了對於以下實例中的許多化合物之質子核磁共振（NMR）譜。特徵化學位移（ δ ）以從四甲基矽烷之百萬分率低場給出，使用傳統的縮寫來命名主峰，包含s（單峰）、d（雙峰）、t（三重峰）、q（四重峰）、m（多重峰）、以及br（寬峰）。除非另外指明，其他的縮寫具有其通常含義。除非另外指明，使用電灑電離（ESI）或大氣壓化學電離來記錄質譜。

【實施方式】

以下實例在適當的容器中進行並且典型地被攪拌。在指明情況下，

某些製備和實例的產品藉由HPLC純化。在指明情況下，製備和實例產品藉由HPLC純化。

HPLC方法A：泵：Shimadzu LC-8A；UV/可見光：SPD-20A；軟體：LCSolution。使用菲羅門公司（Phenomenex）的Gemini® C18（5 μ m、ID 30 x 100 mm）柱並且用ACN（包含0.035% TFA）和水（包含0.005% TFA）的梯度進行洗脫。除非另外指明，使用10%至100% ACN的梯度。

HPLC方法B：泵：沃特斯（Waters）2525或2545；MS：ZQ；軟體：MassLynx。使用Xbridge™ C18（5 μ m、ID 30 x 75 mm）柱並且用ACN（包含0.035% TFA）和水（包含0.005% TFA）之梯度進行洗脫。

藉由層析進行分離之後，將溶劑去除並且藉由蒸發包含各級分之產物（例如GeneVac™）、旋轉蒸發器、抽空的燒瓶、冷凍乾燥等獲得該產物。

除非另外指明，貫穿全文使用之縮寫具有其常規含義。例如，使用以下縮寫：ACN（乙腈）；aq（水性）；Boc或t-BOC（三級-丁氧基羰基）；Cbz（苄氧羰基）；DCM（二氯甲烷）；DMSO（二甲基亞砜）；TFA（三氟乙酸）；HOAc（乙酸）、MeOH（甲醇）、PE（石油醚）、EA或EtOAc（乙酸乙酯）以及類似物。

製備1 (5-氯-2-氟苯基)(哌啶-4-基)甲酮

將2-溴-4-氯-1-氟苯（175 μ L，1.377 mmol）在THF（4.59 mL）中的溶液在 -78 °C下用*n*-BuLi（2.6 M，741 μ L，1.928 mmol）進行處理，並且將該反應混合物攪拌30 min。向這個混合物裡一次性添加4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.918 mmol）。將

冷卻浴去除，並且允許將生成的反應混合物加溫至室溫並且攪拌1.5 h。使用在己烷中的10% EtOAc藉由自動化的快速矽膠層析法進行純化提供了呈黃色油的4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (287.9 mg, 92%)。ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 364.20。

將4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (287.9 mg, 0.843 mmol) 在二噁咻 (2.41 mL) 中的溶液用HCl (2.11 mL, 8.43 mmol) 在室溫下進行處理，並且將生成的反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物用己烷進行稀釋並且藉由抽吸進行過濾以提供呈黃色固體的、作為其HCl鹽之(5-氯-2-氟苯基)(哌啶-4-基)甲酮 (146 mg, 62.3%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 242.20。

製備2 4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶

在0°C下，向2,4-二氟苯酚 (10 g, 77 mmol)、PPh₃ (30.2 g, 115 mmol) 和4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (30.9 g, 154 mmol) 在THF (400 mL) 中的溶液裡逐滴添加DEAD (18.3 mL, 115 mmol)。在添加完成之後，允許將生成的混合物在40°C下攪拌16 h。將該混合物倒入水中，並且用EtOAc (3 x 400 mL) 進行萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄ 乾燥、過濾並且進行濃縮以給出粗產物。藉由快速矽膠層析法進行純化，使用80 : 1 PE : EtOAc進行洗脫，給出呈油狀的4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (20 g, 83%)。

在25°C下，將4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (20 g, 63.8 mmol) 在4 : 1 HCl/EtOAc (250 mL) 中的溶液攪拌1 h。將該混合物進行濃縮以給出呈白色固體的、作為其HCl鹽之標題化合物 (15.4 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (m, 2H), 2.08 (m,

2H), 3.05 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.95 (br d, 2H).

製備3 3-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯甲腈

將3,4-二氟苯甲腈 (28 g, 201 mmol) 和4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (40.5 g, 201 mmol) 在THF (500 mL) 中的溶液用氫化鈉 (4 g, 100 mmol) 進行處理並且在25°C下攪拌16 h。將該反應混合物用水進行洗滌，用EtOAc進行萃取，並且將粗產物藉由快速矽膠層析法進行純化給出4-(4-氟基-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (25 g, 39%)。

將溶解在4 : 1 HCl/EtOAc (100 mL) 中的4-(4-氟基-2-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯溶液 (42 g, 131 mmol) 攪拌5 h。將該混合物進行濃縮以給出作為其HCl鹽之標題化合物 (12 g, 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.89 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 220.7.

製備4 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶

向4-(2,4-二氟苯甲醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.28 g, 3.93 mmol) 在MeOH (15.7 mL) 中的0°C溶液裡添加NaBH₄ (0.372 g, 9.84 mmol)。將冰浴去除並且將該反應混合物在室溫下攪拌2 h，然後用飽和的水性NH₄Cl淬滅。將有機層用EtOAc進行萃取，用H₂O進行洗滌並且經MgSO₄乾燥。將溶劑在減壓下去除給出呈白色的吸濕固體的4-((2,4-二氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

向4-((2,4-二氟苯基)(羥基)甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.611 mmol) 在DCM (3.055 mL) 中的 -78°C溶液裡添加DAST (242

μL ，1.833 mmol)。將該混合物在 -78°C 下攪拌 30 min，然後用 MeOH 淬滅。使用在己烷中的 0% 至 100% EtOAc 的快速矽膠層析法給出呈無色油狀的 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

向外消旋的 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (148 mg, 0.449 mmol) 在二噁咁 (1.50 mL) 中的溶液裡添加 HCl (4 M 在二噁咁中, 337 μL , 1.348 mmol)。將該混合物在 45°C 加熱 16 h，然後在真空中進行濃縮以給出呈白色固體的、作為其 HCl 鹽之標題化合物 (109 mg, 91%)。

製備 5 (*R*)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶

呈無色油狀的 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

將 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯經受手性 SFC 分離以給出 (*R*)-三級丁基 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸酯。

將 (*R*)-三級丁基 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸酯 (2.8 g, 8.50 mmol) 溶解在 EtOAc (20 mL) 中，並且添加 HCl (4 M 在 EtOAc 中, 21 mL)。將該反應混合物在 23°C 下攪拌 2 h。蒸發溶劑給出作為其 HCl 鹽之標題化合物 (2.1 g, 93%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 229.9。

製備 6 (*S*)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶

將 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯經受手性 SFC 分離以給出 (*R*)-三級丁基 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸酯。

以類似於製備 5a 的方式、使用 (*S*)-三級丁基 4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-甲酸酯來製備標題化合物之 HCl 鹽。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 229.9。

製備 7 4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶

將 2-氟苯硫酚 (0.764 mL, 7.15 mmol)、4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶

-1-甲酸三級丁酯 (1.816 g , 6.5 mmol) 和 K_2CO_3 (1.348 g , 9.75 mmol) 在 ACN (16.25 mL) 中的混合物在 80°C 加熱過夜。將該反應混合物倒入水中並且用 EtOAc 萃取兩次。將合併的有機物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且在減壓下進行濃縮給出呈黃色油的 4-((2-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.98 g , 98%) , 其未經純化而向下進行。

在 0°C 下, 將 4-((2-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.98 g , 6.36 mmol) 在 THF (54.5 mL) 和 MeOH (18.2 mL) 中的溶液用 Oxone® (9.77 g , 15.9 mmol) 在水 (54.5 mL) 中的冷溶液進行處理。將該反應混合物攪拌 5 h , 逐漸地加溫至室溫。將該反應混合物倒入水中並且用 EtOAc 萃取兩次。將合併的有機物用水並且然後飽和的水性 NaCl 進行洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並且在減壓下進行濃縮。藉由快速矽膠層析法使用 10% 至 50% EtOAc (具有 0.1% 三乙胺, 在庚烷中) 的梯度將殘餘物進行純化給出呈淡黃色油之 4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.31 g , 60%)。

在室溫下, 將 4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.31 g , 3.82 mmol) 在二噁咻 (12.7 mL) 中的溶液用在二噁咻 (9.55 mL , 38.2 mmol) 中的 4M HCl 進行處理。允許將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物在減壓下進行濃縮。將生成的白色固體用己烷研磨, 過濾, 收集, 並且凍乾過夜以給出呈白色固體的、作為其 HCl 鹽之標題化合物 (815.1 mg , 76%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.95。

製備 8 4-((2-氟-4-甲氧基苯基)磺醯基)哌啶

將 2,4-二氟苯硫酚 (0.810 mL , 7.15 mmol)、4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.816 g , 6.5 mmol)、及 K_2CO_3 (1.348 g , 9.75

mmol) 在ACN (16.25 mL) 中的混合物在80°C下加熱過夜。將該反應混合物倒入水中並且用EtOAc萃取兩次。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，並且在減壓下進行濃縮以提供呈黃色油的4-((2,4-二氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.141 g)，其未經純化而向下進行。

在0°C下，將4-((2,4-二氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.141 g, 6.50 mmol) 在THF/MeOH (3 : 1, 74 mL) 中的溶液用Oxone® (9.99 g, 16.25 mmol) 在水 (56 mL) 中的冷溶液進行處理。允許將該反應混合物攪拌過夜，逐漸地加熱至室溫。將該反應混合物倒入水中並且用EtOAc萃取兩次。將合併的有機物用水並且然後飽和的水性NaCl進行洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並且在減壓下進行濃縮。藉由快速矽膠層析法使用10%至40% EtOAc (具有0.1%三乙胺，在庚烷中) 的梯度將殘餘物進行純化給出呈白色固體之4-((2,4-二氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.32 g, 56%)。ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 383.80。

向4-((2,4-二氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (50 mg, 0.138 mmol) 在MeOH (461 µL) 中的懸浮液裡逐滴添加甲醇鈉 (25.6 µL, 0.138 mmol, 5.4 M在MeOH中)。允許將該反應混合物在45°C攪拌20 min，然後在真空中進行濃縮。藉由向在300 µL二噁咄中的粗反應混合物裡添加HCl (138 µL, 0.553 mmol, 4 M在二噁咄中) 來進行Boc脫保護。在50°C下攪拌24 h，隨後在真空中進行濃縮產生了呈白色固體 (10 : 1區域異構混合物) 的、作為其HCl鹽之標題化合物 (57 mg)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 274.00。

製備9 4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶

將4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g, 3.58

mmol)、 K_2CO_3 (0.742 g, 5.37 mmol) 和3-氟苯硫酚 (0.363 mL, 4.30 mmol) 在ACN (7.5 mL) 中的混合物在23°C下攪拌5 min。將該反應混合物在80°C攪拌17 h、冷卻至23°C並且在EtOAc和水之間分配。分離各層，將有機相用鹽水洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且在真空中進行乾燥給出呈黃色油之4-((3-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.115 g, 100%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.9。

將鹼性氧化鋁 (3.0 g, 29.4 mmol) 在水 (0.6 mL) 中的混合物在23°C攪拌5 min。然後，添加ACN (12 mL)、接著是4-((3-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.115 g, 3.58 mmol) 在 CHCl_3 (8 mL) 中的溶液。然後，添加Oxone® (6.60 g, 10.74 mmol) 並且將該反應混合物在60°C攪拌19 h。將該反應混合物冷卻至23°C、過濾、用 CHCl_3 漂洗，並且將濾液用水 (10 mL) 進行洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、用 CHCl_3 漂洗並且在真空中進行乾燥。將粗殘餘物溶解在甲苯 (5 mL) 中並且經中等壓力層析使用10%至100% EtOAc (具有0.1%三乙胺，在庚烷中) 的梯度在80 g矽膠柱 (單步™ (Single Step™)) 上進行純化給出呈白色固體之4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (0.769 g, 62.5%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.9。

在23°C下，向4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (756 mg, 2.201 mmol) 在二噁咁 (5.0 mL) 中的溶液裡添加HCl (4 M在二噁咁中, 5.50 mL, 22.01 mmol)。將該反應在23°C下攪拌21 h以提供一白色懸浮液。將生成的固體進行過濾、用二噁咁漂洗並且在真空中進行乾燥以給出呈白色固體的、作為其HCl鹽之標題化合物 (582.6 mg, 95%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.9。

製備10 4-((3-甲氧基苯基)磺醯基)哌啶

以與製備11的類似方法來製備作為其HCl鹽之標題化合物，例外的是在第2步驟中使用另外的氯仿取代ACN。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 255.9。

製備12 4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶

將4-((甲基磺醯基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.42 g, 5.08 mmol)、4-氟苯硫酚 (0.663 ml, 6.10 mmol) 和 K_2CO_3 (1.054 g, 7.62 mmol) 在ACN (12.71 mL) 中的混合物在85°C下攪拌過夜。將反應混合物藉由抽吸進行過濾並且將溶劑去除給出呈白色固體之4-((4-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.5 g, 95%)。

在室溫下，將4-((4-氟苯基)硫代)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.5 g) 在水 (16.06 mL) 和MeOH (16.06 mL) 中的溶液用Oxone® (5.92 g, 9.63 mmol) 進行處理，並且將生成的反應混合物攪拌6 h。將溶液藉由抽吸進行過濾並且將溶劑去除給出呈白色固體之4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.6 g, 4.66 mmol, 97%產率)。

在室溫下，將4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (32.7 mg, 0.095 mmol) 在二噁咻 (238 μ L) 中的溶液用HCl (4 M在二噁咻中, 190 μ L, 0.762 mmol) 進行處理，並且將生成的反應混合物攪拌4 h。將溶劑去除以給出呈白色固體的、作為其HCl鹽之標題化合物 (25 mg, 94%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 243.95。

製備13 1-(2,4-二氟苄基)哌啶

將在THF (350 mL) 中的哌啶 (26.5 g, 308 mmol) 加熱至70°C，並且添加1-(氯甲基)-2,4-二氟苯 (5 g, 30.8 mmol)。將懸浮液在70°C加熱過夜。將固體 (哌啶) 濾出，並且將溶劑在減壓下去除。將殘餘物在

EtOAc和水之間分配。將有機層進行乾燥並且濃縮以給出標題化合物（6 g，92%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 213.04。

製備14 4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶

在室溫下，將4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯（2.496 g，12.03 mmol）在THF（33.4 mL）中的溶液用2-氟-4-甲氧基苯酚（1.181 mL，10.03 mmol）和三苯基膦（3.16 g，12.03 mmol）進行處理。將該反應混合物冷卻至0°C，並且經由注射器逐滴添加DEAD（40 wt%在甲苯中，5.95 mL，15.04 mmol）。將生成的反應混合物在65°C攪拌5 h，然後在室溫下過夜。使用10%至100% EtOAc（在己烷中）的梯度之快速矽膠層析法給出呈淡黃色油的4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（2.78 g，85%）。ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 348.2。

在室溫下，將4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（2.78 g，8.54 mmol）在二噁咄（21.36 mL）中的溶液用HCl（4 M在二噁咄中，21.36 mL，85 mmol）進行處理，並且將生成的反應混合物攪拌過夜。使用5%至30% MeOH（在DCM中）的梯度的快速矽膠層析法給出呈白色固體的、作為其HCl鹽之標題化合物（1.7 g，76%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 226.20。

製備15 3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡咄

在0°C下，將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡咄（492 mg，2.460 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液用4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽（676 mg，2.71 mmol）和DIPEA（1.29 mL，7.38 mmol）進行處理。允許將該反應混合物攪拌過夜，逐漸地加熱至室溫。將反應混合物用添加的飽和水性NH₄Cl淬滅並且用DCM進行萃取。將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾、並且在減壓

下進行濃縮。藉由快速矽膠層析法使用20%至60% EtOAc（在庚烷中）之梯度將殘餘物進行純化以給出呈淺黃色固體之標題化合物（736.2 mg，79%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 377.4。

製備16 4-((1-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈

在0°C下，向2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（1.00 g，5.00 mmol）在DCM（10.0 mL）中的溶液裡添加DIPEA（2.62 mL，15.00 mmol）和3-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯甲腈鹽酸鹽（1.283 g，5.00 mmol）。將該反應混合物攪拌30 min，逐漸加溫至室溫。將反應混合物用飽和水性NH₄Cl進行處理。將包含黃色固體的有機層收集並且在減壓下進行濃縮。將該固體過濾、用水洗滌、並且進行凍乾過夜以給出呈黃色固體之標題化合物（1.325 g，69%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384.3。

製備17 (R)-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶

以與製備15的類似方式，使用(R)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽代替4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽來製備標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393.4。

製備19 (S)-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶

以與製備15的類似方式，使用(S)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽代替4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽來製備。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393.4。

製備21 3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶

在室溫下，向2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（8 g，40.0 mmol）和1-(2,4-二氟苄基)哌啶（8.49 g，40.0 mmol）在DCM（100 mL）中的混合物裡添加三乙胺（16.72 mL，120 mmol）。然後將混合物在室溫下攪拌0.5 h。將該反應混合物用30 mL的DCM進行稀釋、用鹽水洗滌兩次、經無水Na₂SO₄乾燥並且進行濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析進行純化，用50：1到5：1的PE：EtOAc的梯度洗脫以給出該標題化合物（12 g，80%）。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 376.0。

製備22 3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶

將4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶鹽酸鹽（144 mg，0.550 mmol）、2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（100 mg，0.500 mmol）和DIPEA（260 μL，1.500 mmol）在DCM（1.0 mL）中的混合物在室溫下攪拌30 min。然後將該混合物在EtOAc與飽和水性NH₄Cl之間分配。將有機層用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾並且進行蒸發。將殘餘物溶解在EtOAc中並且通過一矽墊進行過濾。將濾液進行濃縮以提供呈黃色油的粗標題化合物（200.7 mg，100%），其未經進一步純化而使用。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 389.2。

製備23 4-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（2.0 g，10.00 mmol）、哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.955 g，10.50 mmol）和DCM（25 mL）相混並以提供一黃橙色的懸浮液。然後，在0°C下經1 min將DIPEA（5.22 mL，30.0 mmol）添加至燒瓶。將該混合物在0°C、在氮氣下攪拌2 h，緩慢的加溫至23°C，並且攪拌17 h。將反應混合物在飽和水性NH₄Cl（20 mL）與

EtOAc (80 mL) 之間分配以提供兩個層。分離各層，並且將該水相用 EtOAc (80 mL) 進行洗滌。將有機萃取物合併、用鹽水 (10 mL) 洗滌、經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、用 EtOAc 漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈橙色半固體之標題化合物 (3.35 g, 96%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.51-3.58 (m, 4H), 3.62-3.68 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 350.5.

製備 24 4-(3-(異丙基胺基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

在 23°C 下，向裝有在 DMSO (25 mL) 中的 4-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (3.35 g, 9.58 mmol) 和氟化鉀 (0.723 g, 12.45 mmol) 的燒瓶裡添加 DIPEA (3.34 mL, 19.15 mmol) 和丙烷-2-胺 (2.468 mL, 28.7 mmol)。將該反應在 23°C 下攪拌 22 hr 並且用水 (100 mL) 稀釋以提供一種橙色的油泥狀物。將該混合物冷卻至 0°C 以提供一黃橙色的懸浮液。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥。將粗材料溶解在 EtOAc 中、吸附在 NH 矽膠 (11 g) 上，並且經中等壓力層析使用 10% 至 100% EtOAc (在庚烷中) 的梯度、在 NH 60 μM 大小的 400 柱 (Shoko Scientific Purif-Pack™) 上進行純化以給出呈淡黃色固體之標題化合物 (2.105 g, 59.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 373.0.

製備25 (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁烷-1-醇

將3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (0.75 g, 1.996 mmol)、(1*s*,3*s*)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽 (0.740 g, 5.99 mmol) 和氟化鉀 (0.151 g, 2.59 mmol) 在DMSO (7.5 mL) 中相混並，並且在23°C下添加DIPEA (1.738 mL, 9.98 mmol)。將反應混合物在23°C下攪拌5天並且用水 (30 mL) 稀釋以提供一黃橙色懸浮液。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈黃色固體之標題化合物 (690 mg, 81%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 6H), 3.38 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.0.

製備26 (1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁烷-1-醇

將3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (0.75 g, 1.991 mmol)、(1*s*,3*s*)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽 (0.738 g, 5.97 mmol) 和氟化鉀 (0.150 g, 2.59 mmol) 在DMSO (7.5 mL) 中相混並，並且在23°C下添加DIPEA (1.734 mL, 9.95 mmol)。將該反應混合物在23°C下攪拌5天並且用水 (30 mL) 進行稀釋以提供一黃橙色懸浮液。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈黃橙色固體之標題化合物 (784 mg, 92%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.87-2.03 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.62 (tt, $J = 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427.9.

製備27 (1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁烷-1-醇

將3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (0.75 g, 1.991 mmol)、(1*r*,3*r*)-3-胺基環丁醇鹽酸鹽 (0.738 g, 5.97 mmol) 和氟化鉀 (0.150 g, 2.59 mmol) 在DMSO (7.5 mL) 中相混並，並且在23°C下添加DIPEA (1.734 mL, 9.95 mmol)。將該反應在23°C下攪拌5天並且用水 (30 mL) 稀釋以提供一粘性的、褐色懸浮液。將該懸浮液在冰上冷卻、在0°C下攪拌30 min、過濾、用水漂洗，並且將生成的固體在真空中進行乾燥以給出呈一種淡褐色固體之標題化合物 (802 mg, 94%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.86-1.96 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J = 12.6, 7.9, 4.4$ Hz, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427.9.

製備28 *N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，向3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶

吡啶 (10 g, 26.5 mmol) 在 DMF (150 mL) 中的溶液裡添加環丁胺 (15.10 g, 212 mmol)。然後，將該混合物在 70°C 下攪拌 15 h。在該反應完成之後，將反應混合物倒入水/ACN (200 mL, 7 : 3) 中。將懸浮液過濾並且用 ACN 漂洗以給出標題化合物 (8.5 g, 78%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 412.1。

製備 29 *N*-(3,3-二氟環丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將 3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (0.46 g, 1.221 mmol)、3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽 (0.526 g, 3.66 mmol)、和氟化鉀 (0.092 g, 1.587 mmol) 在 DMSO (5 mL) 中進行混並，並且在 23°C 下添加 DIPEA (1.063 mL, 6.10 mmol)。將該反應在 23°C 下攪拌 5 天並且用水 (20 mL) 稀釋以提供一黃橙色懸浮液。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈黃橙色固體之標題化合物 (516.4 mg, 95%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.87-1.98 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.63 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 447.9.

製備 30 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將 3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (2 g, 5.31 mmol)、丙烷-2-胺 (1.36 mL, 15.92 mmol) 和 DIPEA (1.85 mL, 10.62 mmol) 在二噁咁 (10.62 mL) 中的溶液在 95°C 下加熱過夜。在濃

縮之後，用矽膠柱層析使用0%至100% EtOAc（在庚烷中）的梯度將殘餘物進行純化以給出呈灰白色固體之標題化合物（1.5 g，71%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400.00。

製備31 9 (*S*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，向3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶（2.5 g，6.64 mmol）在DMF（30 mL）中的混合物裡添加(*S*)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽（4.10 g，33.2 mmol）和Et₃N（9.25 mL，66.4 mmol）。將該反應混合物在70°C攪拌14 h，然後冷卻至室溫並且用EtOAc（80 mL）進行稀釋、用水（30 mL）和鹽水（2 x 30 mL）進行洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並且在真空中進行濃縮，然後將殘餘物在矽膠上藉由柱層析（石油醚：EtOAc從10：1至1：1）進行純化以給出呈黃色固體之標題化合物（2.0 g）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428.1。

製備32 (*R*)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，向3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶（5.06 g，13.46 mmol）在DMSO（40 mL）中的混合物裡添加(*R*)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽（4.16 g，33.7 mmol）和Et₃N（24.40 mL，175 mmol）。將該反應混合物在50°C攪拌14 h，然後冷卻至室溫並且用EtOAc（80 mL）進行稀釋、用水（30 mL）和鹽水（2 x 30 mL）進行洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並且在真空中進行濃縮，然後將殘餘物在矽膠上藉由柱層析（石油醚：EtOAc從10：1至1：1）進行純化以給出呈黃色固體之標題化合物（5.0 g）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427.1。

製備33 (S)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-N-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，向3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (3.0 g, 7.98 mmol) 和Et₃N (10 mL, 71.7 mmol) 在DMF (30 mL) 中的溶液裡添加(S)-四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽 (2.96 g, 23.95 mmol)。將該混合物在60°C下攪拌16 h，然後在水和EtOAc之間分開。將有機層用鹽水和水進行洗滌，然後乾燥並且進行濃縮以產生粗殘餘物，將其通過柱進行純化以給出呈黃色油之標題化合物 (800 mg)。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 427.1。

製備34 2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-N-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在23°C下，向裝有在DMSO (12 mL) 中的3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (2.34 g, 6.23 mmol) 和氟化鉀 (0.470 g, 8.09 mmol) 的燒瓶裡添加DIPEA (2.169 mL, 12.45 mmol) 和丙烷-2-胺 (1.605 mL, 18.68 mmol)。將該反應在23°C下攪拌22 hr，並且用水 (48 mL) 稀釋以提供一橙色油泥狀物。將該粗產物用EtOAc (25 mL) 進行萃取以提供一懸浮液。將生成的固體過濾、用EtOAc漂洗，並且允許將該濾液分為兩層。將該有機相用鹽水進行洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、用EtOAc漂洗並且在真空中進行乾燥。將該粗材料溶解在甲苯 (5 mL) 中並且經由中等壓力層析、使用EtOAc的20%至100%梯度洗脫液 (在庚烷中)、在一NH 60 μM大小400柱 (Shoko Scientific Purif-Pack™) 上進行純化以給出呈黃色固體之標題化合物 (1.489 g, 60.0%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H),

2.62 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.34-3.41 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 7.22 (td, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.49 (td, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 399.0.

製備35 *N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在23°C下，將3-氯-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (0.7226 g, 1.923 mmol)、環丁胺 (0.493 mL, 5.77 mmol) 和氟化鉀 (0.145 g, 2.500 mmol) 在DMSO (7.2 mL) 和DIPEA (0.670 mL, 3.85 mmol) 中進行混並。將該反應在23°C下攪拌16 hr並且用水 (30 mL) 稀釋以提供一黃橙色的懸浮液。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈黃色固體之標題化合物 (0.62 g, 79%)。¹H 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.

製備36 6-苄基-3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

將3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (93 mg, 0.239 mmol) 和(溴甲基)苯 (29 μ L, 0.239 mmol) 在ACN (1.2 mL) 中的混合物在80°C下加熱14 h。在將該混合物冷卻至室溫

後，將三乙醯氧基硼氫化鈉（152 mg，0.718 mmol）在室溫下添加至該混合物。在1 h之後，將鹽水（1 mL）添加至該混合物。在鼓泡停止之後，然後將該混合物藉由HPLC方法A直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（71.2 mg，49.9%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 483.3。

製備37 3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

以與製備36的類似方式、使用碘甲烷來製備作為TFA鹽（30.9 mg，24.8%）之標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 407.3。

製備39 6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

將4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽（247 mg，0.929 mmol）、2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（169 mg，0.845 mmol）和DIPEA（441 μ L，2.53 mmol）在DCM（1.69 mL）中的混合物在0°C下攪拌5 min，然後在室溫下攪拌30 min。然後將該混合物在EtOAc和飽和水性NH₄Cl之間分配。將有機層用鹽水進行洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、並且進行蒸發。將該殘餘物溶解在EtOAc中並且通過一矽膠墊進行過濾。將濾液進行濃縮以提供呈黃色泡沫的3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶（338.4 mg）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393.2。

將3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶（338.4 mg，0.861 mmol）、苄基溴（103 μ L，0.861 mmol）在ACN（4.31 mL）中的混合物在80°C加熱14 h。將該混合物冷卻至室溫之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉（548 mg，2.58 mmol）。在1 h之後，將鹽水（1 mL）添加至該混合物。在鼓泡停止之後，然後藉由HPLC方法A將該混合

物直接純化以提供呈橙色油的、作為其TFA鹽之標題化合物 (141.7 mg, 27.4%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487.3。

製備 40 6-苄基-3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

將在DCM (9.34 mL) 中混並的2,3-二氯-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (1 g, 4.67 mmol)、DIPEA (2.04 mL, 11.68 mmol)、和4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (1.225 g, 4.91 mmol) 在冰浴中相混並，然後加溫至室溫過夜。將該反應混合物倒入1 M NaOH中、用EtOAc (2x) 進行萃取、通過MgSO₄過濾、在真空中進行濃縮、並且藉由HPLC方法A進行純化以給出3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶作為TFA鹽 (1.6 g)。

將在ACN (5.12 mL) 中混並的3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (400 mg, 1.024 mmol) 和苄基溴 (122 μ L, 1.024 mmol) 在90°C加熱過夜。將該反應混合物冷卻至室溫，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (651 mg, 3.07 mmol)，並且將該反應混合物攪拌過夜。將粗反應倒入1 M NaOH中、用EtOAc (2x) 進行萃取、通過MgSO₄進行過濾、在真空中進行濃縮、並且藉由HPLC方法A進行純化以產生作為TFA鹽之標題化合物 (150 mg)。

製備 41 6-苄基-3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

將苄基溴在使用之前通過鹼性氧化鋁栓進行純化。將3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (736.2 mg, 1.954 mmol) 在ACN (9.77 mL) 中的溶液分為兩等份。將每份溶液用半份的苄基溴

(232 μL , 1.954 mmol) 進行處理並且在80°C攪拌3 h。允許將反應混合物冷卻至室溫，並且每份溶液用半份的三乙醯氧基硼氫化鈉 (1.242 g, 5.86 mmol) 進行處理。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，然後用飽和水性NaCl淬滅。合併反應混合物並且在EtOAc (添加有Et₂O以協助相分離) 與飽和水性NaCl之間分配。將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾、並且在減壓下進行濃縮。藉由快速矽膠層析法使用EtOAc的20%至60% (在庚烷中) 的梯度將該殘餘物進行純化給出標題化合物 (522.2 mg, 56.8%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 471.4。

製備42 4-((1-(6-苄基-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈

將苄基溴在使用之前通過鹼性氧化鋁柱過濾來純化。將4-((1-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈 (200 mg, 0.521 mmol) 和苄基溴 (0.062 mL, 0.521 mmol) 在ACN (2.60 mL) 中的溶液在80°C加熱3 h。允許將該反應混合物冷卻至室溫並且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (331 mg, 1.563 mmol)。在室溫下攪拌1 h之後，將反應混合物用飽和水性NaCl (1 mL) 淬滅。在鼓泡停止之後，藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm 、ID 30 x 75 mm柱) 使用35%至70% ACN梯度將該反應混合物進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (117.9 mg, 38.2%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 478.5。

製備43 (*R*)-6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

以與製備42的類似方式、使用(*R*)-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶來製備標題化合物。藉由快速矽膠層析法使

用EtOAc的10%至60%梯度（在庚烷中）將該產物進行純化兩次。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487.4。

製備45 (S)-6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶

以與製備42的類似方式、使用(S)-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶來製備標題化合物。藉由快速矽膠層析法使用EtOAc的10%至50%梯度（在庚烷中）將該產物進行純化兩次。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 487.3。

製備47 6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將6-苄基-3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶（261.1 mg，0.554 mmol）和2,2-二氟乙胺（156 μ L，2.22 mmol）在甲苯（1.85 mL）中的溶液用三級丁醇鈉（107 mg，1.11 mmol）、BINAP（69.0 mg，0.111 mmol）以及Pd₂(dba)₃（50.8 mg，0.055 mmol）進行處理。將氮氣（氣囊）鼓泡通過反應混合物持續5 min。將該反應混合物密封並且在90°C下攪拌過夜。允許將反應混合物冷卻至室溫並且向空氣開放，將該溶液在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在MeOH中，過濾，並且藉由HPLC方法B使用35%至60% ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（181.2 mg，51.9%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 516.4。

製備48 6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在23°C下，經1分鐘向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基吡

啖並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (5.1 g, 12.77 mmol) 在ACN (63.8 mL) 中的黃橙色懸浮液裡添加苄基溴 (2.184 g, 12.77 mmol)。將該混合物在80°C 下攪拌4 h以提供一紅棕色溶液，冷卻至23°C，並且然後經旋轉蒸發進行濃縮以給出呈紅棕色固體的6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)吡啖並[3,4-*b*]吡啶-6-鎢溴化物 (7.30 g)，其未經進一步純化而直接用於下一步驟。

向6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)吡啖並[3,4-*b*]吡啶-6-鎢溴化物 (7.2 g, 12.62 mmol) 在DCM (126 ml) 中的溶液裡添加NaBH(OAc)₃ (16.05 g, 76 mmol)。將生成的溶液在室溫下攪拌3天。在真空下去除DCM之後，添加EtOAc (200 mL) 以再溶解該殘餘物。然後添加飽和NaHCO₃ (150 mL) 並且將該混合物劇烈地攪拌30 min。將有機層用水 (50 mL) 和鹽水 (50 mL) 進行洗滌，並且用無水Na₂SO₄進行乾燥過夜。去除該溶劑給出呈黃色固體之標題化合物 (6.43 g)，其未經進一步純化而使用。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 494.10。

製備50 6-苄基-*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備47類似的方式、使用環丁胺（代替2,2-二氟乙胺）和HPLC方法A來製備作為TFA鹽之標題化合物。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 506.00。

製備52 (*S*)-6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備47類似的方式、使用(*S*)-1-甲氧基丙烷-2-胺（代替2,2-二氟乙胺）和HPLC方法A來製備作為TFA鹽之標題化合物。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 524.00。

製備54 (*R*)-6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備47類似的方式、使用(*R*)-1-甲氧基丙烷-2-胺鹽酸鹽（代替2,2-二氟乙胺）和HPLC方法A來製備作為TFA鹽之標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 524.00。

製備56 (*S*)-6-苄基-*N*-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備47類似的方式、使用(*S*)-丁烷-2-胺（代替2,2-二氟乙胺）和HPLC方法A來製備作為TFA鹽之標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508.00。

製備58 (*R*)-6-苄基-*N*-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備47類似的方式、使用(*R*)-丁烷-2-胺（代替2,2-二氟乙胺）和HPLC方法A來製備作為TFA鹽之標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508.00。

製備60 4-((1-(6-苄基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈

將4-((1-(6-苄基-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈TFA鹽（213.9 mg，0.361 mmol）在甲苯（1.44 mL）中的溶液用丙烷-2-胺（0.118 mL，1.445 mmol）、三級丁醇鈉（69.4 mg，0.723 mmol）、BINAP（22.5 mg，0.036 mmol）、和Pd₂(dba)₃（16.5 mg，0.018 mmol）進行處理。將氮氣鼓泡通過該溶液持續5 min。然後將該反應混合物密封並且將該反應混合物加熱至90°C過

夜。允許該反應混合物冷卻至室溫。將溶劑在減壓下去除，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱）使用40%至70% ACN梯度將該殘餘物進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（105 mg，47.3%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 501.5。

製備61 (*R*)-6-苄基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將(*R*)-6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶（293 mg，0.602 mmol）和丙烷-2-胺（197 μL，2.407 mmol）在甲苯（2.01 mL）中的溶液用三級丁醇鈉（116 mg，1.203 mmol）、BINAP（74.9 mg，0.120 mmol）以及Pd₂(dba)₃（55.1 mg，0.060 mmol）進行處理。將氮氣（氣囊）鼓泡通過反應混合物持續5 min。將該反應混合物密封並且將該反應混合物在90°C下攪拌過夜。將該反應開放，並且將該混合物在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在MeOH中，過濾，並且藉由HPLC方法B使用40%至65% ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（183.1 mg，48.8%）。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 510.4。

製備62 (*S*)-6-苄基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將(*S*)-6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶（500 mg，1.027 mmol）和丙烷-2-胺（350 μL，4.11 mmol）在甲苯（3.42 mL）中的溶液用三級丁醇鈉（197 mg，2.054 mmol）、BINAP（102 mg，0.164 mmol）以及Pd₂(dba)₃（75 mg，0.082

mmol) 進行處理。將氫氣(氣囊)鼓泡通過反應混合物持續5 min。然後將該反應混合物密封並且在90°C加熱16 h。允許將該反應混合物冷卻至室溫並且向空氣開放。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且吸收在MeOH中,過濾,並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈橙色油的、作為TFA鹽之標題化合物(266 mg)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 510.4。

製備63 3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈

向4-((1-(6-苄基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈TFA鹽(98.8 mg, 0.161 mmol)在THF(1.61 mL)中的溶液裡添加Pd(OH)₂(20 wt%, 33.9 mg, 0.048 mmol)。將氫氣(氣囊)鼓泡通過反應混合物持續5 min。允許將反應混合物在氫氣氛下攪拌6 h。將該反應混合物通過矽藻土™(Celite™)栓過濾、用MeOH洗脫。收集濾液並且在減壓下進行濃縮。藉由HPLC方法B(例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱)使用25%至60% ACN梯度將該殘餘物進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物(12.8 mg),其未經另外的純化而向下進行。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411.5。

製備64 *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽(132.5 mg, 0.210 mmol)在THF(2.1 mL)中的溶液用Pd(OH)₂(20 wt%, 29.6 mg, 0.042 mmol)進行處理。將氫氣(氣囊)鼓泡通過反應混合物持續5 min。去除孔針並

且將該反應在氫氣氛下攪拌1 h。將反應混合物向空氣開放並且通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用EtOAc和MeOH洗脫。將濾液在減壓下進行濃縮以給出作為TFA鹽之標題化合物 (114 mg)，其未經進一步純化而使用。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 426.5。

製備65 *N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備64類似的方式自製備50所製備之化合物作為起始材料來製備作為TFA鹽之標題化合物，除了將該反應在氫氣氛下攪拌2 h之外。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 416.5。

製備67 (*R*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備64類似的方式自製備61所製備之化合物作為起始材料來製備作為TFA鹽之標題化合物，除了將該反應在氫氣氛下攪拌2 h之外。將該TFA鹽溶解在DCM中並且用飽和水性 K_2CO_3 進行洗滌。將有機物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且在減壓下進行濃縮以獲得作為游離鹼的標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420.5。

製備69 (*S*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備64類似的方式自製備62所製備之化合物作為起始材料製備作為TFA鹽之標題化合物。將TFA鹽溶解在DCM中並且用飽和水性 K_2CO_3 進行洗滌。將有機物經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並且在減壓下進行濃縮以獲得作為游離鹼的標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420.5。

製備71 *N*-環丁基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四

氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將環丁胺 (49.9 μ L, 0.584 mmol)、6-苄基-3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶TFA鹽 (116.2 mg, 0.195 mmol)、三級丁醇鈉 (56.1 mg, 0.584 mmol)、BINAP (18.2 mg, 0.029 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (26.7 mg, 0.029 mmol) 在甲苯 (649 μ L) 中的混合物在密封管中在90°C下加熱16 h。將該混合物藉由HPLC方法A直接純化以提供呈黃色泡沫的、作為其TFA鹽的6-苄基-*N*-環丁基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (103.4 mg, 84%)。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 518.4

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丁基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (103.4 mg, 0.164 mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (10 mg, 0.014 mmol) 在THF (818 μ L) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌4 h。將該混合物通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用MeOH洗滌、並且進行濃縮以提供呈黃色固體的、作為其TFA鹽之標題化合物 (89 mg, 100%)。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428.4。

製備72 1-(3-(異丙基胺基)-2-(哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮

在23°C下，向裝有4-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (1.015 g, 2.425 mmol) 的燒瓶裡添加HCl (4 M在二噁呋喃中, 4.85 mL, 19.40 mmol)。將該反應混合物在23°C下攪拌1 h，用二噁呋喃 (20 mL) 稀釋，過濾，用二噁呋喃漂洗，並且在真空中進行乾燥以提供呈黃色固體之標題化合物的HCl鹽 (0.861 g,

100%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 319.5。

製備73 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將6-苄基-3-氯-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶TFA鹽 (280 mg, 0.467 mmol)、異丙胺 (200 μ L, 2.337 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (42.8 mg, 0.047 mmol)、BINAP (58.2 mg, 0.093 mmol) 和三級丁醇鈉 (112 mg, 1.169 mmol) 在甲苯 (2.34 mL) 中相混並，並且在微波條件下在100°C加熱30 min。將該反應混合物冷卻、在真空中進行濃縮、並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈褐色油的、作為TFA鹽的6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (175 mg)。

將包含6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (175 mg, 0.282 mmol) 和 $Pd(OH)_2$ (20 wt%, 39.5 mg, 0.056 mmol) (在THF (2.82 mL) 中) 的 50 mL圓底燒瓶進行吹掃並且放置在氫 (氣囊) 下3 h。通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾 (用EtOAc洗滌) 並且在真空中進行濃縮給出呈褐色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (150 mg)。

製備74 *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

以與製備73類似的方式、使用2,2-二氟乙烷-1-胺來製備標題化合物 (98 mg)。

製備76 (5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

在室溫下，將(5-氯-2-氟苯基)(哌啶-4-基)甲酮鹽酸鹽 (153 mg, 0.550 mmol)、2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (100 mg, 0.500 mmol) 和 DIPEA (261 μ L, 1.500 mmol) 在DCM (1.67 mL) 中的混合物攪拌30 min。將該混合物在水性NH₄Cl和EtOAc之間分配。將有機層通過矽土墊進行過濾、用EtOAc洗滌，並且將濾液在減壓下進行濃縮以給出呈橙色固體的(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮 (205.5 mg)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 405.2。

將(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮 (205.5 mg, 0.507 mmol) 和苄基溴 (63.7 μ L, 0.532 mmol) 在ACN (1.69 mL) 中的混合物在80°C下加熱4 h。在將該混合物冷卻至室溫之後，一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (537 mg, 2.54 mmol)。在1 h之後，將該混合物用鹽水進行淬滅、用EtOAc進行萃取、進行濃縮並且藉由HPLC方法A進行純化以提供呈黃色油的、作為其TFA鹽的(1-(6-苄基-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮 (112.4 mg, 36.1%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 499.2。

將丙烷-2-胺 (31.5 μ L, 0.366 mmol)、(1-(6-苄基-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮TFA鹽 (112.4 mg, 0.183 mmol)、三級丁醇鈉 (35.2 mg, 0.366 mmol)、BINAP (17.1 mg, 0.027 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (8.4 mg, 9.16 μ mol) 在甲苯 (611 μ L) 中的混合物在100°C下加熱16 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以提供呈黃色薄膜的、作為其TFA鹽的(1-(6-苄基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮 (41.7 mg, 35.8%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 522.4。

在室溫下，將(1-(6-苄基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮TFA鹽 (41.7 mg, 0.066 mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (20 wt%, 5 mg, 0.036 mmol) 在THF (328 μL) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌。在3 h之後，將該混合物用MeOH稀釋、通過矽藻土 (Celite™) 襯墊進行過濾、用MeOH洗滌、並且進行濃縮以提供呈黃色薄膜的、作為其TFA鹽之標題化合物 (36 mg, 100%)，其未經進一步純化而使用。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 432.3。

製備77 3-氯-*N*-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

在0°C下，向2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (2.5 g, 12.50 mmol) 和DIPEA (6.53 mL, 37.5 mmol) 在DCM (25 mL) 中的溶液裡添加丙烷-2-胺 (1.065 mL, 12.50 mmol)。將該混合物在0°C下攪拌30 min、慢慢的加溫至23°C、並且攪拌12 h。將該粗混合物在EtOAc (100 mL) 與飽和水性NH₄Cl (100 mL) 之間分配。分離各層並且將水相用EtOAc (4 x 100 mL) 進行洗滌。將有機萃取物合併、用鹽水 (50 mL) 進行洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且在真空中進行乾燥。將該粗材料溶解在甲苯 (5 mL) 中並且經由中等壓力層析使用50%至75% EtOAc (在庚烷中) 的梯度洗脫液、在80 g矽膠柱 (單步™ (Single Step™)) 上進行純化以給出呈黃橙色固體之標題化合物 (1.828 g, 65.7%)。 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.

製備78 3-氯-*N*-環丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (3.55 g, 17.75 mmol) 在二噁咄 (71.0 mL) 中的溶液在室溫下用環丙胺 (1.63 mL, 23.07 mmol) 進行處理，隨後逐滴添加DIPEA (6.51 mL, 37.3 mmol)。將生成的反應混合物在室溫下攪拌12 h。藉由快速矽膠層析法使用25%至100% EtOAc (在己烷中) 的梯度進行純化給出呈橙色固體之標題化合物 (3.15 g, 80%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 221.1。

製備79 3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (50 mg, 0.250 mmol) 在二噁咄 (250 μ L) 中的溶液用2,2-二氟乙胺 (21.0 μ L, 0.275 mmol) 和DIPEA (131 μ L, 0.750 mmol) 進行處理。將生成的反應混合物在70°C下攪拌1 h，然後藉由快速矽膠層析法使用0%至60% EtOAc (在己烷中) 的梯度進行純化以給出呈淡黃色固體之標題化合物 (52 mg, 85%)。

製備80 6-苄基-3-氯-*N*-環丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將3-氯-*N*-環丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (301.8 mg, 1.368 mmol) 和(溴甲基)苯 (170 μ L, 1.436 mmol) 在ACN (4.5 mL) 中的混合物在80°C加熱3 h。在室溫下向該混合物裡添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (1449 mg, 6.8 mmol)。在30 min之後，向該混合物裡添加鹽水。在攪拌1 h之後，分離各層並且將有機層藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (290.6 mg, 49.5%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315.2。

製備81 3-氯-*N*-環丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

以與製備80類似的方式、使用碘甲烷來製備作為TFA鹽之標題化合物 (22 mg, 17.2%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 239.2。

製備83 6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

以與製備80類似的方式、使用3-氯-*N*-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺來製備作為TFA鹽之標題化合物（240 mg，41.3%）。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 317.3。

製備85 6-苄基-3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺（200 mg，0.818 mmol）和苄基溴（99 μ L，0.818 mmol）在ACN（4.09 mL）中的溶液在80°C下攪拌3 h，然後將該反應混合物冷卻至室溫並且用三乙醯氧基硼氫化鈉（520 mg，2.453 mmol）進行處理。在1 h之後，將該溶液倒入0.5 M NaOH中並且用EtOAc萃取兩次。將萃取物合併、進行濃縮、用DMF稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器（密理博®（Millipore®）Millex-LCR）進行過濾、並且藉由HPLC方法A進行純化以給出作為TFA鹽之標題化合物（150 mg，40.5%）。

製備86 6-苄基-*N*-(三級丁基)-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

N-(三級丁基)-3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶（1 g，5.00 mmol）和DIPEA（1.75 mL，10.00 mmol）在DCM（10.00 mL）中相混並，並且冷卻至0°C並且添加三級丁胺（1.590 mL，15.00 mmol）並且攪拌48 h。將該反應混合物倒入飽和水性NH₄Cl並且用EtOAc萃取兩次。將有機物合併、通過MgSO₄過濾、並且在真空中進行濃縮。將殘餘物溶解在EtOAc中、通過一英吋二氧化矽塞過濾、用EtOAc洗滌、並且進行濃縮給出*N*-(三級丁基)-3-

氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (1.04 g, 88%)。

將 *N*-(三級丁基)-3-氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (200 mg, 0.845 mmol) 和苄基溴 (145 mg, 0.845 mmol) 在 ACN (4.22 mL) 中的溶液加熱至 80°C 持續 3 h。將該反應冷卻並且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (537 mg, 2.53 mmol)。在 1 h 之後，將該反應倒入 0.5 M NaOH 中並且用 EtOAc 萃取兩次。將萃取物合併、進行濃縮、並且藉由 HPLC 方法 A 進行純化以給出作為 TFA 鹽之標題化合物 (125 mg, 33.3%)。

製備 87 6-苄基-3-(4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將 6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (117.2 mg, 0.370 mmol) 和 4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶鹽酸鹽 (124 mg, 0.444 mmol) 在甲苯 (1.85 mL) 中的懸浮液用三級丁醇鈉 (107 mg, 1.110 mmol)、BINAP (34.6 mg, 0.055 mmol)、和 Pd₂(dba)₃ (16.9 mg, 0.018 mmol) 進行處理。將氮氣 (氣囊) 鼓泡通過反應混合物持續 5 min。然後將該反應混合物密封並且在 90°C 加熱 18 h。將該反應混合物向空氣開放並且在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在 DMF/MeOH 中、通過 0.45 μm 針筒式濾器進行過濾、並且藉由 HPLC 方法 A 進行純化以給出標題化合物 (99.7 mg, 42.3%)。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 523.90。

製備 88 6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將 4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (73.2 mg, 0.280 mmol)、6-苄基-3-氯-*N*-環丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 TFA 鹽 (100 mg, 0.233 mmol)、三級丁醇鈉 (67.2 mg, 0.700 mmol)、BINAP

(21.8 mg, 0.035 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.7 mg, 0.012 mmol) 在甲苯 (1.2 mL) 中的混合物在 90°C 下加熱 14 h。將該混合物藉由 HPLC 方法 A 直接純化以給出呈黃色泡沫的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (114.2 mg, 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.4.

製備 88 6-苄基-*N*-環丙基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將環丙胺 (27.2 mg, 0.477 mmol)、6-苄基-3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶 TFA 鹽 (71.2 mg, 0.119 mmol)、三級丁醇鈉 (22.9 mg, 0.239 mmol)、BINAP (11.1 mg, 0.018 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.5 mg, 5.96 μmol) 在甲苯 (400 μL) 中的混合物在 90°C 下加熱 14 h。將該混合物藉由 HPLC 方法 A 直接純化以給出呈黃色固體的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (49.2 mg, 66.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.4.

製備90 *N*-環丙基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（5 mg，8.10 μmol）和碳負載Pd(OH)₂（20 wt%，1 mg，7.12 μmol）在THF（80 μL）中的混合物在氫氣（氣囊）氣氛下攪拌。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（4.6 mg，100%）；ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 414.4。

製備91 *N*-環丙基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丙基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（46.8 mg，0.076 mmol）和碳負載Pd(OH)₂（20 wt%，5 mg，0.036 mmol）在THF（760 μL）中的混合物在氫氣（氣囊）氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（39.6 mg，99%）。¹H NMR（400 MHz，甲醇-*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。

製備92 6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽（101 mg，0.381 mmol）、

6-苄基-3-氯-*N*-環丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (100 mg, 0.318 mmol)、三級丁醇鈉 (92 mg, 0.953 mmol)、BINAP (29.7 mg, 0.048 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (14.5 mg, 0.016 mmol) 在甲苯 (1.6 mL) 中的混合物在90°C下加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (135.9 mg, 68.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備93 6-苄基-*N*-環丙基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將環丙胺 (65 μL, 0.943 mmol)、6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶TFA鹽 (141.7 mg, 0.236 mmol)、三級丁醇鈉 (45.3 mg, 0.472 mmol)、BINAP (22.0 mg, 0.035 mmol)、和Pd₂(dba)₃ (10.8 mg, 0.012 mmol) 在甲苯 (800 μL) 中的混合物在90°C加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (98.1 mg, 66.9%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備94 *N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（132.1 mg，0.213 mmol）和Pd(OH)₂（20 wt%，15 mg，0.021 mmol）在THF（1.0 mL）中的混合物在氫氣（氣囊）氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（91.1 mg，81%）。¹H NMR（400 MHz，甲醇-*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，2H），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.

製備95 *N*-環丙基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丙基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（93.5 mg，0.150 mmol）和Pd(OH)₂（20 wt%，10 mg，0.014 mmol）在THF（750 μL）中的混合物在氫氣（氣囊）氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（67.7 mg，85%）。¹H NMR（400 MHz，甲醇-*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.

製備96 6-苄基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (72.9 mg, 0.279 mmol)、6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (100 mg, 0.232 mmol)、三級丁醇鈉 (66.9 mg, 0.696 mmol)、BINAP (21.7 mg, 0.035 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (10.6 mg, 0.012 mmol) 在甲苯 (1.16 mL) 中的混合物在100°C下在密封管中攪拌14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (122.1 mg, 85%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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.

製備97 6-苄基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (74.0 mg, 0.279 mmol)、6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (100 mg, 0.232 mmol)、三級丁醇鈉 (66.9 mg, 0.696 mmol)、BINAP (21.7 mg, 0.035 mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (10.6 mg, 0.012 mmol) 在甲苯 (1.2 mL) 中的混合物在100°C下在密封管中加熱14 h。將該混合物藉由

HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (108.3 mg, 74.8%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備98 3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

在室溫下，將6-苄基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (122 mg, 0.197 mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (20 wt%, 12 mg, 0.017 mmol) 在THF (2.0 mL) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (83.2 mg, 80%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備99 3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

在室溫下，將6-苄基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (108.3 mg, 0.174

mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (20 wt%, 11 mg, 0.016 mmol) 在THF (1.7 mL) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌。在2 h之後, 將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (67.5 mg, 72.9%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備100 6-苄基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將丙烷-2-胺 (71 μL, 0.827 mmol)、6-苄基-3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶TFA鹽 (123.4 mg, 0.207 mmol)、三級丁醇鈉 (39.7 mg, 0.413 mmol)、BINAP (19.3 mg, 0.031 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (9.5 mg, 10.33 μmol) 在甲苯 (690 μL) 中的混合物在100°C下攪拌16 h。然後將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (54.7 mg, 42.7%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備101 6-苄基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-

5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

將丙烷-2-胺 (82 μ L, 0.954 mmol)、6-苄基-3-氯-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶TFA (143.3 mg, 0.238 mmol)、三級丁醇鈉 (45.8 mg, 0.477 mmol)、BINAP (22.3 mg, 0.036 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (10.9 mg, 0.012 mmol) 在甲苯 (800 μ L) 中的混合物在100°C下持續16 h。然後將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (63.8 mg, 42.9%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備102 2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，將6-苄基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (51 mg, 0.082 mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (20 wt%, 5 mg, 7.12 μ mol) 在THF (820 μ L) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色泡沫的、作為TFA鹽之標題化合物 (41.2 mg, 95%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備103 2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，將6-苄基-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（60 mg，0.096 mmol）和碳負載Pd(OH)₂（20 wt%，6 mg，8.54 μmol）在THF（960 μL）中的混合物在氫氣（氣囊）氣氛下攪拌。在2 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色泡沫的、作為TFA鹽之標題化合物（47.6 mg，93%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備104 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在室溫下，將6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（6.43 g，13.03 mmol）和10% Pd/C（640 mg）在MeOH（86 mL）中的混合物在H₂（氣囊中）下攪拌過夜。去除溶劑給出呈黃色油的標題化合物（4.4 g，84%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

製備105 2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺

在23°C下，向1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮 (0.367 g, 0.826 mmol) 在 MeOH (4 mL) 中的溶液裡添加 NaOH (15% 溶液 (2.201 g, 8.26 mmol))。將該反應混合物在65°C下攪拌16 hr、冷卻至23°C、並且用1N HCl (9.5 mL) 中和以提供一種懸浮液。將粗混合物經由旋轉蒸發進行濃縮、冷卻至23°C、並且攪拌過夜。將生成的固體進行過濾、用水漂洗、並且在真空中進行乾燥以給出呈黃色泡沫之標題化合物 (253 mg, 76%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.42 (br s, 1H), 2.51-2.61 (m, 6H), 2.89-3.00 (m, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.21 (td, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 403.0.

製備106 4-((1-(6-苄基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈

將6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺乙酸化物 (2.765 g, 2.93 mmol)、3-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯甲腈鹽酸鹽 (0.904 g, 3.52 mmol)、三級丁醇鈉 (1.128 g, 11.74 mmol)、BINAP (0.274 g, 0.440 mmol)、和 Pd₂(dba)₃ (0.134 g, 0.147 mmol) 在甲苯 (25

mL) 中的混合物在100°C下攪拌22 h。將另外部分的BINAP (0.219 g, 0.352 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.107 g, 0.117 mmol) 添加至該燒瓶裡並且將反應混合物在100°C下攪拌另外的2天。將該混合物冷卻至23°C、通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾，並且將濾液經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料溶解在DMSO (10 mL) 中、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μm、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (581 mg, 32.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05-1.33 (m, 6H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 3H), 3.01-3.17 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 10.13 (br s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 501.5.

製備107 3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈

在23°C下，將4-((1-(6-苄基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈 2,2,2-三氟乙酸酯 (579 mg, 0.942 mmol) 和Pd(OH)₂ (碳負載20 wt% Pd (乾基)，潮濕的，德固賽類型 (Degussa Type) E101 NE/W, 198 mg, 0.283 mmol) 在THF (10 mL) 中的混合物在H₂ (1.899 mg, 0.942 mmol) 下攪拌4 h。將該混合物進行過濾、用THF漂洗、經由旋轉蒸發進行濃縮、並且在真空中進行乾燥以給出呈褐色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (494 mg, 100%)。

ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411.4。

製備108 (5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮

將(5-氯-2-氟苯基)(哌啶-4-基)甲酮鹽酸鹽 (69.7 mg, 0.251 mmol)、6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (90 mg, 0.209 mmol)、三級丁醇鈉 (60.2 mg, 0.627 mmol)、BINAP (19.5 mg, 0.031 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (9.6 mg, 10.4 μmol) 在甲苯 (1.04 mL) 中的混合物在100°C下加熱16 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以提供呈黃色油的、作為其TFA鹽之(1-(6-苄基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮 (48.9 mg, 36.8%)。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 523.4。

在室溫下，將(1-(6-苄基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)(5-氯-2-氟苯基)甲酮TFA鹽 (48.9 mg, 0.077 mmol) 和碳負載Pd(OH)₂ (20 wt%, 5 mg, 0.036 mmol) 在THF (384 μL) 中的混合物在氫氣 (氣囊) 氣氛下攪拌。在3 h之後，將該混合物用MeOH稀釋、通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用MeOH洗滌、並且進行濃縮以提供呈黃色薄膜的、作為其TFA鹽之標題化合物 (37.1 mg, 88%)，其未經進一步純化而使用。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 432.3。

製備109 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (62.6 mg, 0.251 mmol)、6-苄基-3-氯-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (90 mg, 0.209 mmol)、三級丁醇鈉 (60.2 mg, 0.627 mmol)、BINAP (19.5

mg, 0.031 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.6 mg, 10.4 μmol) 在甲苯 (1.04 mL) 中和混合物在 100°C 下加熱 16 h。將該混合物藉由 HPLC 方法 A 進行純化以提供呈黃色油的、作為其 TFA 鹽的 6-苄基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (73.0 mg, 57.5%)。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.4。

在室溫下，將 6-苄基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 TFA 鹽 (73.0 mg, 0.120 mmol) 和碳負載 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 wt%, 7 mg, 9.97 μmol) 在 THF (601 μL) 中的混合物在氫 (氣囊) 氣氛下攪拌。在 3 h 之後，將該混合物用 MeOH 稀釋、通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用 MeOH 洗滌、並且進行濃縮以提供呈黃色油的、作為其 TFA 鹽之標題化合物 (62.3 mg, 100%)，其未經進一步純化而使用。ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.3。

製備 110 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將 6-苄基-3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 TFA 鹽 (150 mg, 0.331 mmol)、4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (99 mg, 0.398 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.2 mg, 0.017 mmol)、BINAP (20.63 mg, 0.033 mmol)、和三級丁醇鈉 (96 mg, 0.994 mmol) 在甲苯 (1104 μL) 中的溶液在 90°C 下攪拌過夜。將溶劑去除並且將粗產物在 DMF 中稀釋、通過親水性 PTFE 0.45 μm 過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由 HPLC 方法 A 進行純化以給出作為 TFA 鹽的 6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (152 mg)。

在室溫下，將6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（152 mg，0.241 mmol）和碳負載Pd(OH)₂（33.9 mg，0.048 mmol）在THF（2.41 mL）中的溶液用氫（氣囊）氣氛進行吹掃並且放置在氫（氣囊）氣氛下2 h。然後將該混合物通過矽藻土™（Celite™）過濾並且進行濃縮以給出作為TFA鹽之標題化合物（115 mg，0.213 mmol）。

製備111 *N*-(三級丁基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將三級丁醇鈉（81 mg，0.843 mmol）、6-苄基-*N*-(三級丁基)-3-氯-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（125 mg，0.281 mmol）、Pd₂(dba)₃（12.86 mg，0.014 mmol）、4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽（84 mg，0.337 mmol）、和BINAP（17.50 mg，0.028 mmol）在甲苯（937 μL）中的溶液在90°C下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm過濾器（密理博®（Millipore®）Millex-LCR）進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出作為TFA鹽的6-苄基-*N*-(三級丁基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺（155 mg）。

將6-苄基-*N*-(三級丁基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（155 mg，0.249 mmol）和碳負載Pd(OH)₂（35.0 mg，0.050 mmol）在THF（2.49 mL）中的溶液進行吹掃並且放置在氫（氣囊）氣氛下2 h。通過矽藻土™（Celite™）進行過濾並且進行濃縮給出作為TFA鹽之標題化合物（125 mg）。

製備112 *N*-環丁基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-

四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將2,3-二氯吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (100 mg, 0.500 mmol)、環丁胺 (47.0 μ L, 0.550 mmol) 和DIPEA (260 μ L, 1.500 mmol) 的混合物在0°C下攪拌15 min, 然後在室溫下攪拌30 min。向該混合物裡添加飽和水性NH₄Cl並且將該產物用EtOAc進行萃取。將合併的有機層通過二氧化矽墊進行過濾 (EtOAc洗滌) 並且將濾液進行濃縮以提供呈黃色固體的3-氯-N-環丁基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (116.1 mg, 99%), 其未經進一步純化而使用。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 235.2。

將3-氯-N-環丁基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (116 mg, 0.494 mmol) 和苄基溴 (59.1 μ L, 0.494 mmol) 在ACN (2.47 mL) 中的混合物在80°C下加熱3 h。在冷卻至室溫之後, 將該混合物在室溫下用三乙醯氧基硼氫化鈉 (314 mg, 1.483 mmol) 進行處理。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以提供呈黃色固體的、作為其TFA鹽的6-苄基-3-氯-N-環丁基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (135.3 mg, 61.8%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 329.3。

將4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (56.7 mg, 0.217 mmol)、6-苄基-3-氯-N-環丁基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (80 mg, 0.181 mmol)、三級丁醇鈉 (52.1 mg, 0.542 mmol)、BINAP (16.9 mg, 0.027 mmol) 和Pd₂(dba)₃ (24.8 mg, 0.027 mmol) 在甲苯 (602 μ L) 中的混合物在90°C下在密封管中加熱16 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以提供呈黃色泡沫的、作為其TFA鹽的6-苄基-N-環丁基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (85.2 mg, 74.7%)。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 518.4。

在室溫下，將6-苄基-*N*-環丁基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（85.2 mg，0.135 mmol）和碳負載Pd(OH)₂（10 mg，0.071 mmol）在THF（674 μL）中的混合物在氫氣（氣囊）下攪拌。在4 h之後，將該混合物進行過濾、用MeOH洗滌、並且進行濃縮以提供呈黃色固體的、作為其TFA鹽之標題化合物（73 mg，100%），其未經進一步純化而使用。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428.4。

製備113 *N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

向二噁咄（15.88 mL）裡添加2,3-二氯-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶（1.700 g，7.94 mmol），然後依次添加環丙胺（0.864 mL，12.71 mmol）和DIPEA（2.24 mL，13.50 mmol）。將該混合物在室溫下攪拌12 h，然後在減壓下進行濃縮。使用10%至75% EtOAc（在己烷中）的梯度的柱層析提供呈褐色固體的3-氯-*N*-環丙基-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺（1.3 g）。

將在ACN（5.97 mL）中混並的3-氯-*N*-環丙基-5-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺（350 mg，1.491 mmol）和苄基溴（177 μL，1.491 mmol）在80°C下加熱過夜，然後冷卻至室溫並且添加三乙醯氧基硼氫化鈉（948 mg，4.47 mmol）。在攪拌1 h之後，將該反應混合物倒入1 M NaOH裡、用乙酸乙酯（2x）進行萃取、在真空中進行濃縮、並且藉由HPLC方法A進行純化給出作為TFA鹽的6-苄基-3-氯-*N*-環丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺（424 mg）。

將在甲苯（798 μL）中混並的6-苄基-3-氯-*N*-環丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（106 mg，0.239 mmol）、4-

(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (65.7 mg, 0.263 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.9 mg, 0.024 mmol)、三級丁醇鈉 (57.5 mg, 0.598 mmol)、和BINAP (29.8 mg, 0.048 mmol) 在90°C加熱過夜。藉由HPLC方法A進行純化給出作為TFA鹽的6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (110 mg)。

將在THF (888 μL) 中混並的6-苄基-*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (110 mg, 0.178 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 wt%, 12.5 mg, 0.018 mmol) 用氫進行吹掃並且允許在氫 (氣囊) 下攪拌過夜。將該反應混合物通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾、用EtOAc洗滌、並且在減壓下進行濃縮以給出作為TFA鹽之標題化合物 (78 mg)。

製備114 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將6-苄基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (150 mg, 0.241 mmol) 和碳負載 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (16.9 mg, 0.024 mmol) 在THF (1.21 mL) 中的溶液進行吹掃並且放置在氫氣氛 (氣囊) 下過夜。然後將該混合物通過矽藻土™ (Celite™) 過濾並且進行濃縮以給出作為TFA鹽之標題化合物 (132 mg)。

製備115 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (160 mg, 0.249 mmol)

和碳負載Pd(OH)₂ (17.5 mg, 0.025 mmol) 在THF (1.24 mL) 中的溶液進行吹掃並且放置在氫氣氛 (氣囊) 下過夜。將該混合物通過矽藻土™ (Celite™) 過濾並且進行濃縮以給出作為其TFA鹽之標題化合物 (136 mg)。

製備116 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

將2,3-二氯-7-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶 (125 mg, 0.584 mmol)、2,2-二氟乙胺 (53.6 μL, 0.701 mmol)、和DIPEA (306 μL, 1.752 mmol) 在DCM (1.17 mL) 中的溶液在室溫下攪拌48 h, 然後倒入飽和的NH₄Cl水溶液並且用EtOAc萃取兩次。將萃取物合併、通過MgSO₄進行過濾、並且進行濃縮以給出3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)-7-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (143 mg, 95%)。

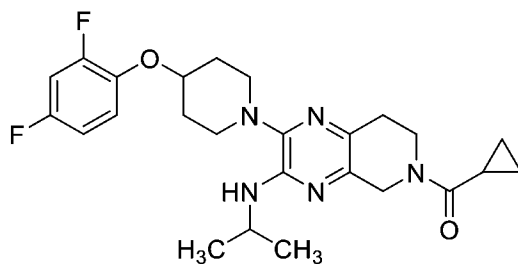
將3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)-7-甲基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (143 mg, 0.553 mmol) 和苄基溴 (65.8 μL, 0.553 mmol) 在ACN (2.76 mL) 中的溶液在100°C下攪拌過夜, 冷卻至室溫, 然後用三乙醯氧基硼氫化鈉 (352 mg, 1.659 mmol) 進行處理並且攪拌3 h。將該混合物倒入1 M NaOH裡, 用EtOAc萃取兩次, 並且將EtOAc萃取物合併並且進行濃縮。將粗材料在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出作為TFA鹽的6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (120 mg, 46.5%)。

將6-苄基-3-氯-*N*-(2,2-二氟乙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (120 mg, 0.257 mmol)、4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶鹽酸

鹽 (77 mg, 0.308 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.5 mg, 0.026 mmol)、BINAP (32.0 mg, 0.051 mmol)、和三級丁醇鈉 (74.1 mg, 0.771 mmol) 在甲苯 (1.28 mL) 中的溶液在 100°C 下攪拌過夜。將粗反應混合物在 DMF 中稀釋、通過親水性 PTFE 0.45 μm 過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由 HPLC 方法 A 進行純化以給出作為 TFA 鹽的 6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (135 mg, 82%)。

將 6-苄基-*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 TFA 鹽 (135 mg, 0.210 mmol) 和碳負載 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (14.7 mg, 0.021 mmol) 在 THF (1.05 mL) 中的溶液進行吹掃並且在氫氣氛下攪拌 3 h。將反應混合物通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾並且將該溶劑去除以給出作為 TFA 鹽之標題化合物 (107 mg, 92%)。

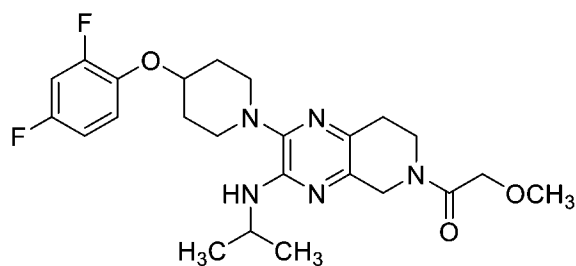
實例 1 環丙基(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮



在室溫下，向 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 TFA 鹽 (18.0 mg, 0.035 mmol) 在 DCM (348 μL) 中的溶液裡添加三乙胺 (14.5 μL , 0.104 mmol) 和環丙烷甲酰氯 (6.4 μL , 0.070 mmol)。將該反應在室溫下攪拌 10 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由 HPLC 方法 B (例外的是使用沃特斯

SunFire™ C18、5 μm 、ID 30 x 75 mm柱) 使用50%至90% ACN梯度進行純化以給出橙黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (3.3 mg, 16%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.5.

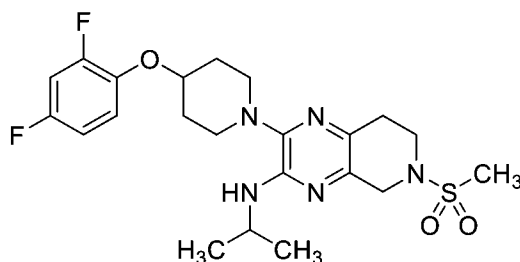
實例2 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4- b]吡啶-6(5H)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)- N -異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4- b]吡啶-3-胺TFA鹽 (39.0 mg, 0.075 mmol) 在DCM (754 μL) 中的溶液裡添加三乙胺 (31.5 μL , 0.226 mmol) 和2-甲氧基乙醯氯 (13.8 μL , 0.151 mmol)。將該反應在0°C下攪拌30 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯 SunFire™ C18、5 μm 、ID 30 x 75 mm柱) 使用55%至80% ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (14.0 mg, 31.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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.

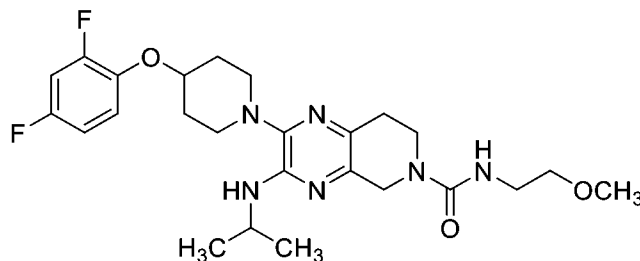
實例3 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-N-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在0°C下，將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（735.3 mg，1.421 mmol）在DCM（14.2 mL）中的溶液用三乙胺（0.594 mL，4.26 mmol）、接著是甲磺醯氯（0.221 mL，2.84 mmol）進行處理。將該反應混合物在0°C下攪拌1 h。將該反應混合物在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在MeOH中、通過密理博®（Millipore®）0.45 μ m針筒式濾器進行過濾、並且藉由HPLC方法A進行純化。將相應的級分收集並且在減壓下進行濃縮。將生成的殘餘物吸收在DCM中並且用飽和水性 K_2CO_3 進行洗滌以產生游離鹼。將有機層分離、經 Na_2SO_4 乾燥、並且進行過濾。將濾液蒸發並且凍乾給出呈灰白色固體之標題化合物（229.6 mg，33.6%）。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.52 (tt, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.30 (m, 2H); ESI-MS m/z

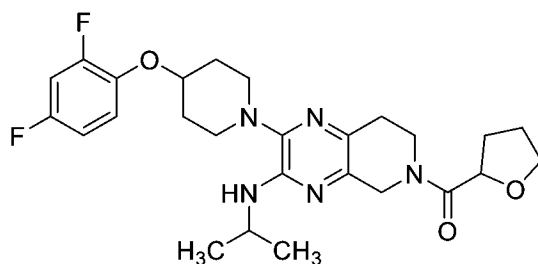
$[M+H]^+$ 481.90.

實例4 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（39.0 mg，0.075 mmol）在DCM（754 μ L）中的溶液裡添加三乙胺（31.5 μ L，0.226 mmol）和1-異氰酸基-2-甲氧基乙烷（11.8 μ L，0.113 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌1 h。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μ m、ID 30 x 75 mm柱）使用45%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（24.5 mg，52.6%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

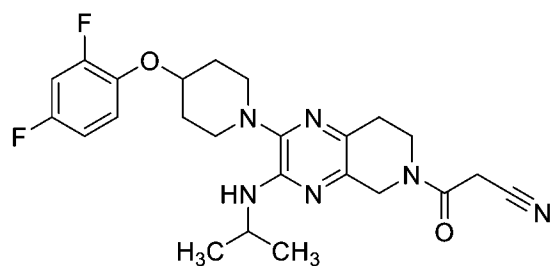
實例5 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮



第 82 頁(發明說明書)

在室溫下，向四氫呋喃-2-甲酸（10.9 μL ，0.113 mmol）在DMA（0.35 mL）中的溶液裡添加DIPEA（39.5 μL ，0.226 mmol）、接著是HATU（43.0 mg，0.113 mmol）。在攪拌5 min之後，將該反應混合物用2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（39.0 mg，0.075 mmol）在DMA（0.4 mL）中溶液進行處理。將該反應混合物在60°C下攪拌30 min。允許將該反應混合物冷卻至室溫，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm 、ID 30 x 75 mm柱）使用55%至80% ACN梯度直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（16.0 mg，34.5%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

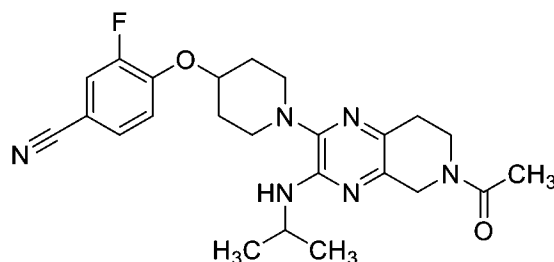
實例6 3-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-3-側氧丙腈



在室溫下，向2-氰乙酸（8.3 mg，0.097 mmol）在DMA（0.3 mL）中的溶液裡添加DIPEA（33.9 μL ，0.194 mmol）、接著是HATU（36.9 mg，0.097 mmol）。將這個混合物攪拌5 min，然後用2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（33.5 mg，0.065 mmol）在DMA（0.35 mL）中的溶液進行處理。將該

反應混合物在60°C下加熱30 min。藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱）使用55%至80% ACN梯度將該反應混合物直接純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（5.5 mg，14%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

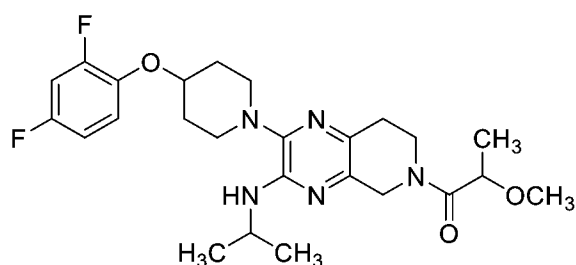
實例7 4-((1-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈



在0°C下，向3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽（33.5 mg，0.064 mmol）在DCM（639 μL）中的溶液裡添加吡啶（15.5 μL，0.192 mmol）、接著是乙酸酐（12.0 μL，0.128 mmol）。允許將該反應攪拌45 min，逐漸地加熱至室溫。將該反應在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm 柱）使用40%至70% ACN梯度直接純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（7.1 mg，20%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm

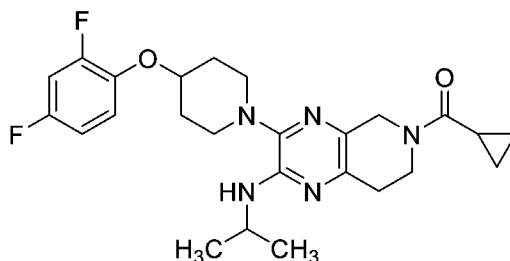
1.31 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.7H), 2.85 (m, 1.3H), 3.14 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1.3H), 3.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.7H), 4.14 (m, 1H), 4.60 (s, 0.7H), 4.64 (s, 1.3H), 4.80 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 453.5.

實例8 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



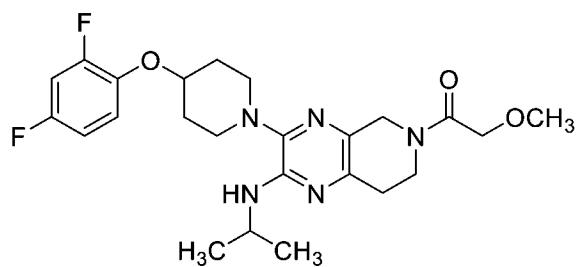
在室溫下，向2-甲氧基丙酸（10.8 μ L，0.113 mmol）在DMA（0.4 mL）中的溶液裡添加DIPEA（45.5 μ L，0.261 mmol）和HATU（42.9 mg，0.113 mmol）。向這個反應裡添加2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（45.0 mg，0.087 mmol）在DMA（0.47 mL）中的溶液。將生成的反應混合物在60°C下攪拌45 min。允許將該反應混合物冷卻至室溫，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μ m、ID 30 x 75 mm柱）使用50%至80% ACN梯度直接純化以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（11.2 mg，21.4%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

實例9環丙基(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮



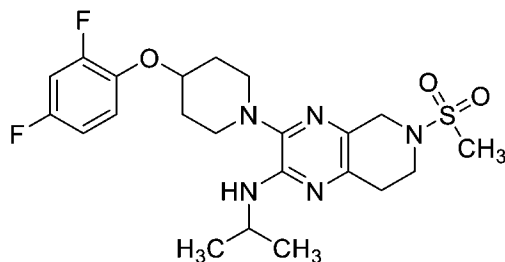
在0°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺2TFA鹽（34.2 mg，0.059 mmol）和三乙胺（0.025 mL，0.178 mmol）在DCM（0.5 mL）中的溶液裡添加環丙烷甲醯氯（10.8 μ L，0.119 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm）使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（17.7 mg，51.0%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例10 1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮



在0°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（34.2 mg，0.059 mmol）和三乙胺（0.025 mL，0.178 mmol）在DCM（0.5 mL）中的溶液裡添加甲氧基乙醯氯（10.8 μ L，0.119 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm）使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（19.0 mg，54.4%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

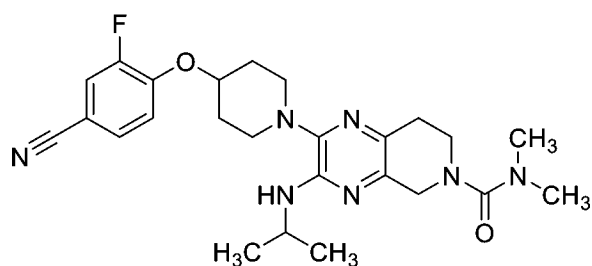
實例11 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在0°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四

氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (34.2 mg, 0.059 mmol) 和三乙胺 (0.025 mL, 0.178 mmol) 在DCM (0.5 mL) 中的溶液裡添加甲磺醯氯 (6.9 μ L, 0.089 mmol)。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (14.7 mg, 41.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.4.

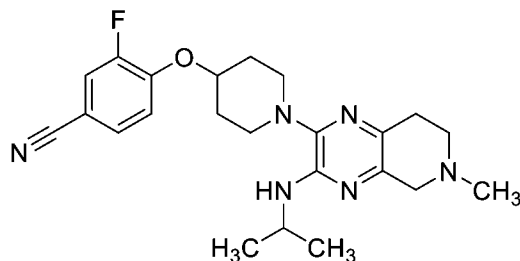
實例12 2-(4-(4-氰基-2-氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在0°C下，將3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽 (32.5 mg, 0.062 mmol) 在DCM (620 μ L) 中的溶液用三乙胺 (25.9 μ L, 0.186 mmol) 和二甲基胺基甲磺醯氯 (11.4 μ L, 0.124 mmol) 進行處理。允許將該反應混合物逐漸加溫至室溫並且攪拌1 h。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μ m、ID 30 x 75

mm柱) 使用40%至70% ACN梯度直接純化以(大約90%純度)來給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物(6.8 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.29 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 5H), 3.17 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.5.

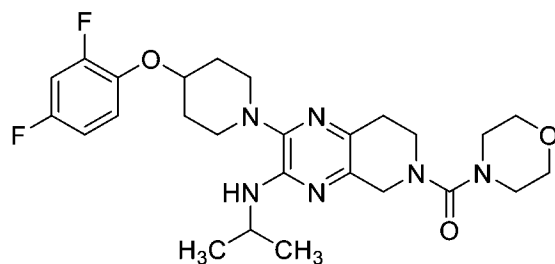
實例13 3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈



在室溫下，將3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽(12.8 mg, 0.024 mmol)和甲醛(2.2 mg, 0.027 mmol)在MeOH(244 μL)中的溶液用DIPEA(8.5 μL, 0.049 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(10.3 mg, 0.049 mmol)進行處理。在室溫攪拌該反應混合物45 min。藉由HPLC方法B(例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱)使用30%至55% ACN梯度將粗反應混合物直接純化以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物(大約90%純度)。(6.0 mg, 46%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

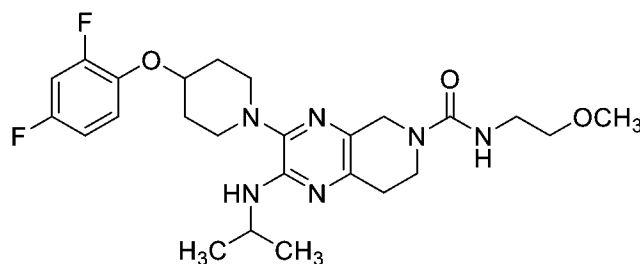
實例14 (2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫

吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(咪啉基)甲酮



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（38.1 mg，0.074 mmol）在DCM（736 μ L）中的溶液裡添加三乙胺（30.8 μ L，0.221 mmol）、接著是咪啉-4-碳醯氯（17.2 μ L，0.147 mmol）。允許將該反應混合物加溫至室溫並且攪拌30 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用菲羅門Gemini® C18、5 μ m、ID 30 x 75 mm柱）使用50%至75% ACN梯度直接純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（11.9 mg，25.6%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

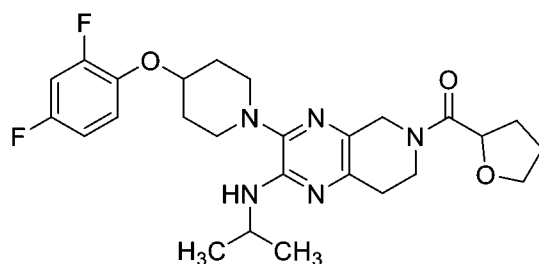
實例15 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在0°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四

氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (42.8 mg, 0.070 mmol) 和三乙胺 (0.029 mL, 0.211 mmol) 在DCM (0.75 mL) 中的溶液裡添加1-異氰酸基-2-甲氧基乙烷 (11.0 μ L, 0.105 mmol)。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈吸濕性黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (26.3 mg, 60.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.60 (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.

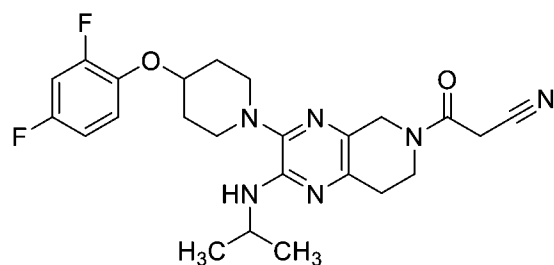
實例16 (3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮



在23°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (42.8 mg, 0.070 mmol)、2-四氫呋喃甲酸 (10.1 μ L, 0.105 mmol)、HATU (40.0 mg, 0.105 mmol) 在DMA (0.75 mL) 中的懸浮液裡添加DIPEA (0.037 mL, 0.211 mmol)。將該混合物在60°C下攪拌30 min、冷卻至23°C、過濾、用DMSO漂洗，並且

藉由HPLC方法B（例外的是使用沃斯特XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm）使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈吸濕性黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（20.8 mg，48.1%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

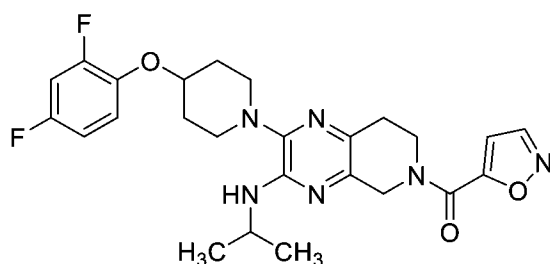
實例17 3-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-3-側氧丙腈



在23°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（42.8 mg，0.070 mmol）、氰乙酸（9.0 mg，0.105 mmol）、HATU（40.0 mg，0.105 mmol）在DMA中的懸浮液裡添加DIPEA（36.7 μ L，0.211 mmol）。將該混合物在60°C下攪拌30 min、冷卻至23°C、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃斯特XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm）使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（21.0 mg，51.2%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

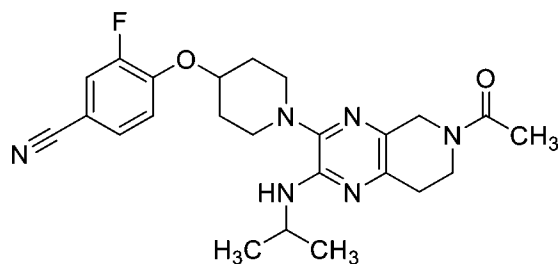
實例18 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(異噁唑-5-基)甲酮



在0°C下，將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (38.1 mg, 0.074 mmol) 在DCM (736 μ L) 中的溶液用三乙胺 (30.8 μ L, 0.221 mmol)、接著是異噁唑-5-碳醯氯 (14.2 μ L, 0.147 mmol) 進行處理。允許將該反應混合物加溫至室溫並且攪拌45 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用菲羅門Gemini® C18、5 μ m、ID 30 x 75 mm柱) 使用55%至90% ACN梯度直接純化以給出呈黃褐色油的、作為TFA鹽之標題化合物 (18.6 mg, 41.2%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

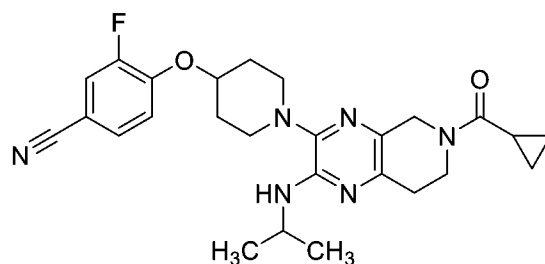
實例19 4-((1-(6-乙醯基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*])

吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈



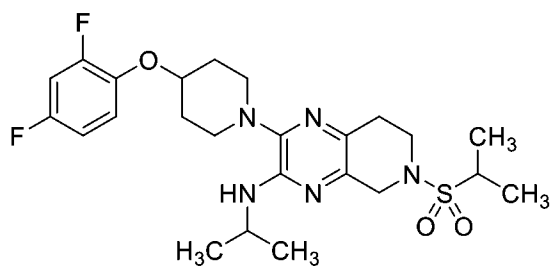
在0°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽 (98.6 mg, 0.094 mmol) 和三乙胺 (0.039 mL, 0.283 mmol) 在DCM (1.0 mL) 中的溶液裡添加乙醯氯 (0.013 mL, 0.188 mmol)。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料在DMSO中稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μm、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (8.7 mg, 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例20 4-((1-(6-(環丙烷羰基)-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈



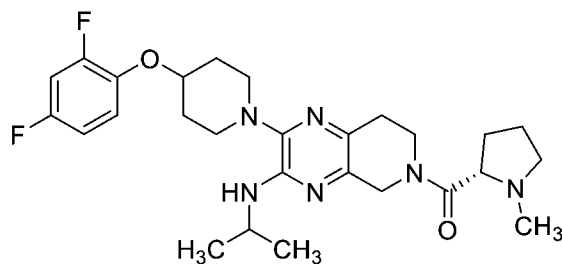
在0°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽（98.6 mg，0.094 mmol）和三乙胺（0.039 mL，0.283 mmol）在DCM（0.5 mL）中的溶液裡添加環丙烷甲醯氯（0.017 mL，0.188 mmol）。將該混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料在DMSO中稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μm、ID 4.6 x 50 mm）使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（8.1 mg，15%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例21 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(異丙基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在0°C下，將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-3-胺TFA鹽（47 mg，0.091 mmol）在DCM（908 μ L）中的溶液用三乙胺（38.0 μ L，0.272 mmol）、接著是丙烷-2-磺醯氯（15.3 μ L，0.136 mmol）進行處理。允許將該反應混合物攪拌45 min，逐漸地加溫至室溫。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B（例外的是使用沃特斯SunFire™ C18、5 μ m、ID 30 x 75 mm 柱）使用60%至95% ACN梯度進行純化以給出橙黃色油的、作為TFA鹽之標題化合物（16.4 mg，29.0%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

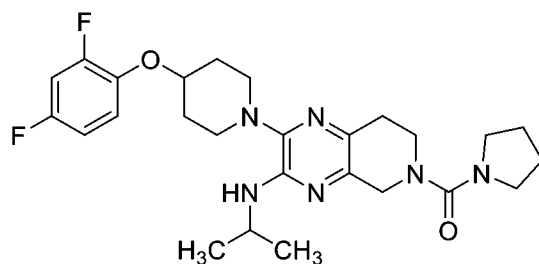
實例22 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-6-(甲基-L-脯胺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧



在室溫下，將(*S*)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸（16.8 mg，0.130 mmol）在DMA（0.4 mL）中的溶液用HATU（49.6 mg，0.130 mmol）和DIPEA

(45.6 μL , 0.261 mmol) 進行處理。向這個反應裡添加2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (45 mg, 0.087 mmol) 在DMA (0.47 mL) 中的溶液。將該反應混合物在60°C下攪拌45 min。允許將該反應混合物冷卻至室溫，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用菲羅門Gemini® C18、5 μm 、ID 30 x 75 mm柱) 使用25%至60% ACN梯度直接純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (2.8 mg, 5.1%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

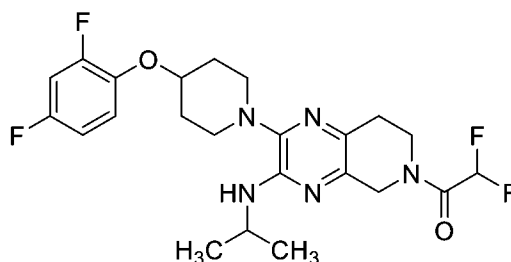
實例23 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基(吡咯啶-1-基)甲酮



在0°C下，將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (45 mg, 0.087 mmol) 在DCM (870 μL) 中的溶液用三乙胺 (36.4 μL , 0.261 mmol)、接著是吡咯啶-1-碳醯氯 (19.2 μL , 0.174 mmol) 進行處理。允許將該反應混合物攪拌30 min，逐漸地加溫至室溫。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且藉由HPLC方法B (例外的是使用菲羅門Gemini® C18、5 μm 、ID 30 x 75

mm 柱) 使用50%至80% ACN梯度直接純化以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (10.6 mg, 19.8%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

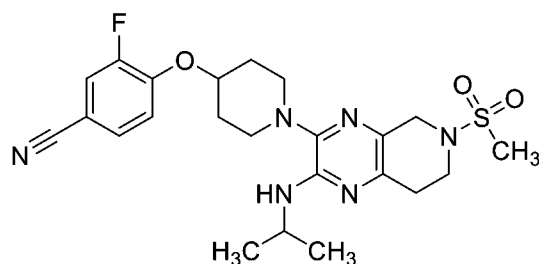
實例24 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙烷-1-酮



將2,2-二氟乙酸 (8.2 μL, 0.13 mmol) 在DMA (0.4 mL) 中的溶液用HATU (49.6 mg, 0.130 mmol) 和DIPEA (45.6 μL, 0.261 mmol) 進行處理。向這個反應裡添加2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (45 mg, 0.087 mmol) 在DMA (0.47 mL) 中的溶液。將該反應混合物在60°C下加熱50 min。允許將該反應混合物冷卻至室溫，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用菲羅門Gemini® C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱) 使用55%至90% ACN梯度直接純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (10.0 mg, 19.3%)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

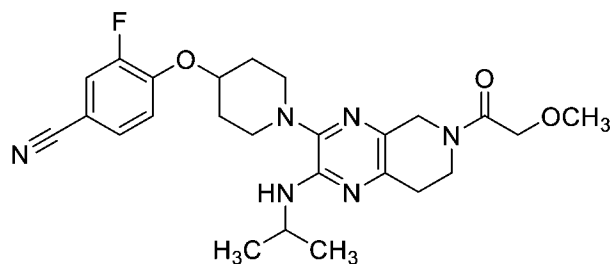
實例25 3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈



在0°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽 (98.6 mg, 0.094 mmol) 和三乙胺 (0.039 mL, 0.283 mmol) 在DCM (1.0 mL) 中的溶液裡添加甲磺醯氯 (10.9 μ L, 0.141 mmol)。將該混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (3.5 mg, 6.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.10-4.16 (m, 3H), 4.81-4.85 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.6, 2.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 489.5.

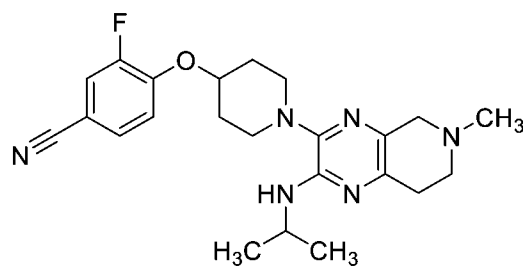
實例26 3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-(2-甲氧基乙醯基)-5,6,7,8-四

氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈



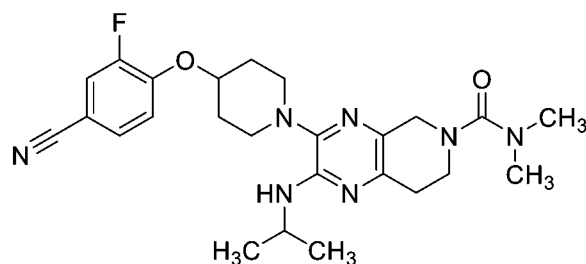
在0°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈2,2,2-三氟乙酸酯 (98.6 mg, 0.094 mmol) 和三乙胺 (0.039 mL, 0.283 mmol) 在DCM (1.0 mL) 中的溶液裡添加甲氧基乙醯氯 (0.017 mL, 0.188 mmol)。將該混合物在0°C下攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO稀釋、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃特斯 XSelect® CSH C18、5 μm、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70%的ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (2.9 mg, 5.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例27 3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈



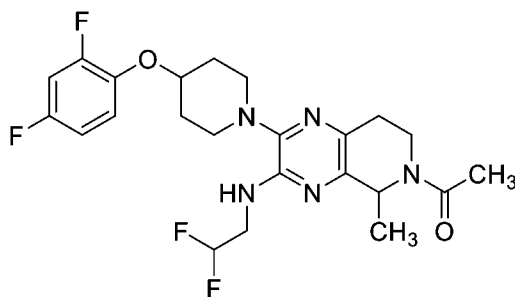
在23°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽（20.7 mg，0.039 mmol）和甲醛（3.2 μ L，0.043 mmol）在MeOH（0.5 mL）中的溶液裡添加DIPEA（0.014 mL，0.079 mmol）和三乙醯氧基硼氫化鈉（16.7 mg，0.079 mmol）。將該混合物在23°C下攪拌2 hr並且然後旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO進行稀釋、過濾、用DMSO進行漂洗，並且使用30%至40% ACN 梯度進行純化（例外的是使用沃斯特XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm）以給出呈淡黃色固體、作為TFA鹽之標題化合物（5.3 mg，25%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例28 3-(4-(4-氰基-2-氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-N,N-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在0°C下，向3-氟-4-((1-(2-(異丙基氨基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈TFA鹽 (20.7 mg, 0.039 mmol) 和三乙胺 (0.017 mL, 0.118 mmol) 在DCM (0.5 mL) 中的溶液裡添加二甲基氨基甲醯氯 (7.3 μ L, 0.079 mmol)。將該混合物在0°C攪拌30 min並且然後經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料用DMSO進行稀釋、過濾、用DMSO進行漂洗，並且藉由HPLC方法B (例外的是使用沃斯特XSelect® CSH C18、5 μ m、ID 4.6 x 50 mm) 使用30%至70% ACN 梯度進行純化以給出呈淡黃色固體、作為TFA鹽之標題化合物 (11.6 mg, 49.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.13-1.26 (m, 6H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.81-2.99 (m, 6H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 9.96 (br s, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 482.5.

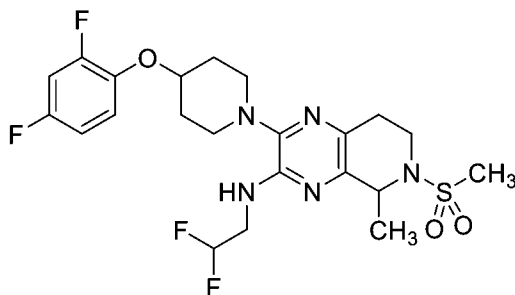
實例29 1-(3-(2,2-二氟乙基氨基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol)、DIPEA (14.20 μ L, 0.081 mmol)、和乙酸酐 (3.8 μ L, 0.041 mmol) 在DCM (271 μ L) 的溶液在室溫下攪拌過夜。藉由HPLC方法A純化給出呈灰白色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (8.9 mg)。¹H NMR (500 MHz,

甲醇-*d*4, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.9H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 12.7, 3.4$ Hz, 2H), 2.19-2.23 (m, 3H), 2.62-2.83 (m, 1.5H), 2.87-3.08 (m, 3.2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 0.7H), 3.78 (sxttd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 14.2, 5.4$ Hz, 0.6H), 4.46 (dt, $J = 7.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 0.4H), 5.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.6H), 5.92-5.97 (m, 1H), 6.06 (dt, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.2, 8.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 482.

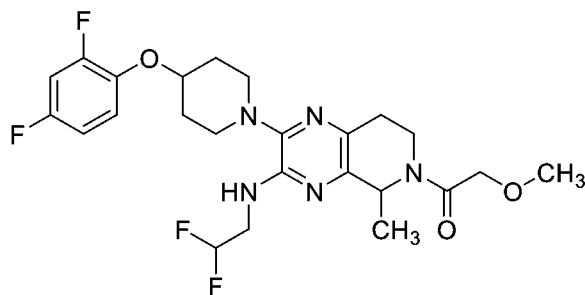
實例30 *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



將 *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 TFA 鹽 (15 mg, 0.027 mmol)、DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol)、和甲磺醯氯 (3.2 μ L, 0.041 mmol) 在 DCM (271 μ L) 中的溶液攪拌過夜。藉由 HPLC 方法 A 純化給出呈白色薄膜的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (6.4 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*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,

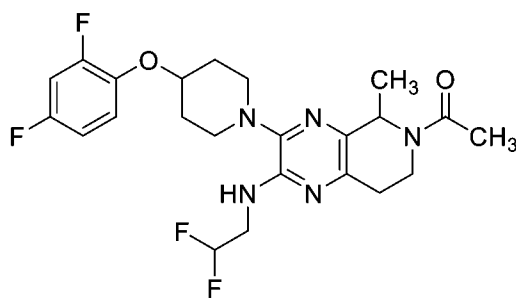
1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518.80.

實例31 1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮



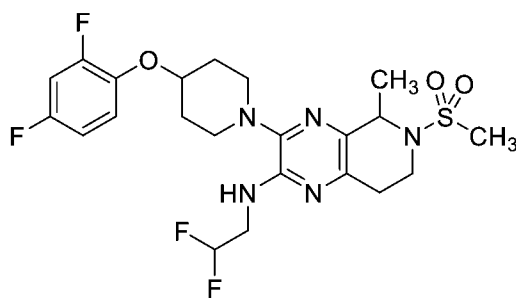
將2-甲氧基乙酸 (2.4 mg, 0.027 mmol)、HATU (10.3 mg, 0.027 mmol)、和DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) 在DMF (271 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min。然後向其中添加在DCM (271 μ L) 中的*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol) 並且將該反應混合物攪拌過夜。藉由HPLC方法A進行純化提供了呈灰白色薄膜的、作為TFA鹽 (7.4 mg) 之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例32 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例29類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物 (rotamer) 之混合物) 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.

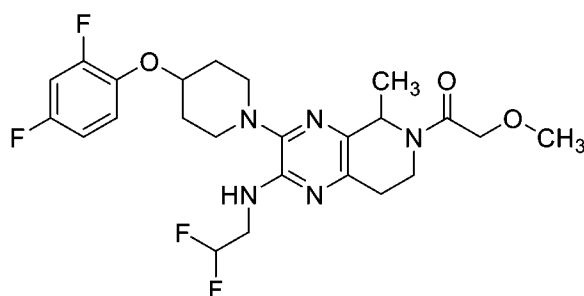
實例33 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺



以與實例30類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺來製備呈白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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, $J = 17.1, 2.9$

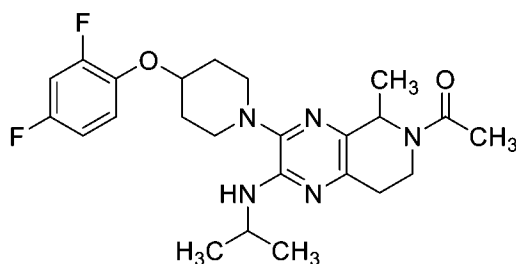
Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.93-3.08 (m, 3H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.77 (td, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.88-6.21 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z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

實例34 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮



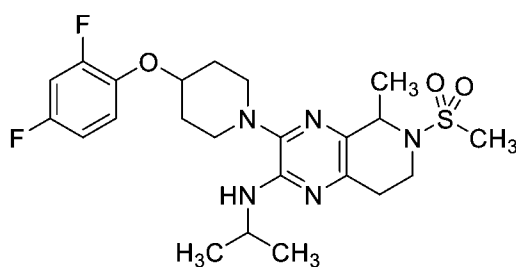
以與實例31類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺來製備呈灰白色之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.63-3.18 (m, 4.5H), 3.35-3.51 (m, 5.5H), 3.78 (td, $J = 14.5, 4.1$ 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.

實例35 1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例29類似的方式、使用3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備呈淡黃色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

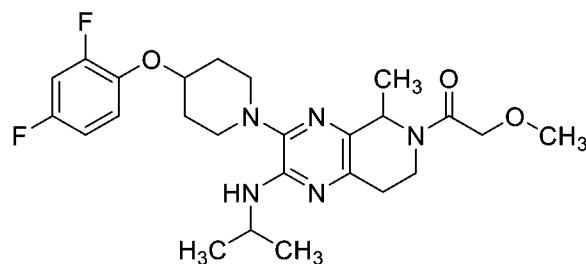
實例36 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-6-(甲基磺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



以與實例30類似的方式、使用3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備呈灰色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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),

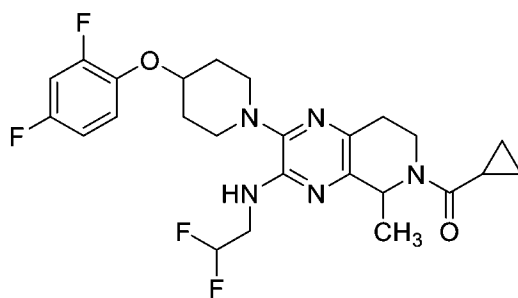
3.98 (dd, $J = 14.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.15 (dt, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 496.90.

實例37 1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮



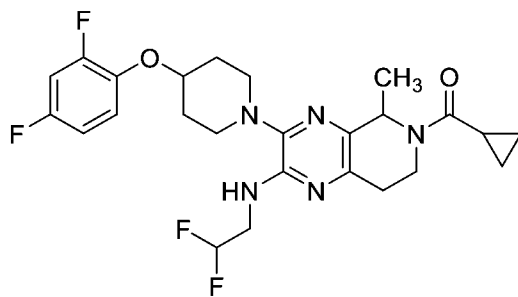
以與實例31類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.29-1.37 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.72-2.88 (m, 1.5H), 2.92-3.00 (m, 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.

實例38環丙基(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮



以與實例31類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-3-胺TFA鹽來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

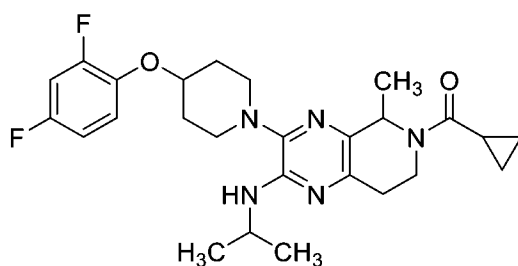
實例39環丙基(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-6(5*H*)-基)甲酮



以與實例31類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺TFA鹽來製備呈白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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,

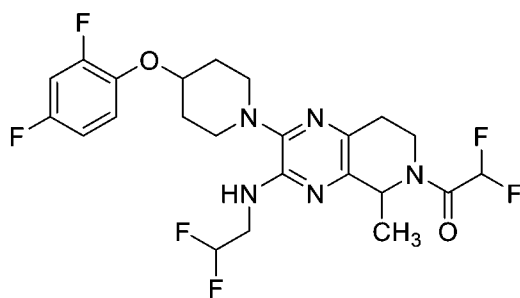
3.2H), 3.35-3.48 (m, 2.1H), 3.52-3.61 (m, 0.5H), 3.78 (td, $J = 14.4, 3.9$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1.6H), 4.69 (dd, $J = 13.2, 4.9$ Hz, 0.5H), 5.21-5.38 (m, 1H), 5.92-6.20 (m, 1H), 6.88 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 508.85.

實例40環丙基(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮



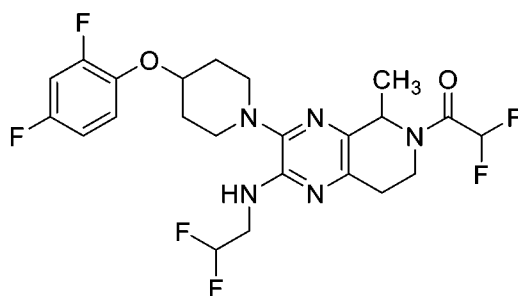
以與實例31類似的方式、使用3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備呈淡黃色薄膜之標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 0.79-1.05 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.92-2.18 (m, 5.1H), 2.67-2.84 (m, 1.5H), 2.91-3.13 (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.

實例41 1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



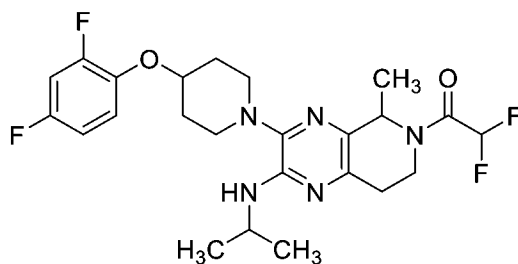
將2,2-二氟乙酸 (2.86 mg, 0.030 mmol)、HATU (11.3 mg, 0.030 mmol)、和DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) 在DMF (136 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min。然後，添加*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol) 並且繼續攪拌過夜。所不希望的產物藉由LCMS進行檢測。向其中添加2,2-二氟乙酸酐 (7.08 mg, 0.041 mmol) 並且在1 h之後，藉由HPLC方法A純化提供了呈灰白色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (4.4 mg)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例42 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



以與實例41類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺TFA鹽來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

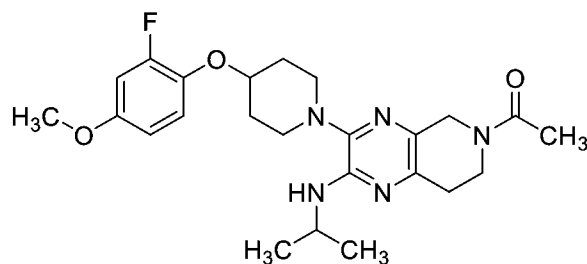
實例43 1-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-異丙基胺基-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



以與實例41類似的方式、使用3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺TFA鹽來製備呈灰色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物)

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.

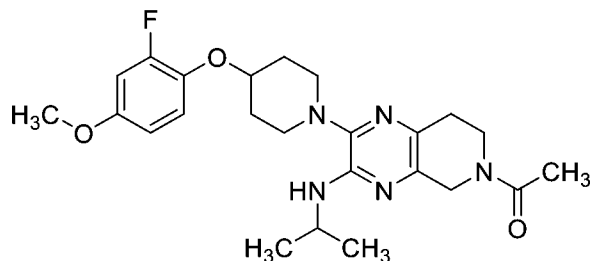
實例44 1-(3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



在室溫下，將乙酸酐（9 μ L，0.095 mmol）添加至3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（25.2 mg，0.048 mmol）和吡啶（11.5 μ L，0.143 mmol）在DCM（500 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（25.2 mg，93%）。¹H NMR（400 MHz，甲醇-*d*₄，旋轉異構物之混合物） 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

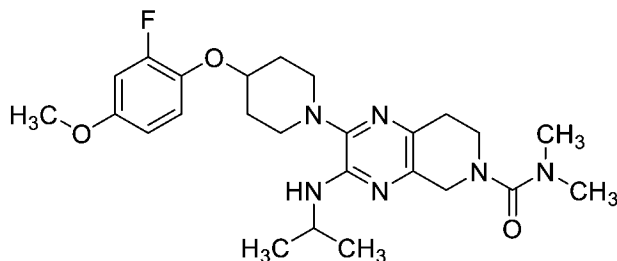
(t, $J = 9.2$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 458.4.

實例45 1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例29類似的方式、使用2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽來製備標題化合物。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 458.40。

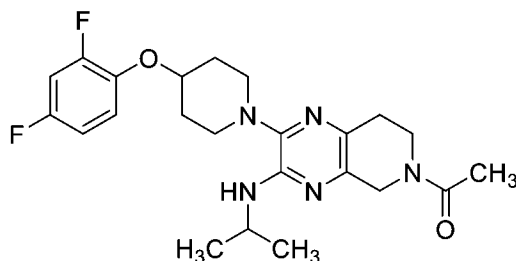
實例46 2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（4.9 mg，0.046 mmol）添加至2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（12.1 mg，0.023 mmol）和三乙胺（10 μ L，0.069 mmol）在DCM（230 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（12.1 mg，88%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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.

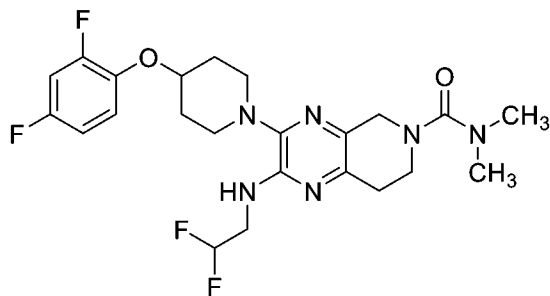
實例47 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (100 mg, 0.250 mmol)、乙酸酐 (0.09 mL, 1.00 mmol) 和10% Pd/C (9.0 mg) 在二噁咭 (2.5 mL) 和丙酮 (1.5 mL) 混合物中的混合物在室溫下攪拌24 h。然後，添加4.0當量的乙酸酐並且繼續攪拌2天。在過濾之後，將該反應溶液用飽和的NaHCO₃淬滅並且將水層用乙酸乙酯 (3 x 5 mL) 萃取。將合併的有機相用水性Na₂SO₄進行乾燥並且在真空下進行濃縮。藉由矽膠柱層析使用EtOAc (在庚烷中) 的30%至100%梯度進行純化給出呈白色固體之標題化合物 (57 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

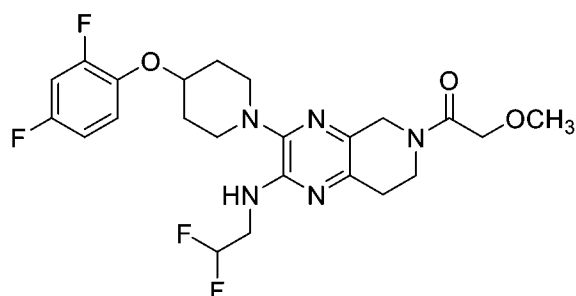
實例49 2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-

N,N-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



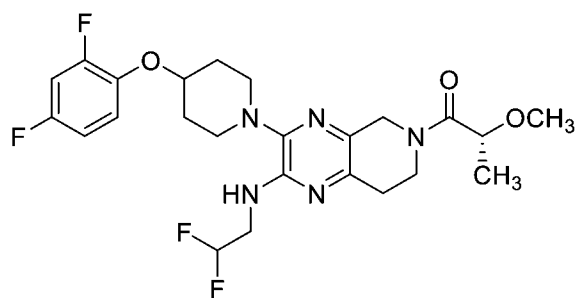
在室溫下，將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（15 m，0.028 mmol）在DCM（278 μ L）中的溶液用二甲基胺基甲醯氯（3.0 mg，0.028 mmol）和DIPEA（4.9 μ L，0.028 mmol）進行處理，並且將生成的反應混合物攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器（密理博®（Millipore®）Millex-LCR）進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（7 mg）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

實例50 1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (17 mg , 0.032 mmol)、DIPEA (12.2 mg , 0.095 mmol)、和2-甲氧基乙醯氯 (5.1 mg , 0.047 mmol) 在DCM (315 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (7 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

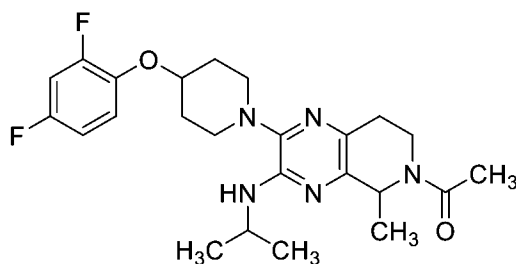
實例51 (*R*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (17 mg , 0.032 mmol)、DIPEA (12.2 mg , 0.095 mmol)、和HATU (13.2 mg , 0.035 mmol) 在DMF (158 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min。向其中添加(*R*)-2-甲氧基丙酸 (3.6

mg, 0.035 mmol), 並且將生成的反應混合物攪拌過夜。將粗反應混合物在 DMF 中稀釋、通過親水性 PTFE 0.45 μm 過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由 HPLC 方法 A 進行純化以給出呈澄清油狀的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

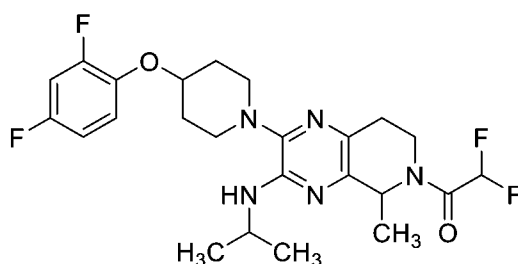
實例52 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例29類似的方式、使用2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽來製備呈黃色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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,

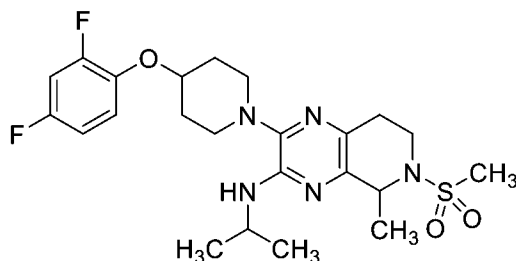
3.7 Hz, 2H), 3.49-3.57 (m, 0.6H), 4.06 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 0.6H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.48 (td, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.4, 5.6$ Hz, 0.4H), 4.84 (br s, 0.2H), 5.39 (q, $J = 6.5$ Hz, 0.6H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 460.90.

實例53 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



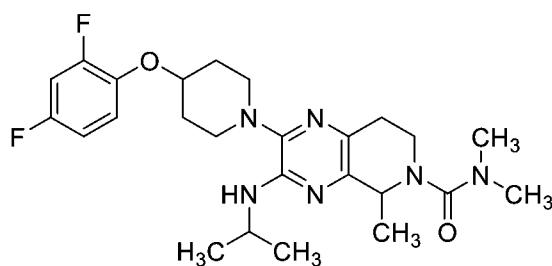
將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (7.4 mg, 0.042 mmol)、和DIPEA (10.94 mg, 0.085 mmol) 在DCM (141 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌1 h。藉由HPLC方法A進行純化給出呈灰白色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (8.2 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.27 (dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 6H), 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.

實例54 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



以與實例類似30的方式、使用2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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.

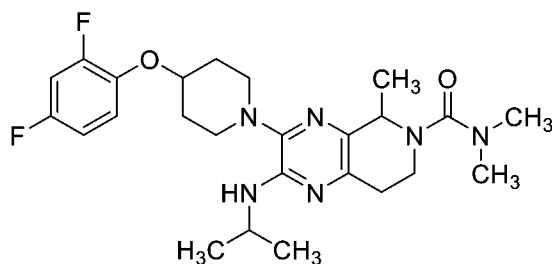
實例55 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



將2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、二甲基胺基甲醯氯 (6.1 mg, 0.056 mmol)、和DIPEA (10.9 mg, 0.085 mmol) 在DCM (282 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。藉由HPLC方法A進行純化提供

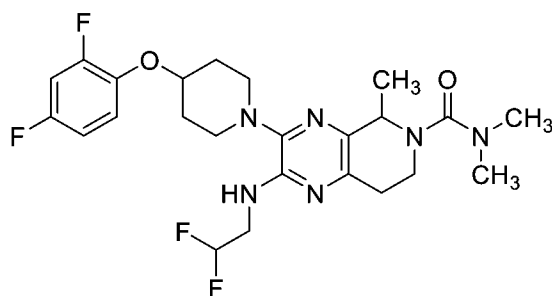
了呈灰白色薄膜的、作為TFA鹽（6.1 mg）之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.26 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 6H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.12 (dq, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.94-3.03 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.14 (quin, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (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.

實例56 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



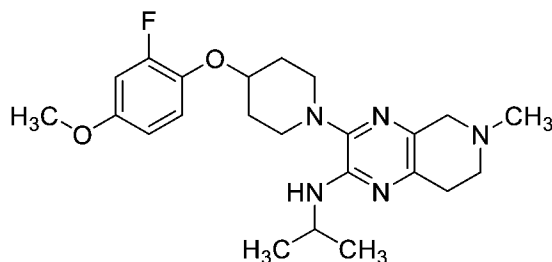
以與實例55類似的方式、使用3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備呈淡黃色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.34 (dd, *J* = 6.4, 5.4 Hz, 6H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 17.1, 2.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 3.03 (s, 1H), 3.09-3.19 (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.

實例57 2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



以與實例55類似的方式、使用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備呈灰白色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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.

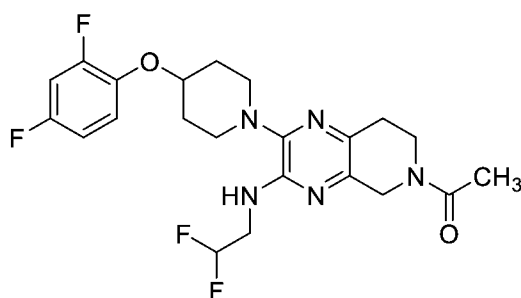
實例58 3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉 (22.3 mg, 0.105 mmol) 添加至 DIPEA (18 μL, 0.105 mmol)、3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (27.9 mg, 0.053 mmol) 和甲醛 (4 μL, 0.053 mmol) 在MeOH (550 μL) 中的混合物裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (27.9 mg, 97%)。¹H NMR (400

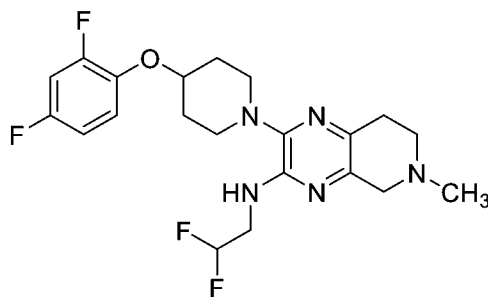
MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 3H), 3.07 (br s, 4H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.41-3.69 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.15-4.32 (m, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.9, 3.0, 1.5$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 430.4.

實例59 1-(3-((2,2-二氟乙基)胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



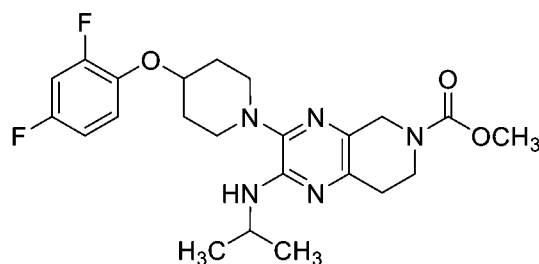
在0°C下，將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (114 mg, 0.211 mmol) 在DCM (2.11 mL) 中的溶液用吡啶 (0.051 mL, 0.63 mmol) 和乙酸酐 (0.040 mL, 0.42 mmol) 進行處理。將該反應混合物在0°C下攪拌30 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在MeOH中，過濾，並且藉由HPLC方法B使用40%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (39.7 mg, 32.3%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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, $J = 5.9$ Hz, 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.

實例60 *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



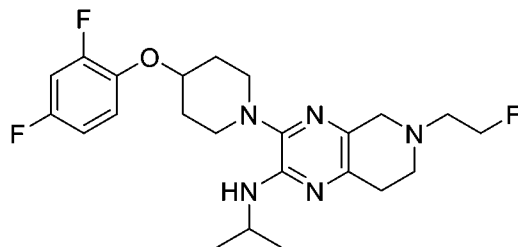
將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (155 mg, 0.287 mmol) 在MeOH (2.87 mL) 中的溶液用DIPEA (0.100 mL, 0.575 mmol)、甲醛 (0.021 mL, 0.29 mmol) 和 (在攪拌5 min之後) 三乙醯氧基硼氫化鈉 (122 mg, 0.575 mmol) 進行處理。在室溫攪拌該反應混合物30 min。將該反應混合物進行過濾並且用HPLC (泵: 沃特斯2525或2545; MS: ZQ; 軟體: MassLynx。使用Xbridge™ C18、5 μm、ID 30 x 75 mm柱並且用40%至95%的20/80 (v/v) 水/ACN (10 mmol NH₄HCO₃, pH 9.5-10) 和水 (10 mmol NH₄HCO₃, pH 9.5-10) 洗滌) 進行純化以給出呈灰白色半固體之標題化合物 (35.4 mg, 28.0%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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.

實例61 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲酸甲酯



在0°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（50 mg，0.080 mmol）和三乙胺（0.026 mL，0.185 mmol）在DCM（0.75 mL）中的溶液裡添加氯甲酸甲酯（9.3 μ L，0.121 mmol）。將反應混合物在0°C下攪拌1 hr、加溫至23°C、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在DMSO中複水、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B使用30%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（11.0 mg，23.8%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.51 (tt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.51-5.65 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 462.4.

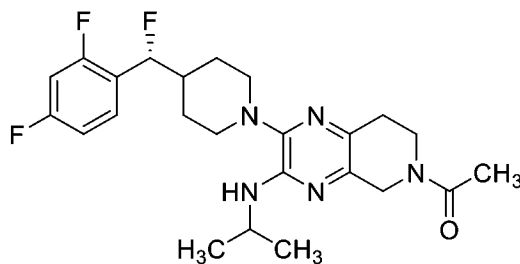
實例62 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-6-(2-氟乙基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在23°C下，將3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（50 mg，0.080 mmol）和K₂CO₃（44.4 mg，0.322 mmol）在丙酮（2.0 mL）中懸浮液裡添加1-溴-2-氟乙烷

(5.4 μL , 0.072 mmol)。將該反應混合物在23°C下攪拌1 h，並且然後在50°C下攪拌3天。將該反應混合物冷卻至23°C，添加另外部分的1-溴-2-氟乙烷 (2.7 μL , 0.036 mmol)，並且將該反應混合物在50°C下加熱另外的1.5 hr、冷卻至23°C、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在DMSO中複水、過濾，用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B使用30%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (10.7 mg, 23.6%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物之混合物) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.5.

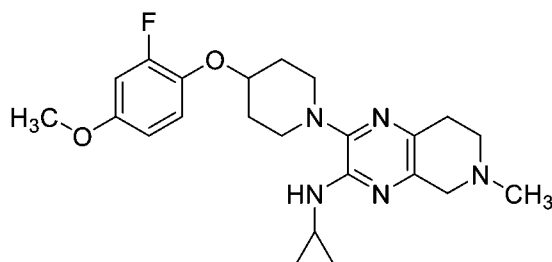
實例63 (*R*)-1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



將乙酸酐 (14.1 μL , 0.149 mmol) 和甲酸 (38.1 μL , 0.994 mmol) 在THF (99 μL) 中相混並，並且在室溫下攪拌10 min。將這個溶液冷卻至0°C並且在0°C下添加至(*R*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (41.7 mg, 0.099

mmol) 在 THF (895 μ L) 中的正在進行攪拌的溶液中裡。在 10 min 之後, UPLC-MS 顯示不是向甲醯化產品、而是向乙醯化產品之轉化。將該反應混合物用 MeOH 進行處理、在減壓下進行濃縮、吸收在 MeOH 中、過濾, 並且藉由 HPLC 方法 B 進行純化以給出呈淡黃色固體的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (17.5 mg, 30.6%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.4.

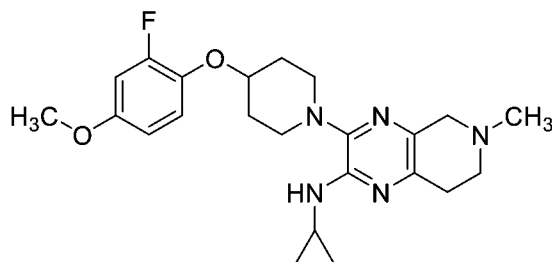
實例 65 *N*-環丙基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



將環丙胺 (13.6 mg, 0.237 mmol)、3-氯-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶 TFA 鹽 (30.9 mg, 0.059 mmol)、三級丁醇鈉 (11.4 mg, 0.119 mmol)、BINAP (5.5 mg, 8.90 μ mol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.7 mg, 2.97 μ mol) 在甲苯 (200 μ L) 中的混合物在 90°C 下加熱 14 h。將該混合物藉由 HPLC 方法 A 直接純化以給出呈黃色薄膜的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (12.9 mg, 40.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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),

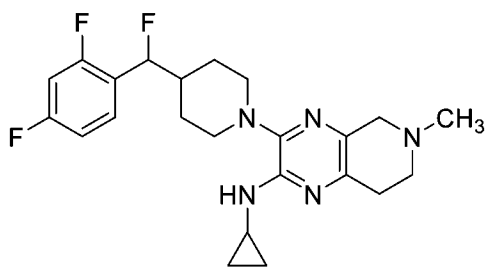
3.08-3.12 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.25-4.41 (m, 3H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428.4.

實例66 *N*-環丙基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



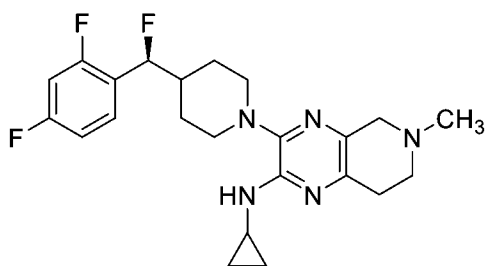
將4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶鹽酸鹽 (15.8 mg, 0.060 mmol)、3-氯-*N*-環丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (12 mg, 0.050 mmol)、三級丁醇鈉 (14.5 mg, 0.151 mmol)、BINAP (4.7 mg, 7.54 μ mol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (2.3 mg, 2.51 μ mol) 在甲苯 (250 μ L) 中的混合物在90°C下加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (14.4 mg, 52.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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.

實例67 *N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



將4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (16.0 mg, 0.060 mmol)、3-氯-*N*-環丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺 (12 mg, 0.050 mmol)、三級丁醇鈉 (14.5 mg, 0.151 mmol)、BINAP (4.7 mg, 7.54 μ mol) 和Pd₂(dba)₃ (2.3 mg, 2.51 μ mol) 在甲苯 (250 μ L) 中的混合物在90°C下加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (11.1 mg, 40.5%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

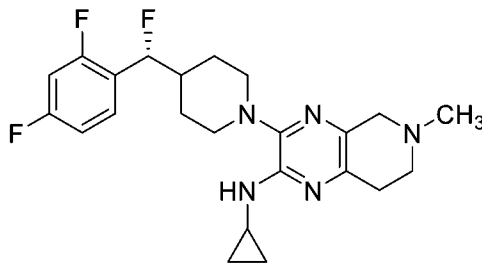
實例68 (*S*)-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺



將(*S*)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (14.7 mg, 0.055 mmol)、3-氯-*N*-環丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺 (11 mg, 0.046 mmol)、三級丁醇鈉 (13.3 mg, 0.138 mmol)、BINAP (4.3 mg, 6.91 μ mol) 和Pd₂(dba)₃ (2.1 mg, 2.30 μ mol) 在甲苯 (230 μ L)

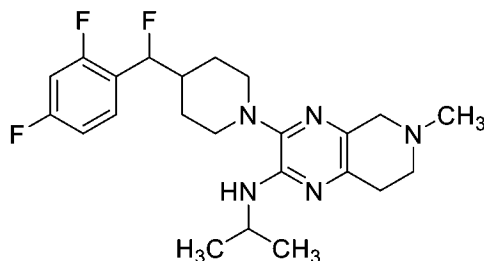
中的混合物在90°C下加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (11.1 mg, 44.2%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 0.56-0.63 (m, 2H), 0.84 (m, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 2.61-2.75 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.55-3.80 (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.

實例69 (*R*)-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



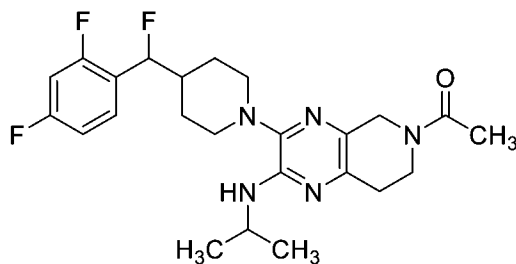
將(*R*)-4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶鹽酸鹽 (14.7 mg, 0.055 mmol)、3-氯-*N*-環丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (11 mg, 0.046 mmol)、三級丁醇鈉 (13.3 mg, 0.138 mmol)、BINAP (4.3 mg, 6.91 μ mol) 和Pd₂(dba)₃ (2.1 mg, 2.30 μ mol) 在甲苯 (230 μ L) 中的混合物在90°C下加熱14 h。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (10.5 mg, 41.8%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

實例70 3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（15.3 mg，0.072 mmol）添加至 DIPEA（9.4 mg，0.072 mmol）、3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 TFA 鹽（19.3 mg，0.036 mmol）和甲醛（3 μ L，0.036 mmol）在 MeOH（360 μ L）中的混合物裡。在 30 min 之後，將該混合物藉由 HPLC 方法 A 進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為 TFA 鹽之標題化合物（19.3 mg，97%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

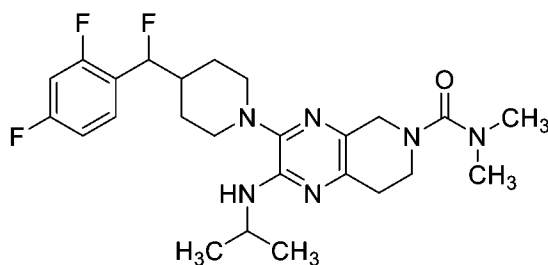
實例71 1-(3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



在室溫下，將乙醯酐（7 μ L，0.075 mmol）添加至 3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺

TFA鹽 (20.1 mg, 0.038 mmol) 和吡啶 (9 μ L, 0.113 mmol) 在DCM (380 μ L) 中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (20.1 mg, 93%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

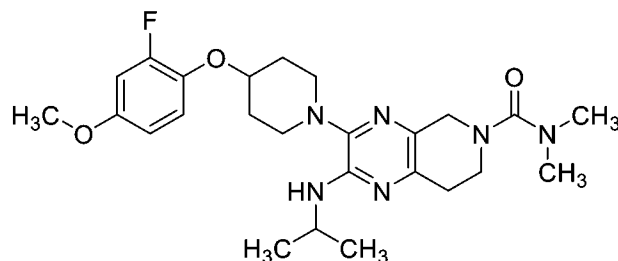
實例72 3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯 (8.4 mg, 0.078 mmol) 添加至3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (20.8 mg, 0.039 mmol) 和三乙胺 (16 μ L, 0.117 mmol) 在DCM (390 μ L) 中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (20.8 mg, 88%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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

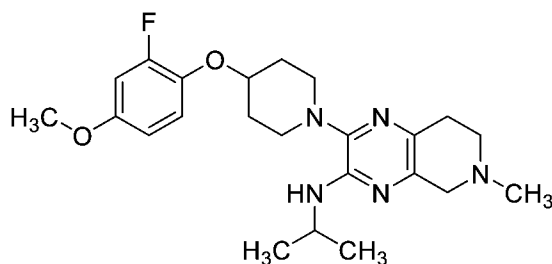
(dd, $J = 46.5, 7.3$ Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 491.4.

實例73 3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



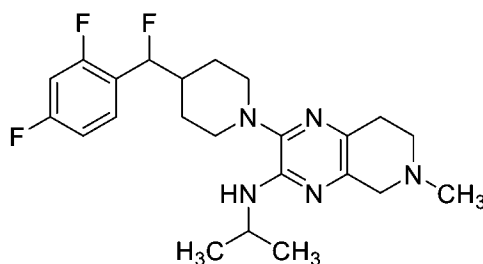
在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（10.5 mg，0.097 mmol）添加至3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（25.8 mg，0.049 mmol）和三乙胺（20.5 μ L，0.146 mmol）在DCM（500 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（25.8 mg，88%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.89-2.00 (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.

實例74 2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（9.7 mg，0.046 mmol）添加至 DIPEA（8 μ L，0.046 mmol）、2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（12.1 mg，0.023 mmol）和甲醛（1.9 μ L，0.023 mmol）在MeOH（229 μ L）中的溶液裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（12.1 mg，97%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

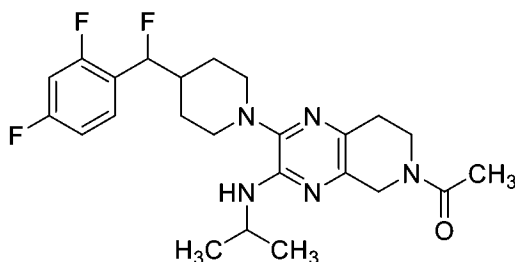
實例75 2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（11.0 mg，0.052 mmol）添加至 DIPEA（9 μ L，0.052 mmol）、2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（13.9 mg，0.026 mmol）和甲醛（2 μ L，0.026 mmol）在MeOH（260 μ L）中的溶液裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（13.9 mg，97%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.23 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 6H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.52-

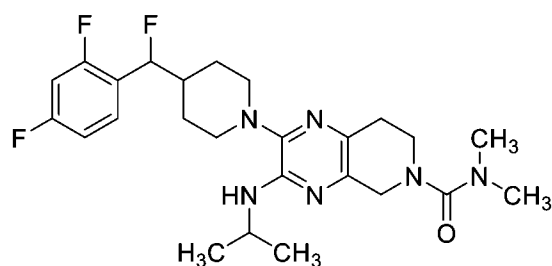
1.74 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 3H), 3.75 (br s, 1H), 4.13 (quin, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.18-4.38 (m, 2H), 5.53 (dd, $J = 46.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434.4.

實例76 1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



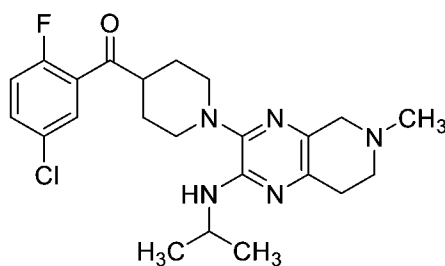
在室溫下，將乙酸酐（5 μ L，0.054 mmol）添加至2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（14.3 mg，0.027 mmol）和吡啶（6.5 μ L，0.080 mmol）在DCM（270 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（14.3 mg，93%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.23-1.31 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 12.9$ 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.

實例77 2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基氨基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（5.8 mg，0.054 mmol）添加至2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-胺TFA鹽（14.3 mg，0.027 mmol）和三乙胺（11 μ L，0.080 mmol）在DCM（270 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（14.3 mg，88%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

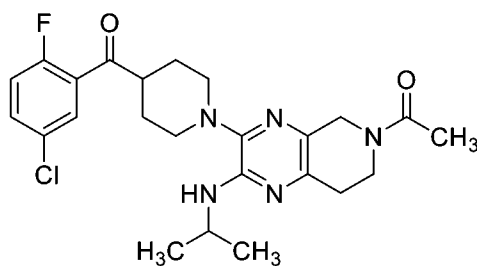
實例78 (5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啶-4-基)甲酮



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（6.9 mg，0.033 mmol）添加至DIPEA（6 μ L，0.033 mmol）、(5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（8.9 mg，0.016 mmol）和甲醛（1.5 μ L，0.016 mmol）在MeOH（160 μ L）中的

溶液裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（2.2 mg，24.1%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

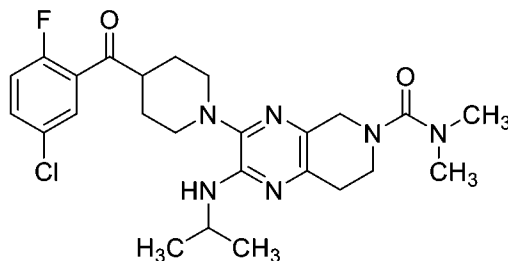
實例79 1-(3-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



在室溫下，將乙酸酐（3 μL，0.034 mmol）添加至(5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（9.2 mg，0.017 mmol）和吡啶（4 μL，0.051 mmol）在DCM（170 μL）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（4.0 mg，40.4 %）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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* =

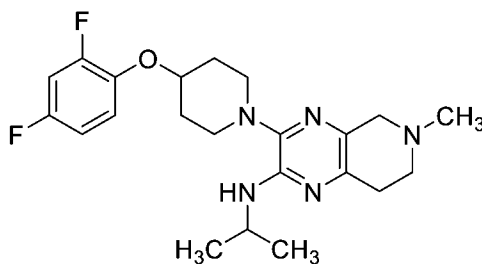
6.1, 2.8 Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 474.3.

實例80 3-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（3.8 mg，0.036 mmol）添加至(5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（9.7 mg，0.018 mmol）和三乙胺（7 μ L，0.053 mmol）在DCM（180 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（3.6 mg，32.8%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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.

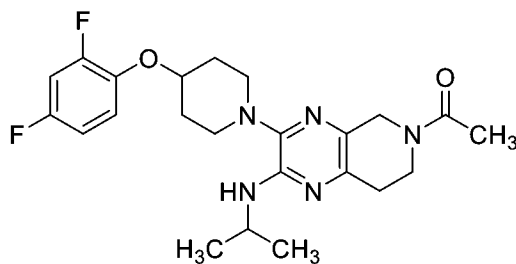
實例81 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（12.3 mg，0.058 mmol）添加至DIPEA（10 μ L，0.058 mmol）、3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異

丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (15.0 mg, 0.029 mmol) 和甲醛 (2 μ L, 0.029 mmol) 在MeOH (290 μ L) 中的溶液裡。在30 min之後, 將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (12.3 mg, 80%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

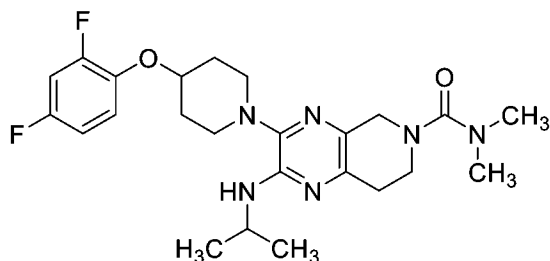
實例82 1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



在室溫下, 將乙酸酐 (5 μ L, 0.058 mmol) 添加至3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (15.1 mg, 0.029 mmol) 和吡啶 (7 μ L, 0.088 mmol) 在DCM (290 μ L) 中的溶液裡。在1 h之後, 將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (12.7 mg, 78%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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,

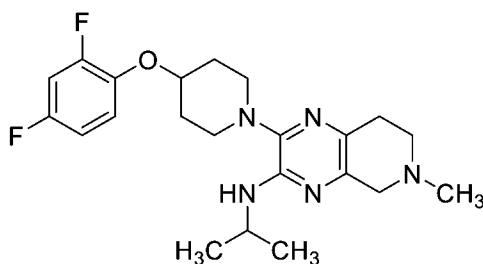
1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446.4.

實例83 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



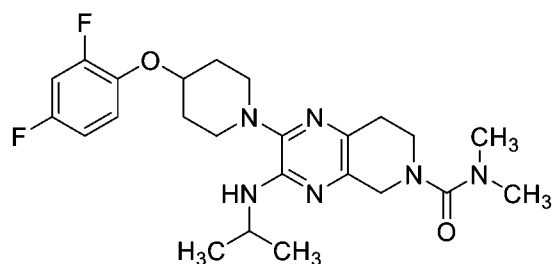
在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（6.4 mg，0.059 mmol）添加至3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（15.3 mg，0.030 mmol）和三乙胺（12 μ L，0.089 mmol）在DCM（300 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（11.1 mg，63.8%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.91-2.01 (m, 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.

實例84 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（9.9 mg，0.047 mmol）添加至 DIPEA（8 μ L，0.047 mmol）、2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（12.1 mg，0.023 mmol）和甲醛（2 μ L，0.023 mmol）在MeOH（230 μ L）中的溶液裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（8.9 mg，71.6%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

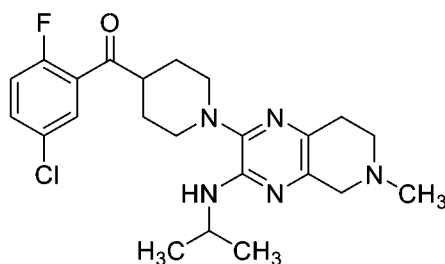
實例85 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（5.2 mg，0.049 mmol）添加至2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（12.6 mg，0.024 mmol）和三乙胺（10 μ L，0.073 mmol）在DCM（240 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（8.0 mg，55.8%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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),

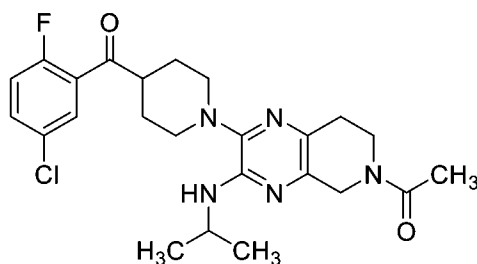
2.99-3.08 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 475.4.

實例86 (5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮



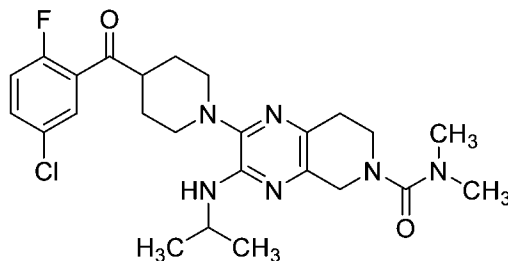
在室溫下，將三乙醯氧基硼氫化鈉（6.5 mg，0.031 mmol）添加至 DIPEA（5 μ L，0.031 mmol）、(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（8.4 mg，0.015 mmol）和甲醛（1.5 μ L，0.015 mmol）在MeOH（150 μ L）中的溶液裡。在30 min之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（4.7 mg，54.6%）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.24 (d, $J = 6.6$ 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.

實例87 1-(2-(4-(5-氯-3-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



在室溫下，將乙酸酐（3 μ L，0.029 mmol）添加至(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘰-2-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（8.0 mg，0.015 mmol）和吡啶（4 μ L，0.044 mmol）在DCM（150 μ L）中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（3.6 mg，42%）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

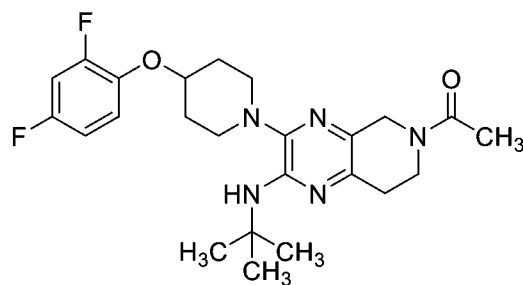
實例88 2-(4-(5-氯-3-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘰-6(5*H*)-甲醯胺



在室溫下，將二甲基胺基甲醯氯（3.2 mg，0.029 mmol）添加至(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘰-2-基)哌啶-4-基)甲酮TFA鹽（8.0 mg，0.015 mmol）和三乙胺（6 μ L，0.044

mmol) 在DCM (150 μ L) 中的溶液裡。在1 h之後，將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (3.9 mg, 43.1%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

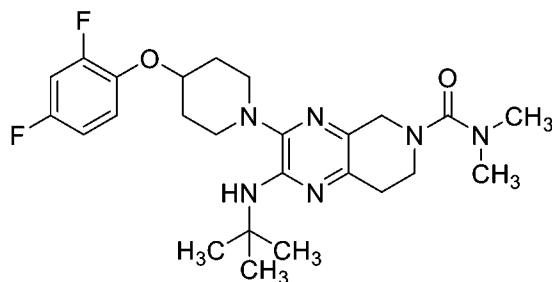
實例89 1-(2-(三級丁基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



將*N*-(三級丁基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (16 mg, 0.030 mmol)、乙酸酐 (5.7 μ L, 0.060 mmol)、和DIPEA (15.8 μ L, 0.090 mmol) 在DCM (151 μ L) 中的溶液裡在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (15 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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,

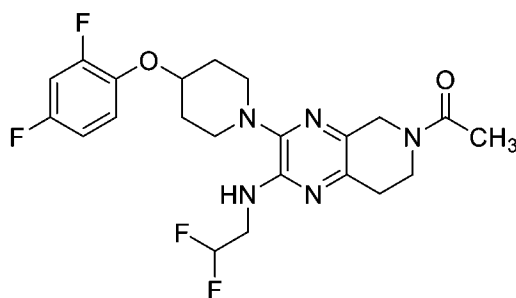
$J = 1.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.88 (ddddd, $J = 9.1, 8.1, 2.9, 1.9, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.3 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 460.4.

實例90 2-(三級丁基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



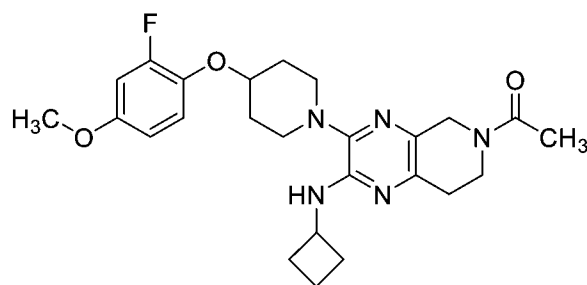
將*N*-(三級丁基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (16 mg, 0.030 mmol)、二甲基胺基甲醯氯 (3.2 mg, 0.030 mmol)、和DIPEA (5.3 μL , 0.030 mmol) 在DCM (151 μL) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm 過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.48 (s, 9H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.95 (ddd, $J = 12.2, 8.5, 3.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.46 (tt, $J = 7.5, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.99 (ddd, $J = 11.4, 8.6, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (td, $J = 9.3, 5.4 \text{ Hz}$, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 489.4.

實例91 1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



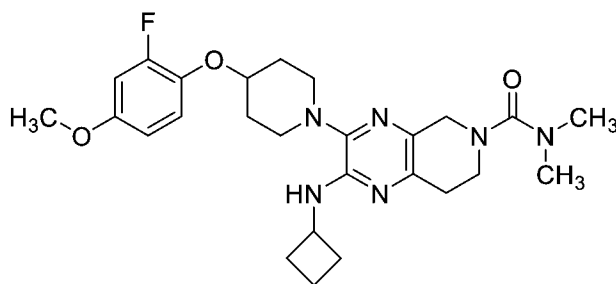
將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、乙酸酐 (5.2 μ L, 0.056 mmol)、和DIPEA (14.6 μ L, 0.083 mmol) 在DCM (139 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (13 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例92 1-(2-(環丁基胺基)-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



將*N*-環丁基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol)、乙酸酐 (3.8 mg, 0.037 mmol) 和吡啶 (4.4 mg, 0.055 mmol) 在DCM (190 μ L) 中的混合物在室溫下攪拌30 min。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (6.4 mg, 59%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

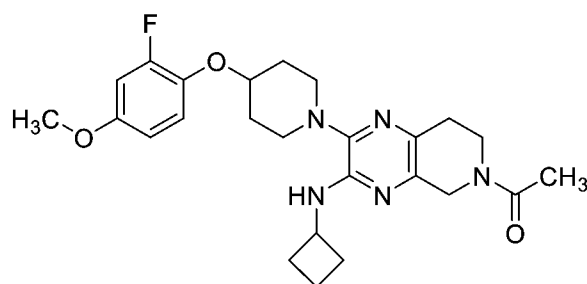
實例93 2-(環丁基胺基)-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



將*N*-環丁基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10.6 mg, 0.020 mmol)、二甲基胺基甲醯氯 (4.2 mg, 0.039 mmol) 和三乙胺 (5.9 mg, 0.059 mmol) 在DCM (200 μ L) 中的混合物在室溫下攪拌30 min。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (7.1 mg, 59.2%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 1.77-1.87 (m, 2H), 1.90-

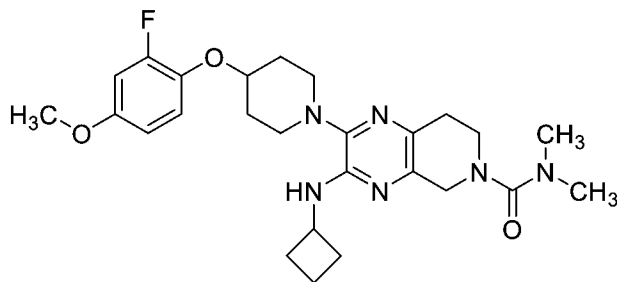
2.00 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.39-2.49 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 6.67 (dd, $J = 9.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 499.4.

實例94 1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



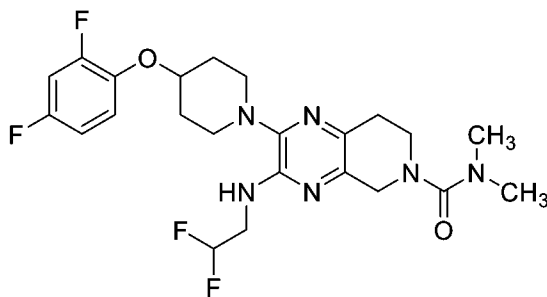
將*N*-環丁基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (10.1 mg, 0.019 mmol)、乙酸酐 (3.8 mg, 0.037 mmol) 和吡啶 (4 mg, 0.056 mmol) 在DCM (190 μ L) 中的混合物在室溫下攪拌30 min。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (9.7 mg, 89%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H), 1.91-2.01 (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.

實例95 3-(環丁基胺基)-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-

二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺

將*N*-環丁基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (9.1 mg, 0.017 mmol)、二甲基胺基甲醯氯 (3.6 mg, 0.034 mmol) 和三乙胺 (5.1 mg, 0.050 mmol) 在DCM (170 μ L) 中的混合物在室溫下攪拌30 min。將該混合物藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物 (6.0 mg, 58.3%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

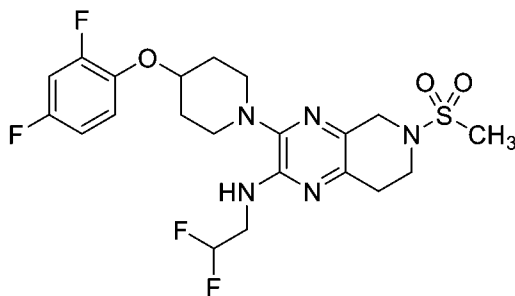
實例96 3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、二甲基胺基甲醯

氯 (3.0 mg, 0.028 mmol)、和DIPEA (4.9 μ L, 0.028 mmol) 在DCM (278 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

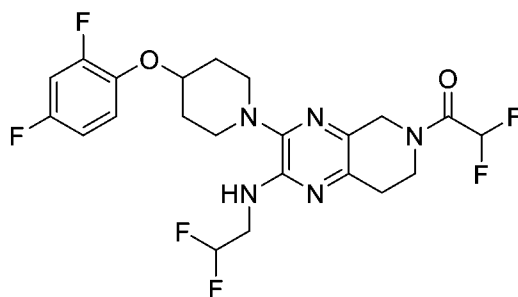
實例97 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (17 mg, 0.032 mmol)、DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) 和甲磺醯氯 (4.9 μ L, 0.063 mmol) 在DCM (315 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

實例98 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮

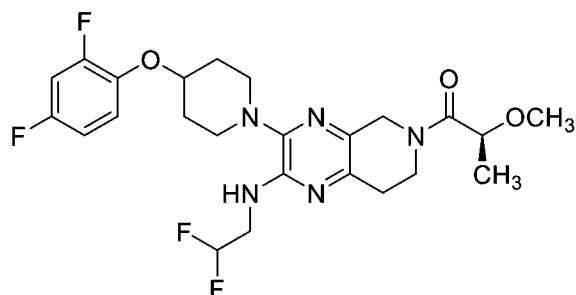


將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (17 mg, 0.032 mmol)、DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol)、和2,2-二氟乙酸酐 (8.2 mg, 0.047 mmol) 在DCM (315 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例99 (*S*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-

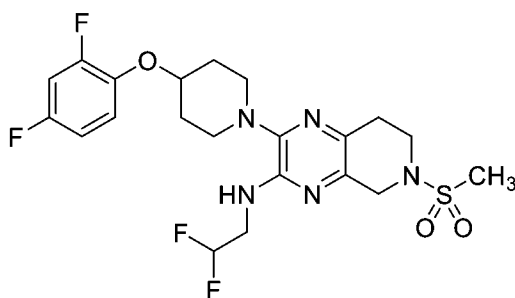
第 151 頁(發明說明書)

基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



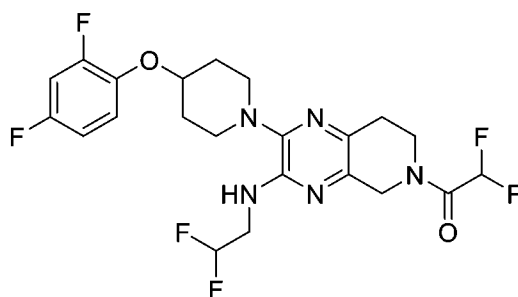
將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (17 mg, 0.032 mmol)、HATU (13.2 mg, 0.035 mmol)、和DIPEA (12.2 mg, 0.095 mmol) 在DMF (158 μ L) 中的溶液攪拌10 min。然後，在室溫下添加(*S*)-2-甲氧基丙酸 (3.6 mg, 0.035 mmol) 並且將生成的反應混合物攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例100 1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、DIPEA (10.8 mg, 0.083 mmol) 和甲磺醯氯 (4.3 μ L, 0.056 mmol) 在DCM (280 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌2 h。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

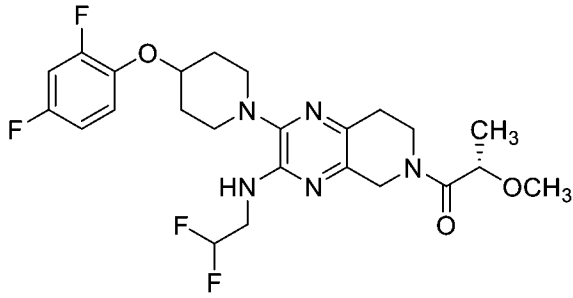
實例101 1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、DIPEA (10.8

mg，0.083 mmol)、和2,2-二氟乙酸酐(7.3 mg，0.042 mmol)在DCM(278 μ L)中的溶液在室溫下攪拌2 h。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器(密理博®(Millipore®) Millex-LCR)進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物(3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

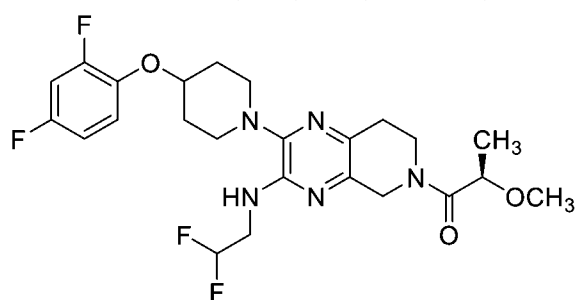
實例102 (*S*)-1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



將(*S*)-2-甲氧基丙酸(2.9 mg，0.028 mmol)、DIPEA(3.9 mg，0.028 mmol)、和HATU(10.6 mg，0.028 mmol)在DMF(278 μ L)中的溶液在室溫下攪拌10 min，然後用*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽(15 mg，0.028 mmol)進行處理。繼續攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器(密理博®(Millipore®) Millex-

LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

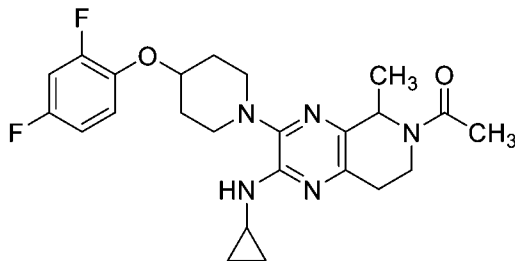
實例103 (*R*)-1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



將(*R*)-2-甲氧基丙酸 (2.9 mg, 0.028 mmol)、DIPEA (10.8 mg, 0.083 mmol)、和HATU (10.6 mg, 0.028 mmol) 在DMF (278 μL) 中的溶液在室溫下攪拌10 min, 隨後添加*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol) 並且攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (3 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.3H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.6H), 1.90-2.04

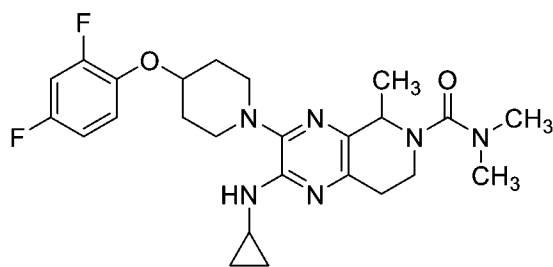
(m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 0.9H), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 1.1H), 3.00 (ddd, $J = 12.3, 8.6, 3.3$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.84-3.98 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 0.6H), 4.62-4.69 (m, 1.4H), 5.89-6.22 (m, 1H), 6.84-6.91 (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.

實例104 1-(2-(環丙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



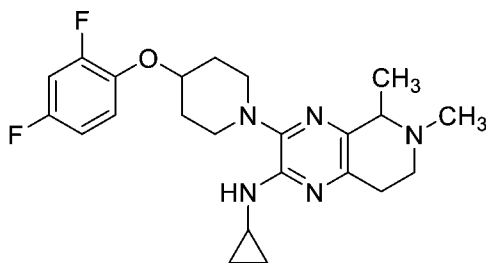
以與實例29類似的方式、使用*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) δ ppm 0.78-0.84 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (tt, $J = 6.9, 3.5$ 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.

實例105 2-(環丙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺



以與實例55類似的方式、使用*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺TFA鹽來製備標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

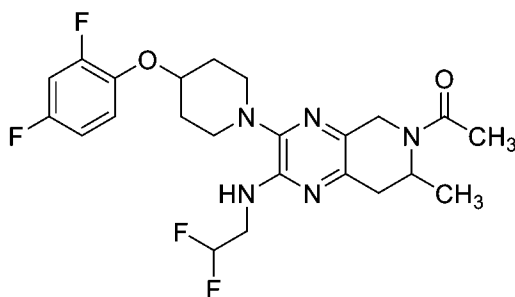
實例106 *N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-5,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺



將*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-1-基)-5-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺TFA鹽 (15 mg, 0.028 mmol)、甲醛 (1.5 μL, 0.057 mmol)、和DIPEA (5.0 μL, 0.028 mmol) 在DCM (283 μL) 中的溶液攪拌10 min。然後向其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (18.0 mg, 0.085 mmol) 並且將該反應混合物攪拌過夜。藉由HPLC方法A進行純化提供了作為TFA鹽之標題化合物 (4 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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).

實例107 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧啶-6(5*H*)-基)乙酮

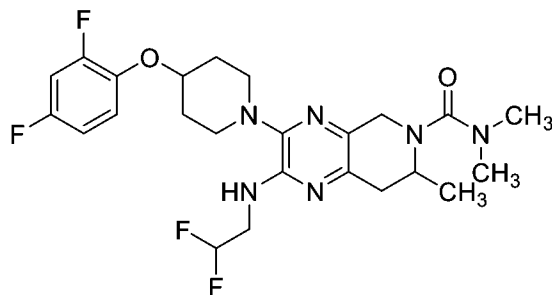


將 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧啶-2-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol)、乙酸酐 (5.1 μ L, 0.054 mmol)、和DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) 在DCM (136 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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

第 158 頁(發明說明書)

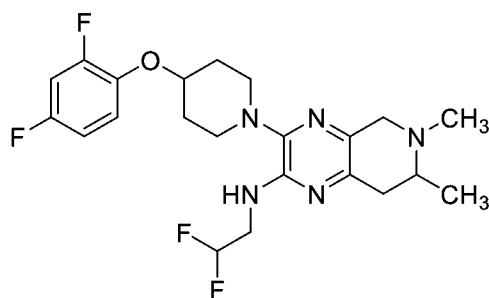
(td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 481.9.

實例108 2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,7-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5H)-甲醯胺



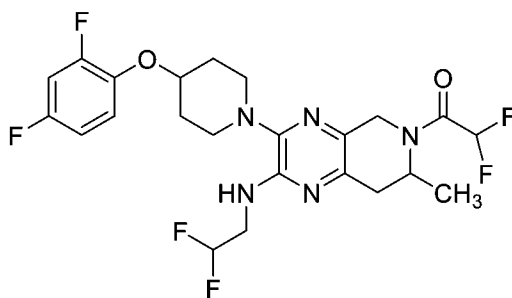
將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol)、二甲基胺基甲醯氯 (5.8 mg, 0.054 mmol)、和DIPEA (14.2 μ L, 0.081 mmol) 在DCM (136 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

實例109 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



將 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嘧-2-胺TFA鹽 (15 mg, 0.027 mmol)、甲醛 (4.0 μ L, 0.054 mmol)、和DIPEA (4.7 μ L, 0.027 mmol) 在DCM (136 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min, 然後用三乙醯氧基硼氫化鈉 (17.2 mg, 0.081 mmol) 進行處理。將生成的反應混合物攪拌過夜。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈澄清油狀的、作為TFA鹽之標題化合物 (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*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.

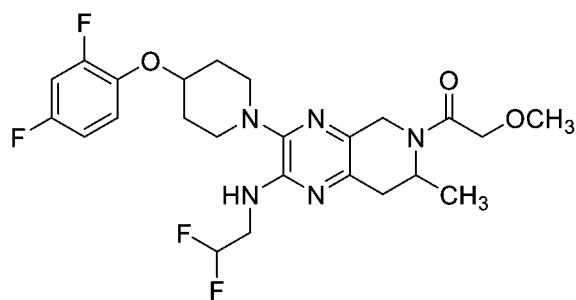
實例110 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[4,3-*b*]吡嘧-6(5H)-基)-2,2-二氟乙酮



將 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-

5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (4.7 mg, 0.027 mmol)、和DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) 在DCM (90 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌2 h。將該粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

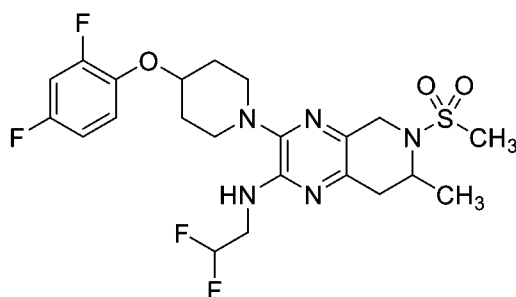
實例111 1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮



將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol)、2-甲氧基乙醯氯 (2.9 mg, 0.027 mmol)、和DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol) 在DCM (90 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌2 h。將該粗反應混合物在DMF

中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm 過濾器（密理博®（Millipore®）Millex-LCR）進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（4 mg）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.9.

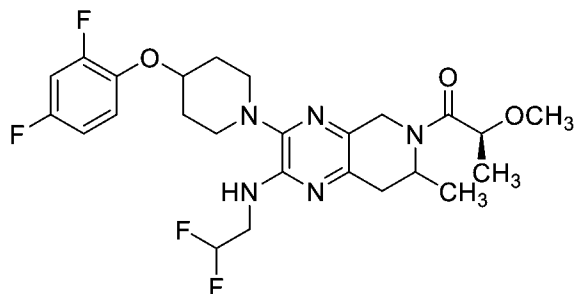
實例112 *N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



將*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（10 mg，0.018 mmol）、甲磺醯氯（3.1 mg，0.027 mmol）、和DIPEA（7.0 mg，0.054 mmol）在DCM（181 μL ）中的溶液在室溫下攪拌2 h。將該粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm 過濾器（密理博®（Millipore®）Millex-LCR）進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（4 mg）。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- 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.

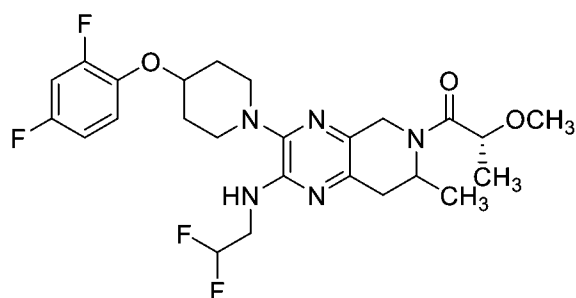
實例113 (2*S*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



將(*S*)-2-甲氧基丙酸 (1.9 mg, 0.018 mmol)、DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol)、和HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) 在DMF (90 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min, 然後用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol) 進行處理。將生成的反應混合物攪拌2 h。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例114 (2*R*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮

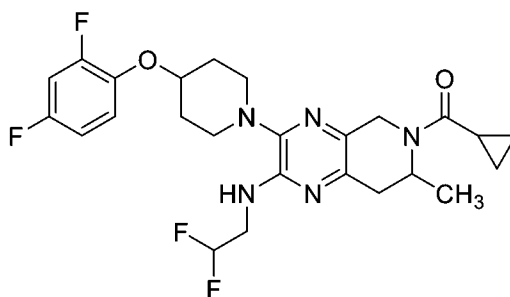


將(*R*)-2-甲氧基丙酸 (1.9 mg, 0.018 mmol)、DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol)、和HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) 在DMF (90 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min, 然後用*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol) 進行處理。將生成的反應混合物攪拌2 h。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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),

第 164 頁(發明說明書)

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.

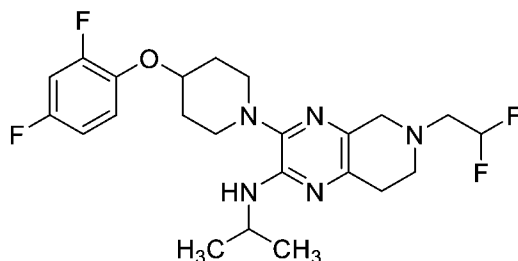
實例115環丙基(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮



將環丙烷甲酸 (1.6 mg, 0.018 mmol)、DIPEA (7.0 mg, 0.054 mmol)、和HATU (6.9 mg, 0.018 mmol) 在DMF (181 μ L) 中的溶液在室溫下攪拌10 min, 隨後添加*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (10 mg, 0.018 mmol)。將生成的反應混合物攪拌2 h。將粗反應混合物在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μ m過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾、並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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

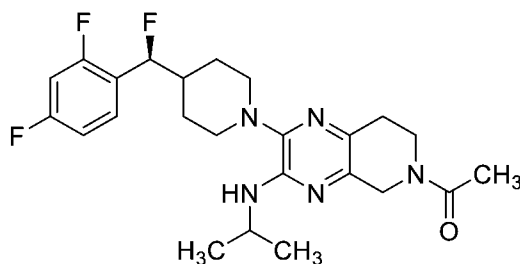
= 11.4, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 507.9.

實例116 6-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺



在23°C下，向3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽（50 mg，0.080 mmol）和Cs₂CO₃（92 mg，0.281 mmol）在DMF（0.5 mL）中的懸浮液裡添加1,1-二氟-2-碘乙烷（0.071 mL，0.804 mmol）。將該反應混合物在80°C下攪拌18 h。將生成的粗材料進行過濾、用DMSO（2 x 0.5 mL）漂洗，並且藉由HPLC方法B使用30%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽之標題化合物（6.1 mg，13%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.79-2.98 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.33-3.75 (m, 4H), 4.05-4.18 (m, 3H), 4.52-4.55 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 6.39-6.72 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 468.3.

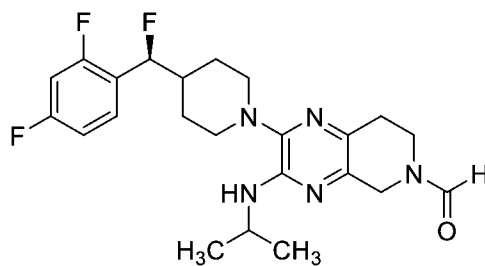
實例117 (*S*)-1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



第 166 頁(發明說明書)

在0°C下，將(S)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（56.0 mg，0.105 mmol）在DCM（1.05 mL）中的溶液用乙酸酐（19.8 μ L，0.210 mmol）和吡啶（25.5 μ L，0.315 mmol）進行處理。將該反應混合物在減壓下進行濃縮、吸收在MeOH中、過濾、並且藉由HPLC方法B進行純化。將包含產物的級分在減壓下收集。將材料藉由HPLC方法A再純化以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（5.4 mg，8.9%）。¹H NMR（500 MHz，甲醇-*d*₄，旋轉異構物之混合物） 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.

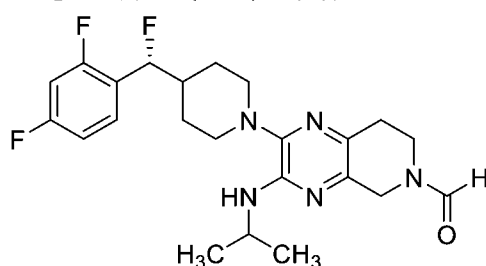
實例118 (S)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醛



在室溫下，將(S)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（30.5 mg，0.073 mmol）在THF（364 μ L）中的溶液用甲酸苯酯（140 μ L，1.09 mmol）進行處理。將該反應混合物在60°C下攪拌1 h。藉由HPLC方法B使用50%至80% ACN梯度將該反應進行純化以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（9.4 mg，23%）。¹H NMR（500 MHz，甲醇-*d*₄，旋轉異構物之混合物） δ

ppm 1.29 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.66 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1.4H), 3.82 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.6H), 4.12 (m, 1H), 4.48 (s, 0.6H), 4.52 (s, 1.4H), 5.53 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.50 (td, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 0.7H), 8.24 (s, 0.3H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 447.90.

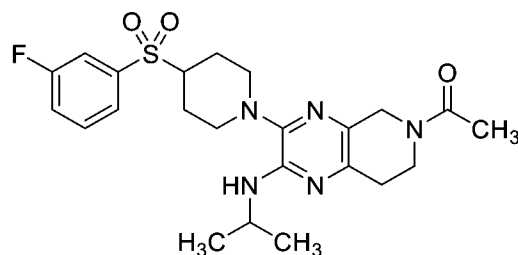
實例119 (*R*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醛



在室溫下，將(*R*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (50.5 mg, 0.120 mmol) 在 THF (602 μ L) 中的溶液用甲酸苯酯 (232 μ L, 1.806 mmol) 進行處理。將該反應混合物在 60°C 下攪拌 15 min。將該反應混合物從熱源移開並且允許在室溫下繼續攪拌 2 h。藉由 HPLC 方法 B 使用 50% 至 80% ACN 梯度將該反應進行純化以給出呈淡黃色固體的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (6.0 mg, 8.9% 產率)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例120 1-(3-(4-(3-氟苯基磺醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-

二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



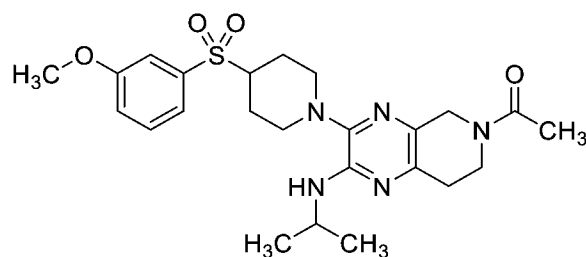
將6-苄基-3-氯-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (55 mg, 0.174 mmol)、4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶, HCl (58.3 mg, 0.208 mmol)、Pd₂(dba)₃ (8.0 mg, 8.68 μmol)、BINAP (16.2 mg, 0.026 mmol) 和三級丁醇鈉 (66.7 mg, 0.694 mmol) 和甲苯 (868 μL) 相混並。將該懸浮液在100°C下加熱3.5 h, 然後在DMF中稀釋、通過親水性PTFE 0.45 μm過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾, 並且經由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽的6-苄基-3-(4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (68 mg)。

向6-苄基-3-(4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (68 mg, 0.107 mmol) 在THF (1333 μL) 中的溶液裡添加Pd(OH)₂ (20 wt %, 22.5 mg, 0.032 mmol)。將燒瓶用氮吹掃, 然後允許在氮 (氣囊) 下攪拌2 h。將該反應混合物通過親水性PTFE 0.45 μm過濾器 (密理博® (Millipore®) Millex-LCR) 進行過濾並且用EtOAc洗滌。將粗材料在真空中進行濃縮以給出呈黃色薄膜的、作為TFA鹽的3-(4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺 (58 mg)。

在0°C下, 向3-(4-((3-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (58 mg, 0.106 mmol) 在DCM

(1059 μL) 中的溶液裡添加乙酸酐 (20.0 μL , 0.212 mmol) 和吡啶 (25.7 μL , 0.318 mmol)。在0°C下攪拌30 min之後，將該反應混合物在真空中進行濃縮。將生成的粗材料溶解在DCM中並且經由自動快速矽膠層析法使用0%至100% EtOAc (在庚烷中) 的梯度進行純化以給出呈無色油狀的標題化合物 (19.2 mg)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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.

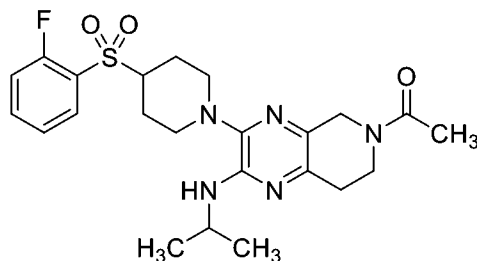
實例121 1-(2-(異丙基胺基)-3-(4-(3-甲氧基苯基磺醯基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例120類似的方式、使用4-((3-甲氧基苯基)磺醯基)哌啶，HCl來製備標題化合物以給出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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,

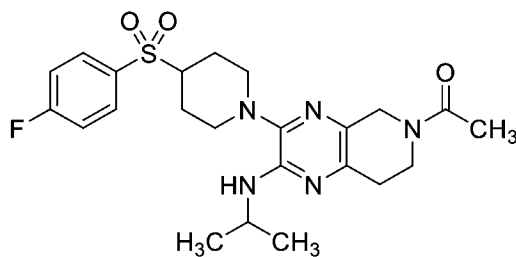
1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 488.90.

實例122 1-(3-(4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



以與實例120類似的方式、使用4-((2-氟苯基)磺醯基)哌啶來製備標題化合物以給出呈淡黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (26.6 mg, 經兩個步驟為28.9%, 旋轉異構物之混合物)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.95 (m, 4H), 2.07 (app d, 3H), 2.65 (m, 4H), 3.49 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.37 (app d, 2H), 5.69 (br s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 476.00.

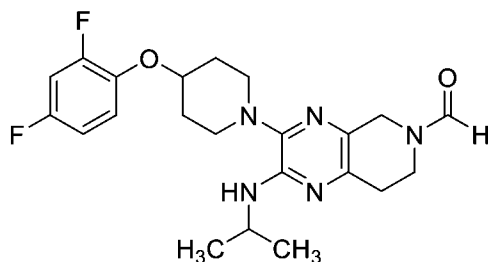
實例123 1-(3-(4-(4-氟苯基磺醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例120類似的方式、使用4-((4-氟苯基)磺醯基)哌啶，HCl來製備標題化合物以給出呈無色油狀之標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇-*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),

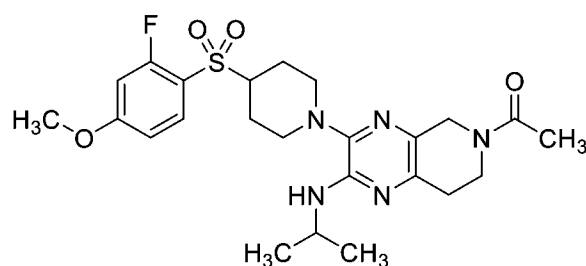
3.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.42 (td, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 476.90.

實例124 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醛



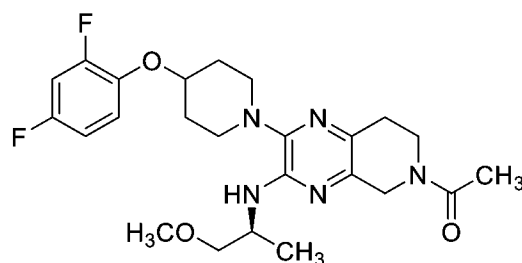
將3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺TFA鹽 (36 mg, 0.058 mmol)、 Cs_2CO_3 (66.0 mg, 0.203 mmol)、和二氟碘甲烷 (0.051 mL, 0.579 mmol) 在DMA (0.5 mL) 中的混合物在微波中以高吸收度在50°C下加熱15 min。將生成的粗材料進行過濾、用DMSO (2 x 0.5 mL) 漂洗，並且藉由HPLC方法B使用30%至70% ACN梯度進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (11.2 mg, 35.5%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- 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.

實例125 1-(3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基磺醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[4,3-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例120類似的方式、使用4-((2-氟-4-甲氧基苯基)磺醯基)哌啶，HCl來製備標題化合物以給出呈無色油狀之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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 (dt, *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.

實例126 (*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-((1-甲氧基丙烷-2-基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮

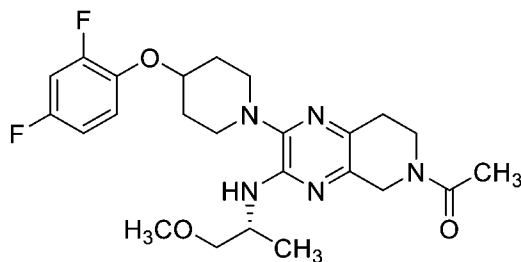


在室溫下，將(*S*)-6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-N-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (127.7 mg, 0.200 mmol) 在THF (2.00 mL) 中的溶液用Pd(OH)₂ (20 wt %, 42.2 mg, 0.060 mmol) 進行處理。將氫氣 (氣囊) 鼓泡通過該反應混合物持續5 min。去除孔針並且將該反應混合物在氫氣氛下攪拌1 h。將該反應混合物向空氣開放並且通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用EtOAc和MeOH洗脫。將濾液在減壓下進行濃縮以給出呈黃色油的、作為TFA鹽

的(*S*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺，其未經另外的純化而向下進行。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434.5。

在0°C下，將(*S*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽在DCM (2.009 mL) 中的溶液用吡啶 (0.049 mL, 0.603 mmol)、接著是乙酸酐 (0.038 mL, 0.402 mmol) 進行處理。將該反應混合物在0°C下攪拌1 h 30 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且吸收在MeOH中，通過密理博® (Millipore®) 0.45 μ m針筒式濾器進行過濾，並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃橙色半固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (46.7 mg, 經兩步驟為39.4%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例127 (*R*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-((1-甲氧基丙烷-2-基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮

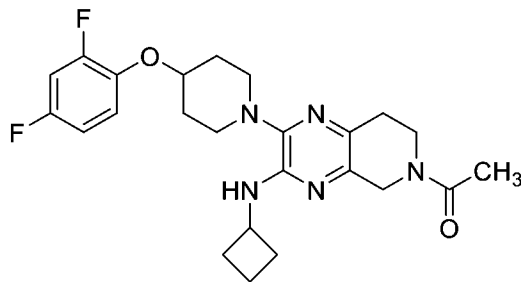


將(*R*)-6-苄基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-

基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (161.4 mg, 0.253 mmol) 在THF (2.53 mL) 中的溶液用Pd(OH)₂ (20 wt %, 53.3 mg, 0.076 mmol) 進行處理。將氫氣 (氣囊) 鼓泡通過該反應混合物持續5 min。去除孔針並且允許將該反應混合物在室溫在氫氣氛下攪拌2 h。將該反應混合物向空氣開放並且通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用MeOH和EtOAc洗脫。將濾液收集並且在減壓下進行濃縮以給出呈黃色油的、作為TFA鹽之(*R*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺，其未經另外的純化而向下進行。ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 434.5。

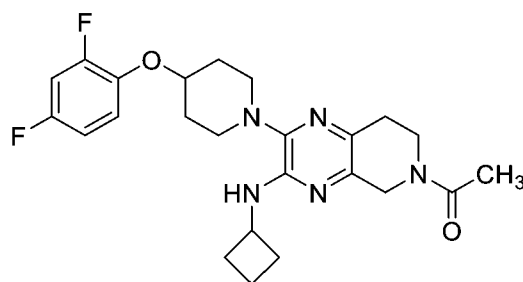
在0°C下，將(*R*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(1-甲氧基丙烷-2-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽在DCM (2.539 mL) 中的溶液用吡啶 (0.062 mL, 0.762 mmol)、接著是乙酸酐 (0.048 mL, 0.508 mmol) 進行處理。將該反應混合物在0°C下攪拌1 h 30 min。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且吸收在MeOH中、通過0.45 μm密理博® (Millipore®) 針筒式濾器進行過濾，並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色半固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (41.4 mg, 經兩步驟為27.7%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例128 1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



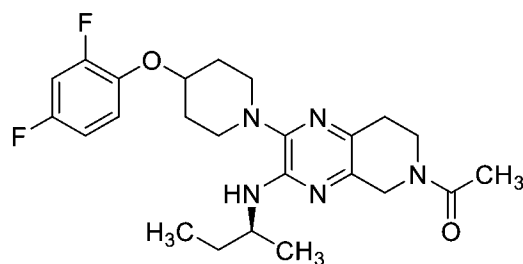
在0°C下，將*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽（144 mg，0.272 mmol）在DCM（2.72 mL）中的溶液用吡啶（66.0 μL，0.816 mmol）、接著是乙酸酐（51.3 μL，0.544 mmol）進行處理。將該反應混合物在0°C下攪拌2 h。將該反應混合物在減壓下進行濃縮並且吸收在MeOH中、通過0.45 μm密理博®（Millipore®）針筒式濾器進行過濾，並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（74.9 mg，48.2%）。¹H NMR（500 MHz，甲醇-*d*₄，旋轉異構物之混合物）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.

實例128A 1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



向*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-3-胺 (12.0 g, 29.2 mmol) 在丙酮 (200 mL) 和二噁咻 (300 mL) 中的溶液裡添加Ac₂O (30 mL, 318 mmol) 和Pd/C (1.80 g, 16.91 mmol)。然後將該反應在60°C在H₂氣氛 (345 kPa) 下攪拌72 h。然後將該混合物通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用EtOAc洗滌。將該反應溶液用EtOAc (50 mL) 稀釋並且倒入飽和水性NaHCO₃ (50 mL) 中。然後用鹽水 (2 x 30 mL) 洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥並且在真空中濃縮。將粗產物用PE/EtOAc再結晶、凍乾並且用PE/EtOAc (5 : 1) 洗滌以給出標題化合物 (6.1 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例129 (*S*)-1-(3-(二級丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡嗪-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮

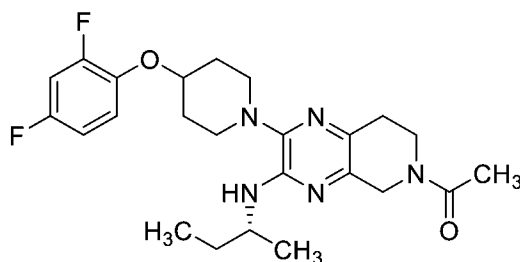


將(S)-6-苄基-N-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽(212.2 mg, 0.341 mmol)在THF(3.4 mL)中的溶液用Pd(OH)₂(20 wt %, 71.9 mg, 0.102 mmol)進行處理。將氫氣(氣囊)鼓泡通過該反應混合物持續5 min。去除孔針並且將該反應混合物在室溫在氫氣氛下攪拌3 h。將該反應混合物向空氣開放並且通過矽藻土™(Celite™)襯墊進行過濾、用EtOAc和MeOH洗脫。將濾液收集並且在減壓下進行濃縮以給出呈黃色油的、作為TFA鹽的(S)-N-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺(169.0 mg),其未經另外的純化而向下進行。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 418.5。

在0°C下,將(S)-N-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽(169.0 mg)在DCM(3.18 mL)中的溶液用吡啶(0.077 mL, 0.954 mmol)、接著是乙酸酐(0.060 mL, 0.636 mmol)進行處理。將該反應混合物攪拌1 h。將該反應混合物在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在MeOH中、通過密理博®(Millipore®)0.45 μm針筒式濾器進行過濾,並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色半固體的、作為TFA鹽之標題化合物(84.9 mg, 經兩步驟為43.4%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例130 (*R*)-1-(3-(二級丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮

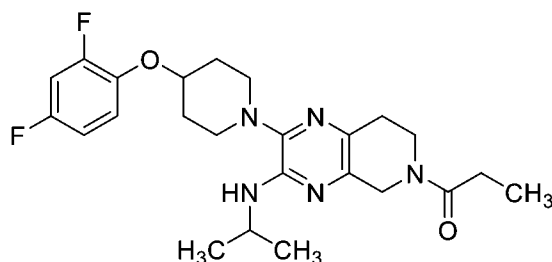


將(*R*)-6-苄基-*N*-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (174.6 mg, 0.281 mmol) 在 THF (2.81 mL) 中的溶液用 $Pd(OH)_2$ (20 wt %, 59.2 mg, 0.084 mmol) 進行處理。將氫氣 (氣囊) 鼓泡通過該反應混合物持續5 min。去除孔針並且將該反應在室溫在氫氣氛下攪拌1 h。將該反應混合物向空氣開放並且通過矽藻土™ (Celite™) 襯墊進行過濾、用EtOAc/MeOH洗脫。將濾液收集並且在減壓下進行濃縮以給出呈黃色油的、作為TFA鹽的(*R*)-*N*-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (136.4 mg), 其未經另外的純化而向下進行。ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418.5。

在0°C下, 將(*R*)-*N*-(二級丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺TFA鹽 (136.4 mg) 在DCM (2.57 mL) 中的溶液用吡啶 (0.062 mL, 0.770 mmol)、接著是乙酸酐 (0.048 mL, 0.513 mmol) 進行處理。將該反應混合物攪拌1 h。將該反應混合物

在減壓下進行濃縮。將殘餘物吸收在 MeOH 中、通過密理博® (Millipore®) 0.45 μm 針筒式濾器進行過濾，並且藉由 HPLC 方法 A 進行純化以給出呈黃色固體的、作為 TFA 鹽之標題化合物 (52.0 mg，經兩步驟為 32.2%)。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.0.

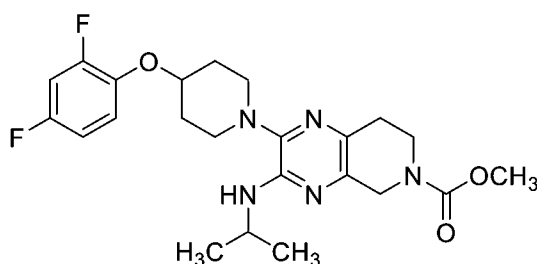
實例 131 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮



在 0°C 下，向 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (50 mg, 0.124 mmol) 在 DCM (1.24 mL) 中的溶液裡添加 DIPEA (32.5 μL , 0.186 mmol) 和丙酸酐 (19.2 μL , 0.149 mmol)。將生成的溶液在這個溫度下攪拌 2 h。通過矽膠柱層析使用 0% 至 100% EtOAc (在庚烷中) 進行純化給出呈白色固體之標題化合物 (53 mg, 93%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , 旋轉異構物之混合物) 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.

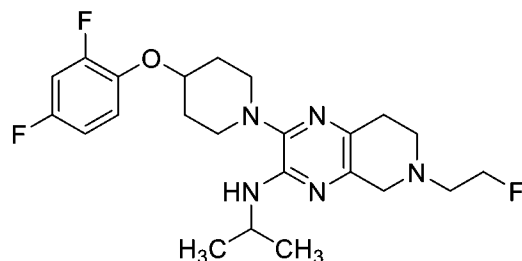
實例132 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲酸甲酯



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（45.6 mg，0.113 mmol）和三乙胺（0.039 mL，0.283 mmol）在DCM（0.75 mL）中的溶液裡添加氯甲酸甲酯（0.013 mL，0.170 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌1 hr、加溫至23°C、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在EtOAc和H₂O之間分配。將有機相用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料溶解在甲苯（0.5 mL）中並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的2%至80%梯度洗脫液、在12 g矽膠柱（單步™（Single Step™））上進行純化以給出呈白色泡沫之標題化合物（48.7 mg，93%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17-1.19 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.06 (ddd, $J = 9.5$, 5.9, 3.2 Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.51 (tt, $J = 8.1$, 3.9

Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (dddd, $J = 9.3, 8.1, 3.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 461.9.

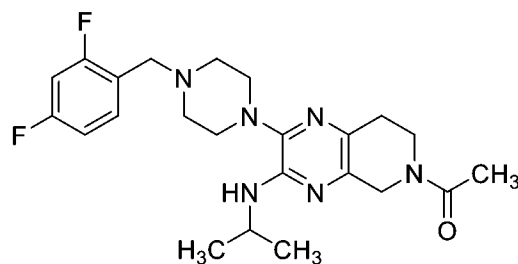
實例133 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(2-氟乙基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在23°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (98.4 mg, 0.244 mmol) 和 K_2CO_3 (135 mg, 0.976 mmol) 在丙酮 (4.0 mL) 中的懸浮液裡添加1-溴-2-氟乙烷 (0.020 mL, 0.268 mmol)。將該反應混合物在50°C下攪拌1 hr。將該反應混合物冷卻至23°C，添加另外部分的1-溴-2-氟乙烷 (8.2 μ L, 0.110 mmol)，並且將該反應混合物在50°C下加熱另外的1.5 hr、冷卻至23°C、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在DMSO中複水、過濾、用DMSO漂洗，並且藉由HPLC方法B使用30%至70% ACN梯度進行純化以給出呈淺黃色油的標題化合物 (42 mg, 38.3%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物之混合物) 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.

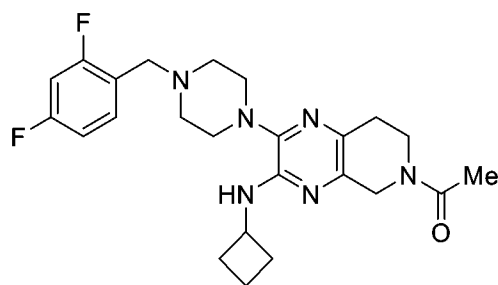
實例134 1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫

吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



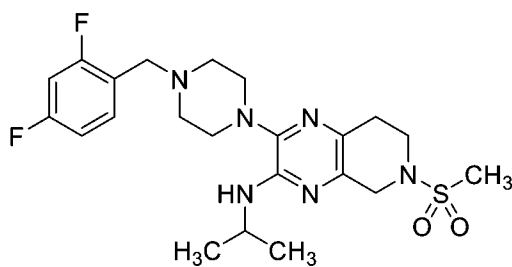
在氮氣下，向用2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-N-異丙基吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（0.5 g，1.255 mmol）在丙酮（25 mL）和二噁呋（25 mL）中的紅橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁呋（3 mL）中的漿液的活性炭負載鈀（10 wt %）（0.053 g，0.502 mmol）。然後，在23°C下添加乙酸酐（1.179 mL，12.55 mmol）。將該混合物在45°C和310 kPa、在氮下攪拌9.5 hr。將該反應混合物通過矽藻土™（Celite™）進行過濾、用EtOAc漂洗並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在甲苯（5 mL）中並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的10%至100%梯度洗脫液、在一NH 60 μM大小400柱（Shoko Scientific Purif-Pack™）上進行純化以給出呈灰白色泡沫之標題化合物（341 mg，61.1%）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物）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.

實例135 1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



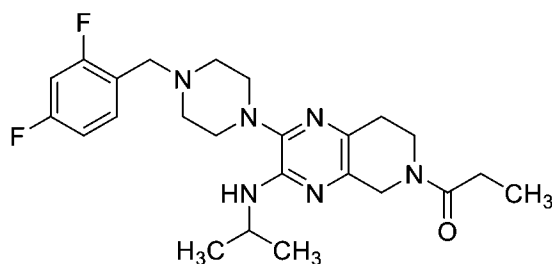
在氮氣下，向在丙酮（25 mL）和二噁咁（25 mL）中的*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（0.500 g，1.218 mmol）裡添加作為在二噁咁（3 mL）中的漿液的活性炭負載鈀（10 wt %）（0.052 g, 0.487 mmol）。然後，在23°C下添加乙酸酐（1.144 mL，12.18 mmol）。將該混合物在45°C、在310 kPa、在氮下攪拌50 hr。將該粗混合物通過矽藻土™（Celite™）進行過濾、用二噁咁漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的10%至100%梯度洗脫液、在NH 60 μM大小60柱（Shoko Scientific Purif-Pack™）上進行純化以給出呈黃色泡沫之標題化合物1-(3-(環丁基氨基)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮（284 mg，51.1%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

實例136 2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苄基)吡啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（50 mg，0.124 mmol）和DIPEA（0.032 mL，0.186 mmol）在DCM（1 mL）中的溶液裡添加甲磺醯氯（10.6 μL，0.137 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌1 hr並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在EtOAc（2 mL）和水（1 mL）之間分配。將有機相用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在EtOAc和MeOH中、吸附在矽膠（0.75 g）上、並且經由中等壓力層析使用50%至100% EtOAc（在庚烷中）的梯度洗脫液、在4 g矽膠柱（單步™（Single Step™））上進行純化以給出呈灰白色固體之標題化合物（50.6 mg，85%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12-1.19 (m, 6H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 480.9.

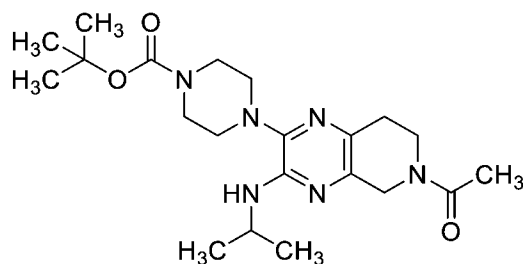
實例137 1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)吡啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮



第 185 頁(發明說明書)

在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-N-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（50 mg，0.124 mmol）和DIPEA（0.032 mL，0.186 mmol）在DCM（1 mL）中的溶液裡添加丙酸酐（0.019 mL，0.149 mmol）。將該反應混合物在0°C下攪拌1 hr、加溫至23°C、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將生成的粗材料在EtOAc和水之間分配。將有機相用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在EtOAc和MeOH中、吸附在矽膠（0.75 g）上、並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的20%至100%梯度、在4 g矽膠柱（單步™（Single Step™））上進行純化以給出呈灰白色泡沫之標題化合物（48 mg，84%產率）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

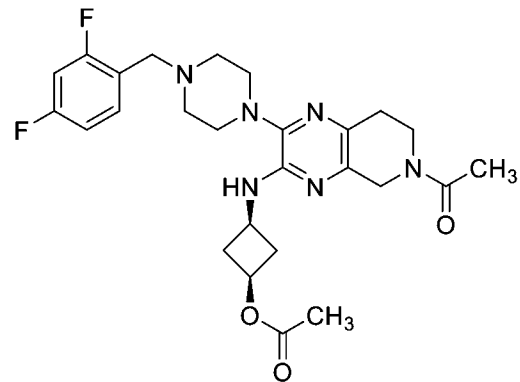
實例138 4-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (比較例)



在氬氣下，向用4-(3-(異丙基胺基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-

甲酸三級丁酯（2.0 g，5.37 mmol）在丙酮（100 mL）和二噁呋（100 mL）中的紅橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁呋（3 mL）中的漿液的活性炭負載鈀（10 wt %）（0.229 g，2.148 mmol）。然後，在23°C下添加乙酸酐（5.04 mL，53.7 mmol）。將該混合物在45°C、在310 kPa、在氬下攪拌17 hr。將該反應混合物通過矽藻土™（Celite™）進行過濾、用二噁呋漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的10%至100%梯度、在一NH 60 μM大小400柱（Shoko Scientific Purif-Pack™）上將該粗材料進行純化以給出呈黃色泡沫之標題化合物（1.068 g，47.5%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

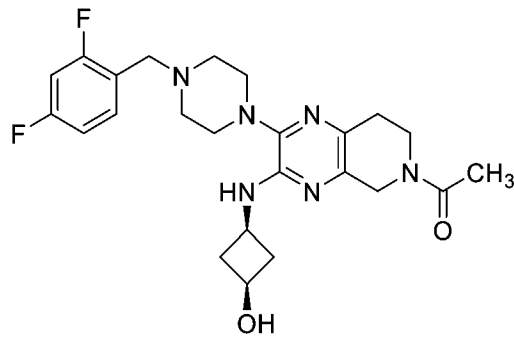
實例 139 (1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯



在氬氣下，向用(1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁醇（0.3 g，0.703 mmol）在丙酮（15 mL）和二噁呋（15 mL）中的紅橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁

吡 (3 mL) 中的漿液的活性炭負載鈦 (10 wt %) (0.030 g , 0.281 mmol) 。然後 , 在 23°C 下添加乙酸酐 (0.661 mL , 7.03 mmol) 。將該反應混合物在 45°C 、在 310 kPa 、在氫下攪拌 4 天。將該反應混合物通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾、用二噁吡漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在甲苯 (3 mL) 中並且經由中等壓力層析使用 30% 至 100% EtOAc (在庚烷中) 的梯度洗脫液、在 90 g 矽膠柱 (單步™ (Single Step™)) 上進行純化以給出呈黃色泡沫之標題化合物 (119.7 mg , 33.1%) 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

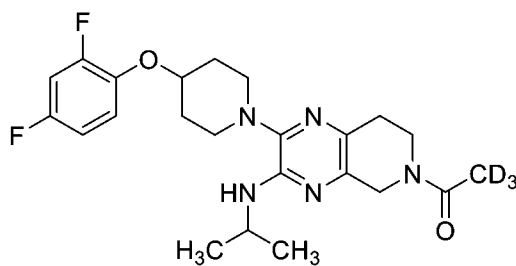
實例 140 1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



在 0°C 下 , 向 (1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯 (94.8 mg , 0.184 mmol) 在 MeOH (2 mL) 中的溶液裡添加甲醇鈉 (5.1 μL , 0.028

mmol)。將該反應攪拌在0°C下攪拌1 h，在30°C下經由旋轉蒸發進行濃縮，用MeOH (2 mL) 重構，冷卻至0°C，並且用HOAc (0.005 mL) 淬滅。將該反應混合物經由旋轉蒸發進行濃縮，在EtOAc (4 mL) 與飽和NH₄Cl (1 mL) 之間分配，並且分離各層。將有機相用鹽水 (1 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，用EtOAc漂洗，並且在真空中進行乾燥以給出呈淺黃-橙色泡沫之標題化合物 (79.3 mg, 91%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

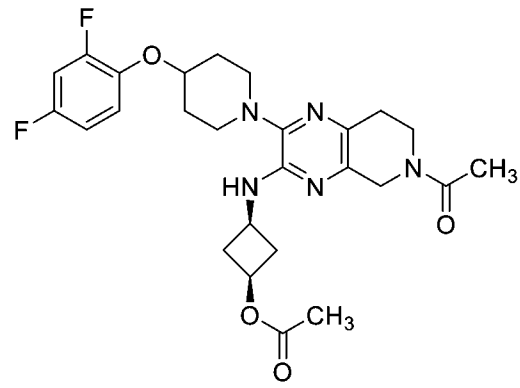
實例141 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-*d*₃-乙烷-1-酮



在0°C下，向2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (2.4 g, 5.95 mmol) 和DIPEA (1.56 mL, 8.92 mmol) 在DCM (59.5 mL) 中的溶液裡逐滴添加乙醯氯-*d*₃ (0.42 mL, 5.95 mmol)。將生成的溶液在這個溫度下攪拌1 h。在濃縮之後，用矽膠柱層析使用在庚烷中的30%至100% EtOAc進行純化給出標題化合物 (1.89 g, 70.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合

物) 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.

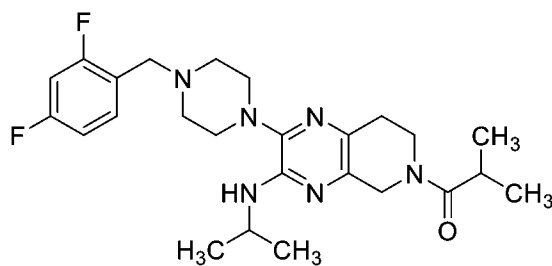
實例 142 (1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯



在氮氣下，向用(1*s*,3*s*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁醇 (0.355 g, 0.831 mmol) 在丙酮 (15 mL) 和二噁咁 (15 mL) 中的紅-橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁咁 (3 mL) 中的漿液的活性炭負載鈀 (10 wt %) (0.035 g, 0.332 mmol)。然後，在23°C下添加乙酸酐 (0.780 mL, 8.31 mmol)。將該反應混合物在45°C、在310 kPa、在氮下攪拌48 hr。將另外部分的活性炭負載鈀 (10 wt %) 和乙酸酐 (0.156 mL, 1.661 mmol) 添加至該壓力反應器裡，並且將該反應混合物在45°C、在310 kPa、在氮下攪拌另外的4天。見該反應混合物通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾、用二噁咁漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在甲苯 (3 mL) 中並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中30%至100%的梯度洗脫液、在

90 g 矽膠柱 (單步™ (Single Step™)) 上進行純化以給出作為HOAc鹽之標題化合物。將HOAc鹽溶解在MeOH中、通過200 mg VariPure™ IPE柱體 (HCO₃MP) 以去除HOAc, 並且將柱體用MeOH漂洗。將濾液經由旋轉蒸發進行濃縮並且在真空中乾燥以給出呈黃色泡沫之標題化合物 (165 mg, 38.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

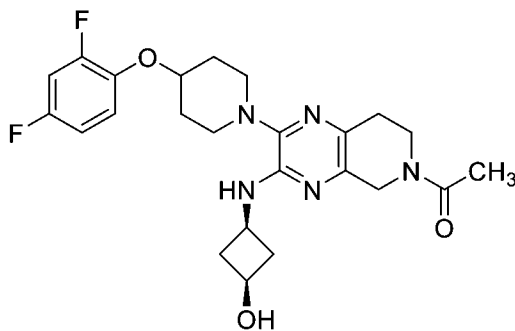
實例143 1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲基丙烷-1-酮



在0°C下, 向2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺 (50 mg, 0.124 mmol) 和DIPEA (0.032 mL, 0.186 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液裡添加異丁醯氯 (0.013 mL, 0.124 mmol)。將該反應混合物在0°C下攪拌1 h, 加溫至23°C並且攪拌另外的15.5 h。將該反應混合物經由旋轉蒸發進行濃縮並且在EtOAc (4 mL) 和NH₄Cl (2 mL) 之間分配。分離各層並且將有機相用鹽水 (2

mL) 洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾、用EtOAc漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料溶解在EtOAc和MeOH中、吸附在矽膠(0.25 g)上、並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的50%至100%梯度、在4 g矽膠柱(單步™ (Single Step™))上進行純化以給出呈黃色泡沫之標題化合物(39.3 mg, 66.9%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 旋轉異構物之混合物) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.0.

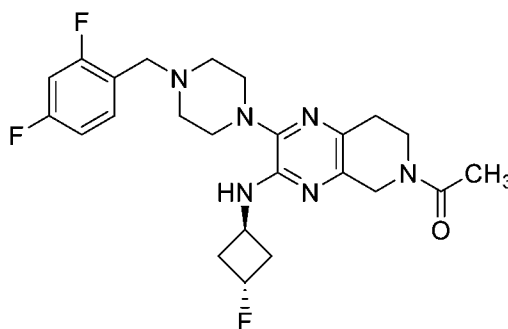
實例144 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



在 0°C 下，向(1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯(146.5 mg, 0.284 mmol)在MeOH(3 mL)中的溶液裡添加甲醇鈉(7.89 μL , 0.043 mmol)。將該反應在 0°C 下攪拌1 h，在 30°C 下經由旋轉蒸發進行濃縮，用MeOH(2 mL)重構，冷卻至 0°C 、並且用HOAc(0.005 mL)淬滅。將該反應混合物經由旋轉蒸發進行濃縮、在EtOAc(6 mL)與飽和

NH₄Cl (4 mL) 之間分配，並且分離各層。將有機相用鹽水 (2 mL) 洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，用EtOAc漂洗，並且在真空中進行乾燥以給出呈黃色油狀的標題化合物 (119.5 mg, 89%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

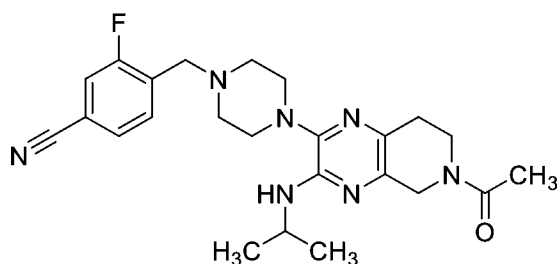
實例145 1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*r*,3*r*)-3-氟環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



在-78°C下，在2 min期間向1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮 (25 mg, 0.053 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液裡添加作為在DCM (0.5 mL) 中的溶液的DAST (9.1 μL, 0.069 mmol)。將該反應在-78°C下攪拌2 h，緩慢加溫至23°C，並且在23°C下攪拌另外的14.5 h。將該反應混合物冷卻至-78°C並且將另外部分的DAST (0.021 mL, 0.159 mmol) 添加至該混合物裡。將該反應混合物緩慢加溫至23°C並且攪拌另

外的24 hr，冷卻至0°C並且用水（5 mL）淬滅。將粗產物用EtOAc（2 x 10 mL）進行萃取，將有機萃取物合併，經Na₂SO₄乾燥，過濾，用EtOAc漂洗，並且在真空中乾燥。將生成的粗材料在DMSO（0.5 mL）中重構，用DMSO（2 x 0.25 mL）漂洗，並且藉由HPLC方法B使用20%至50% ACN梯度進行純化以給出呈灰白色固體的、作為TFA鹽之標題化合物（1.2 mg，3.8%）。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄, 旋轉異構物之混合物) 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.

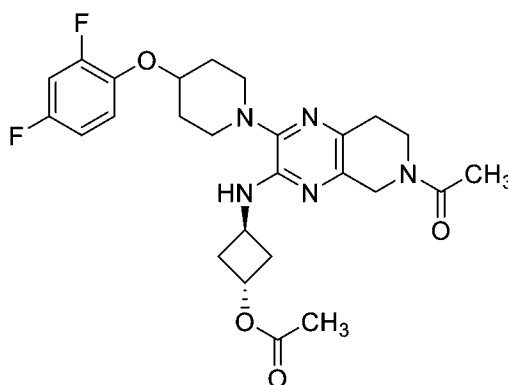
實例146 4-((4-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯甲腈



在23°C下將1-(3-(異丙基胺基)-2-(哌咩-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮鹽酸鹽 (132.2 mg, 0.218 mmol) 和3-氟-4-甲醯基苯甲腈 (32.6 mg, 0.218 mmol) 在DCE (1 mL) 中相混並，並且添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (64.8 mg, 0.306 mmol)。將該反應混合物在23°C下攪拌43 h。將另外部分的三乙醯氧基硼氫化鈉 (64.8 mg, 0.306 mmol) 添加至反應混合物裡並且將該混合物在23°C下攪拌另外的24 h。將生成的殘餘物用DCE (1 mL) 稀釋，過濾，用MeOH漂洗，並且經由旋轉蒸發

進行濃縮。將生成的粗材料在DMSO (1 mL) 中重構，過濾，用DMSO (2 x 0.5 mL) 漂洗，並且藉由HPLC方法A進行純化以給出呈黃色固體的、作為TFA鹽之標題化合物 (28.0 mg, 22.68%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

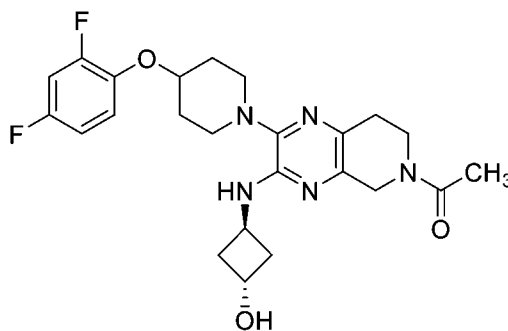
實例 147 (1*r*,3*r*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯



在氮氣下，向用(1*r*,3*r*)-3-((2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁醇 (0.8 g, 1.872 mmol) 在丙酮 (30 mL) 和二噁呋 (30 mL) 中的橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁呋 (3 mL) 中的漿液的活性炭負載鈀 (10 wt %) (0.100 g, 0.936 mmol)。然後，在23°C下添加乙酸酐 (1.758 mL, 18.72 mmol)。將該混合物在45°C、在310 kPa、在氮下攪拌3天。將另外部分的活性炭負載鈀 (10 wt %) (0.100 g, 0.936 mmol) 和乙酸酐 (0.352 mL, 3.74

mmol) 添加至該反應器裡，並且將該混合物在45°C、在45 kPa、在氫下攪拌另外的2天。將該反應混合物通過矽藻土™ (Celite™) 進行過濾，用二噁咄漂洗，並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將粗材料溶解在甲苯 (2 mL) 中並且經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中的30%至100%梯度、在160 g矽膠柱 (單步™ (Single Step™)) 上進行純化以給出呈灰白色固體之標題化合物 (270 mg, 28.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

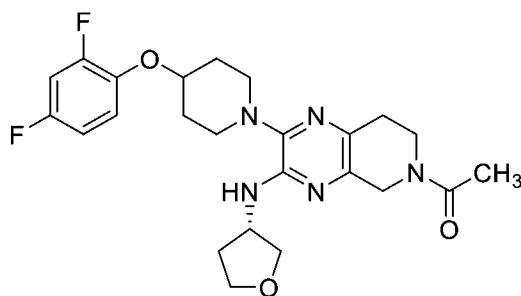
實例148 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



在23°C下，向(1*r*,3*r*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯 (108 mg, 0.209 mmol) 在MeOH (2 mL) 中的灰白色懸浮液裡添加甲醇鈉 (5.8 μL, 0.031 mmol)。將該反應在23°C下攪拌15 min，在30°C下經由旋轉

蒸發進行濃縮，用MeOH（2 mL）重構，冷卻至23°C，並且用HOAc（0.010 mL）淬滅。將該反應混合物經由旋轉蒸發進行濃縮，在EtOAc（6 mL）與飽和NH₄Cl（4 mL）之間分配，並且分離各層。將有機相用鹽水（2 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，用EtOAc漂洗，並且在真空中進行乾燥以給出呈黃色泡沫之標題化合物（99 mg，100%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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.

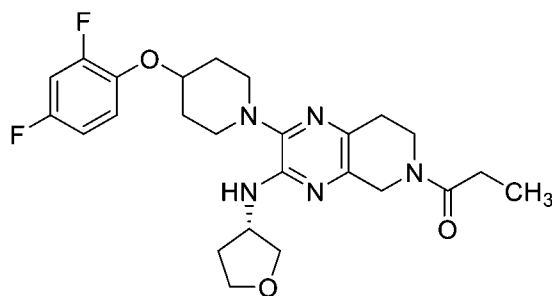
實例149 (*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



向(*S*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（2.0 g，4.68 mmol）在二噁呋:丙酮（50 ml；1.5：1）中的溶液裡添加Ac₂O（4.8 mL，50.9 mmol）和Pd/C（400 mg，3.76 mmol）；然後，將該反應在60°C在H₂氣氛下（345 kPa）攪拌72 h。將該混合物通過矽藻土™（Celite™）襯墊進行過濾並且用EtOAc洗滌。將該反應溶液用EtOAc（50 mL）稀釋並且倒入飽和水性NaHCO₃（50 ml）

中。然後用鹽水（2 x 30 mL）洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並且進行濃縮以給出粗產物，將其藉由快速柱層析法進行純化以產生呈灰白色固體之標題化合物（193.4 mg）。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.3.

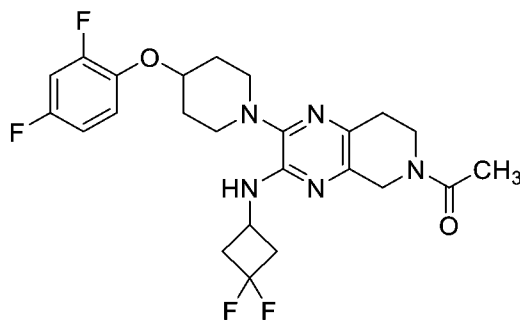
實例150 (*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮



向(*S*)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（2.5 g, 5.85 mmol）在二噁咻：丙酮（105 mL, 1.5 : 1）中的溶液裡添加丙酸酐（7 mL, 3.76 mmol）和Pd/C（400 mg, 3.76 mmol）；然後，將該反應在60°C並在 H_2 氣氛（345 kPa）下攪拌72 h。將該混合物通過矽藻土™（Celite™）襯墊進行過濾並且用EtOAc洗滌。將該反應溶液用EtOAc（50 mL）稀釋並且倒入飽和水性 NaHCO_3 （50 mL）中，然後用鹽水（2 x 30 mL）洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥並且進行濃縮以給出粗產物，將其藉由快速柱層析法進行純化以給出呈灰白色固體之標題化合物（125 mg）。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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.

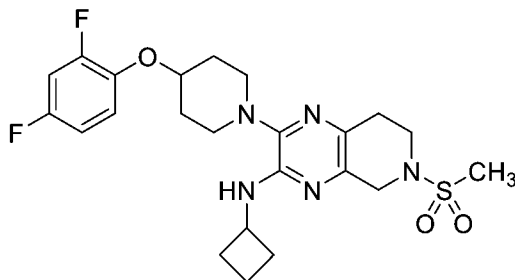
實例151 1-(3-((3,3-二氟環丁基)胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮



在氮氣下，向用*N*-(3,3-二氟環丁基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺（250 mg，0.559 mmol）在丙酮（10 mL）和二噁咻（10 mL）中的黃-橙色溶液填充的壓力反應器裡添加作為在二噁咻（2 mL）中的漿液的活性炭負載鈹（10 wt %）（23.8 g，0.223 mmol）。然後，在23°C下添加乙酸酐（0.525 mL，5.59 mmol）。將該混合物在45°C、在310 kPa、在氮下攪拌45 h。將該反應混合物通過矽藻土™（Celite™）進行過濾、用二噁咻漂洗、並且經由旋轉蒸發進行濃縮。將該粗材料經由中等壓力層析使用EtOAc在庚烷中30%至100%的梯度洗脫液、在80 g矽膠柱（單步™（Single Step™））上進行純化以給出呈黃色固體之標題化合物（145 mg，52.6%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 旋轉異構物之混合物) 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

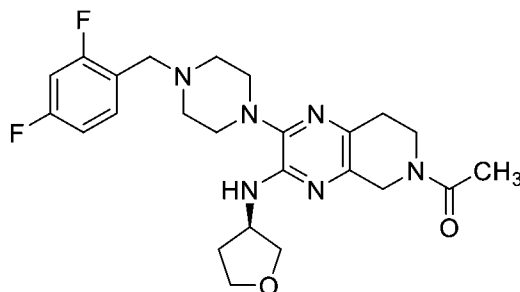
Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H); ESI-MS m/z 493.9 ($M+H$)⁺ 493.9.

實例152 *N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺



以與實例11類似的方式、使用*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺來製備標題化合物以給出標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55-1.75 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 4H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 3H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.52 (tt, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 494.0.

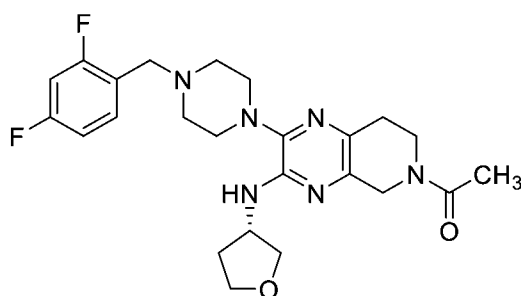
實例153 (*R*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以一種與149類似的方式、使用(*R*)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺來製備標題化合物以給出呈黃

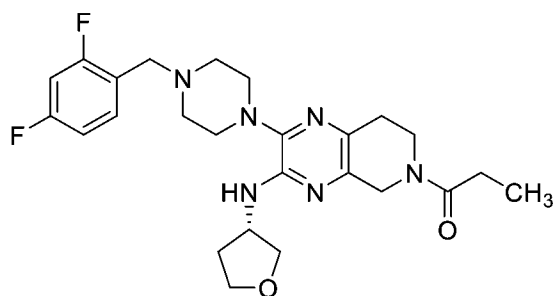
色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82-1.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 4.46-4.64 (m, 3H), 4.87-4.90 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 473.1.

實例154 (S)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



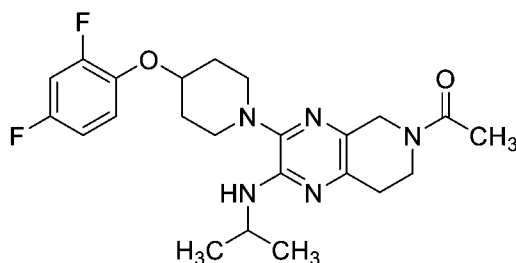
以一種與149類似的方式、使用(S)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺來製備標題化合物以給出呈灰白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.82-1.86 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.79 (dt, *J* = 21.6, 5.6 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.98-4.00 (m, 2H), 4.48-4.64 (m, 3H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 473.1.

實例155 (S)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮



以與實例150類似的方式、使用(*S*)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-(四氫呋喃-3-基)吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺來製備標題化合物以給出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.25-2.46 (m, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.59-3.70 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 4.46-4.62 (m, 3H), 4.85-4.95 (m, 1H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 487.3.

實例156 1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基氨基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮



以與實例120類似的方式、使用4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶，HCl來製備標題化合物以給出呈無色薄膜之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*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.

本發明的化合物可以單獨地或以藥用組成物的形式給予。在實踐中，本發明的化合物通常以藥用組成物的形式（即與至少一種藥學上可接受之賦形劑相混合）給予。藥學上可接受的一種或多種賦形劑的比例和性質由所選擇的本發明的化合物之特性、所選擇之給藥途徑、和標準藥物慣例來確定。

在另一個實施方式中，本發明提供了藥用組成物，其包括：一本發明之化合物和至少一種藥學上可接受之賦形劑。

在實現對此類治療有需求的患者的治療中，本發明之化合物能以使得該化合物可生物利用的任何形式和途徑給予。本發明之化合物可以藉由多種途徑（包括口服，特別是通過片劑和膠囊劑）給予。本發明的化合物可以腸胃外的途徑給予，更具體地藉由吸入、皮下地、肌內地、靜脈內地、動脈內地、經皮地、經鼻地、經直腸地、經陰道地、眼部地（*ocularly*）、局部、舌下、和口腔地、腹膜內地、脂肪內地（*intraadiposally*）、鞘內地和經由局部遞送（例如藉由導管或支架）給予。

熟習該項技術者可以根據所選擇的化合物之具體特徵、需治療之障礙或病症、障礙或病症之時期、以及其他相關的情況容易選擇適當的形式和給予途徑。本發明之藥用組成物可以例如以片劑、膠囊劑、扁囊劑、紙劑（*papers*）、錠劑、糯米紙囊劑、酏劑、軟膏劑、透皮貼劑、氣霧劑、吸入劑、栓劑、溶劑、以及混懸劑的形式向患者給予。

本發明之藥用組成物以製藥領域熟知的方式來製備並且包括至少一

種作為活性成分的本發明之化合物。本發明化合物之數量可以根據其具體形式改變並且可以方便地是在單位劑型的重量的1%至約50%之間。術語“藥學上可接受之賦形劑”指的是在製備藥用組成物中典型使用的那些並且應該是以使用的量藥用純的並且無毒的。它們通常是固體、半固體、或液體材料，總的來說其可以作為活性成分的運載體或媒介。藥學上可接受之賦形劑的一些實例發現于《雷明頓製藥科學》(Remington's Pharmaceutical Sciences) 和《藥物賦形劑手冊》(the Handbook of Pharmaceutical Excipients)，並且包括稀釋劑、運載體、載體、軟膏基質、粘合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、甜味劑、調味劑、凝膠基質、緩釋基質、穩定劑、防腐劑、溶劑、懸浮劑、緩衝劑、乳化劑、染色劑、推進劑、包衣劑、以及其他。

本發明之藥用組成物較佳的是以一單位劑型配製，每一劑量典型地包含從約0.5 mg到約100 mg的本發明之化合物。術語“單位劑型”指的是一種物理離散的單位，其包含一預定量之有效成分，與一適合的藥用賦形劑聯合，由此在給藥方案中使用一個或多個單位劑型以產生所希望的治療效果。一個或多個“單位劑型”可以被採用以影響日程表上的治療劑量。

在一具體變化中，該組成物係一適用於口服給藥之藥用組成物，諸如一片劑或膠囊劑或液體配製物，例如一適用於口服給藥之溶液或混懸劑。在再另一個具體的變化中，該藥用組成物係一適合於腸胃外給藥的液體配製物。

本發明的化合物係GPR6之調節劑，確切地說是拮抗劑或反激動劑，並且因此在治療和預防與GPR6相關的病症中是有用的。如上所述，多巴胺能神經支配的主要紋狀體靶標存在於紋狀體蒼白球 (striatopallidal)

(間接)和紋狀體黑質(striatonigral)(直接)輸出途徑的中型多棘神經元(MSN)。直接輸出途徑的MSNs表達D1多巴胺受體，然而間接途徑中的那些表達D2受體。紋狀體中表達D2受體的MSN中富含GPR6，其中GPR6活性係功能上與D2受體信號相反的。Gs偶聯的GPR6之拮抗作用或反相激動減少了在MSNs中的cAMP並且為D2受體的多巴胺介導的啟動提供了功能性替代。

Gs偶聯的GPR6之拮抗作用或反相激動為D2受體的多巴胺介導的啟動提供了功能性替代。因此，調節GPR6活性之化合物對在多種神經病學障礙和精神病學障礙方面的治療是有用的，例如，包括帕金森氏病和杭丁頓氏症的運動障礙，其單獨地或與其它藥劑組合被批准用於治療帕金森氏病，包括左旋多巴(L-DOPA)、多巴胺能激動劑、MAO B抑制劑、DOPA脫羧酶抑制劑以及C(O)MT抑制劑的。其它可以藉由GPR6的調節來治療的疾病適應症包含藥物成癮和飲食失調、認知障礙、精神分裂症、雙相性精神障礙、以及抑鬱症。

在另一個實施方式中，本發明提供了治療與GPR6相關的病症之方法，該方法包括：向對其有需要的患者給予一有效量的本發明之化合物。在另一個實施方式中，提供了本發明之化合物用於作為一藥劑。本發明還提供了本發明化合物之用途，包括用於生產一藥劑以治療在此所描述的與GPR6相關的病症的用途。本發明的化合物作為GPR6調節劑對於多種受試者(例如，人類、非人哺乳動物和非哺乳動物)是有用的。

如在此所使用的術語“病症，”“障礙，”和“疾病”涉及任何不健康的或異常的狀態。術語“與GPR6相關的病症”包括其中GPR6的調節劑提供治療益處之病症、障礙、和疾病，諸如帕金森氏病、左旋多巴誘發性運動障

礙、和杭丁頓氏症、藥物成癮、進食障礙、認知障礙、精神分裂症、雙相性精神障礙、以及抑鬱症。

術語“治療 (treat)”，“治療 (treatment)”，和“治療 (treating)”包括改善在此所描述的病症。術語“治療 (treat)”，“治療 (treatment)”，和“治療 (treating)”包括在此所述的所有提供減緩、中斷、阻止、控制或停止病症的狀態或進展之**過程**，但未必指示所有症狀的全部消除或病症的治癒。術語“治療 (treat)”，“治療 (treatment)”，和“治療 (treating)”旨在包括此類障礙的治療性治療。術語“治療 (treat)”，“治療 (treatment)”，和“治療 (treating)”旨在包括此類障礙的預防性治療。

如在此使用的術語“患者”和“受試者”包括人類和非人動物，例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、兔、乳牛、馬、羊、綿羊、以及豬。該術語還包括鳥、魚、爬行類、兩栖類、以及類似物。應當理解的是一更具體的患者係人。而且，更具體的患者和受試者係非人類哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、和狗。

如在此所使用，術語“有效量”指的是本發明的化合物之數量，其以單一劑量或多個劑量給予後治療遭受所提及的病症的患者。一種治療有效量可以由作為熟習該項技術者的主治診斷醫生藉由使用已知方法和藉由在類似情況下獲得的結果很容易得到確定。在決定該有效量（劑量）中，多種因素被主治診斷醫生所考慮，包括但不限於患者的種類、其大小、年齡、和一般健康狀況；所涉及之具體病症、障礙、或疾病；病症、障礙、或疾病的或牽連或嚴重的程度，個體患者的響應；給予之具體化合物；給藥方式；所給予的製劑之生體可用率特徵；所選擇之劑量方案；伴隨藥物的使用；以及其他相關情況。本發明之有效量（治療劑量）係預計從1

mg至200 mg之範圍。具體的量由專業人員決定。雖然該等劑量係基於具有約60 kg至約70 kg質量的平均人類受試者，但是醫師將能夠決定用於其他患者的適當劑量。

帕金森病（PD）的病理特點係在黑質內部的神經元細胞損失。黑質紋狀體途徑的退行性變引起紋狀體的多巴胺濃度降低，其導致運動和非運動臨床表現。許多帕金森氏病患者用左旋多巴（多巴胺之藥物先質）進行治療。左旋多巴有常見的嚴重副作用，包括誘導性運動障礙（LID）、衝動控制障礙（ICD）、精神病症狀和睡眠障礙。LID係進行性的（90%的PD患者在10年之內發展LID）。不可逆的改適發生在LID的齧齒動物模型的MSN中的D1受體信號傳導中，包括減少的脫敏而導致在直接通路中的超敏反應。D1（不是D2）受體的基因失活消除了小鼠中之LID。然而，D1受體信號傳導之阻斷不影響L-DOPA的抗帕金森病療效。

在一個具體實施方式中，本發明提供了治療帕金森氏病之方法，該方法包括：向對其有需要的患者給予一有效量的本發明之化合物。換言之，本發明還提供了本發明化合物之用途，包括用於生產一以治療在帕金森氏病的藥劑之用途。

本發明之化合物可以與一種或多種其他藥理學上活性的化合物或療法（用於治療一種或多種其中指示GPR6的障礙、疾病或病症）組合，可以與一種或多種化合物或療法組合而同時地、順序地、或分開地給予用於治療帕金森氏病、左旋多巴誘導性運動障礙、和杭丁頓氏症、藥物成癮、飲食失調、認知障礙、精神分裂症、雙相性精神障礙、以及抑鬱症。此類組合可以提供顯著的治療優勢，包括更少的副作用、治療服務不周到的患者群體的提高能力、或協同活性。特別地，本發明的化合物可以與左旋多

巴一起給予用於治療帕金森氏病。本發明提供了一種治療帕金森氏病之方法，該方法包括：向對其有需要的患者給予一有效量的、與左旋多巴組合的本發明之化合物。本發明還提供了與左旋多巴組合的本發明化合物之用途，包括用於生產一治療帕金森氏病的藥劑之途。

作為GPR6調節劑的化合物的活性可以藉由多種方法（包括體外和體內方法）確定。

實例A.1

體外測定中GPR6的cAMP活性的抑制

這個基於細胞的測定測量化合物抑制表達於CHO-K1細胞中的GPR6受體的組成性cAMP活性之能力。CHO細胞穩定地表達GPR6受體，GPR6受體的表達藉由四環素可誘導元件控制。將細胞在包含F12K、10% FBS、1% Penn/Strep、200 ug/mL潮黴素的培養基中培養。在生長培養基中，用1 µg/ml多西環素（sigma D9891）誘導GPR6受體表達持續20 hrs。在添加多西環素之後，將細胞以250-500個細胞/孔的密度鋪板在半容積黑色透明底板（Costar）中並且在cAMP測定前置於培養箱（37°，5% C(O)₂）中20小時。

將培養基從細胞中去除並且將細胞用50 µL的林格氏緩衝液（MgCl₂ 0.047 mg/mL，NaH₂PO₄ 0.18 mg/mL，Na₂HPO₄ 0.1 mg/mL，KCl 0.34 mg/mL，NaHC(O)₃ 1.26 mg/mL，D-葡萄糖 1.8 mg/mL，NaCl 7 mg/mL；pH = 7.4）洗滌。將懸浮於DMSO中的化合物用林格氏緩衝液（包含0.5%不含脂肪酸的BSA）稀釋並且在37°和5% C(O)₂下在細胞上培養45 min。在培養之後，將細胞與來自鉑金埃爾默公司（Perkin Elmer）Lance HTRF UltracAMP測定試劑盒（TRF0264）的Eu-cAMP示蹤溶液在

室溫下培養10 min。然後，添加來自Lance HTRF試劑盒的ULight™-anti-cAMP溶液並且在用BMG PolarStar Omega進行HTRF檢測之前在室溫下在搖床上培養1小時。

IC₅₀曲線使用GraphPad Prism 5.03、使用四參數邏輯斯諦方程來產生。在本測定中，將所測量的實例化合物之IC₅₀值（μM）提供在下表中。

實例A.2

體外測定中GPR6的cAMP活性的抑制

這個基於細胞的測定測量化合物抑制表達於CHO-K1細胞中的GPR6受體的組成性cAMP活性之能力。CHO細胞穩定地表達GPR6受體，GPR6受體的表達藉由四環素可誘導元件控制。將細胞在包含F12K、10% FBS、1% Penn/Strep、200 ug/mL潮黴素的培養基中培養。在生長培養基中，用2 μg/ml多西環素（sigma D9891）誘導GPR6受體表達持續20 hrs。在添加多西環素之後，將細胞以450-750個細胞/孔的密度鋪板在96-孔半容積黑色組織培養板（Costar）中並且在cAMP測定前置於培養箱（37°，5% CO₂）中20小時。

將培養基從細胞中去除並且將細胞用50 μL/孔的林格氏緩衝液（Ringer's Buffer）（MgCl₂ 0.047 mg/mL，NaH₂PO₄ 0.18 mg/mL，Na₂HPO₄ 0.1 mg/mL，KCl 0.34 mg/mL，NaHCO₃ 1.26 mg/mL，D-葡萄糖1.8 mg/mL，NaCl 7 mg/mL；pH = 7.4）洗滌。將懸浮於DMSO中的化合物在林格氏緩衝液中（包含0.5%不含脂肪酸的BSA加300 μM IBMX）稀釋並且在37°和5% CO₂下在細胞上培養45 min。在培養之後，將細胞用來自鉑金埃爾默公司（Perkin Elmer）Lance HTRF Ultra cAMP測定試劑

盒（TRF0263）的Eu-cAMP示蹤溶液在室溫下培養10 min。然後，添加來自Lance HTRF試劑盒的ULight™-anti-cAMP溶液並且在用鉑金埃爾默公司（Perkin Elmer）Envision酶標儀進行HTRF檢測之前在室溫下在搖床上培養1小時。

IC₅₀曲線使用GraphPad Prism 5.03、使用四參數邏輯斯諦方程來產生。在本測定中，將所測量之實例化合物之IC₅₀值（μM）提供在以下表1中。

表1

實例	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	實例	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	實例	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

實例	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	實例	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀	實例	A.1 IC ₅₀	A.2 IC ₅₀
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	

實例B

氟哌啶醇誘導的僵住症-體內齧齒動物帕金森氏病模型

帕金森氏病的運動症狀包括運動不能、運動遲緩、強直、震顫和姿勢的異常並且與黑質多巴胺能的細胞損失和紋狀體的多巴胺水平衰退相關。向齧齒動物給予氟哌啶醇導致暫時的帕金森氏病樣狀態，其藉由給予 L-Dopa（迪蒂，S.（Duty, S.）；詹納，P.（Jenner, P.）《英國藥物學雜誌》（Br. J. Pharmacol.）（2011），164，1357–1391）和其他已經臨床驗證供治療帕金森氏病的藥物而逆轉。氟哌啶醇對抗在中型多棘神經元中的

多巴胺D2受體和（在較小程度上）D1受體，其分別包括運動回路的間接和直接途徑。紋狀體多巴胺傳送的生成物阻斷導致在基底核回路內部異常的下游啟動，其表現為肌肉強直和僵住的症狀。僵住症已被主張來反應帕金森氏病臨床特徵，由此患者經歷無法啟動動作。

使用體重175-200 g之雄性斯普拉-道來（Sprague-Dawley）大鼠（查理斯河，卡爾科，義大利（Charles River, Calco, Italy））。可替代地，使用體重25-35 g的雄性C57Bl6小鼠。在用垂直網格測試（vertical grid test）對動物進行測試前90 min，藉由皮下給予多巴胺受體拮抗劑氟哌啶醇（0.3 mg/kg，sc）誘導僵住狀態。為了這個測試，將大鼠或小鼠放置在25 cm x 43 cm有機玻璃籠子（以與牆台約70度角放置）的金屬絲網上。將受試者放置在網格上，伴隨使所有的四條腿外展和伸展（“蛙式”）。使用此類不自然的姿勢對這個用於僵住症的測試的特異性是必要的。測量自該等爪的放置直到一隻爪首先完全移除之時間間隔（下降潛伏期（descent latency）），對於大鼠最高120 sec。對於小鼠，將小鼠的前爪放置在水平金屬棒上（在有機玻璃平臺上面提高2”）並且記錄時間持續多達30秒/試驗。當動物的前爪返回到平臺時或在30秒之後結束測試。將該測試重複三次並且將三次試驗的平均值報導為僵住症的強度指數。

在給予受試者0.3 mg/kg i.p.劑量的氟哌啶醇與GPR6調節劑測試化合物之後30 min、120 min、和/或240 min測量僵住症。藉由在實驗結束（或者在120或者240 min時間點）時所收集的組織樣品來確定測試化合物血漿和大腦之水平。將本發明化合物之代表性數量以從0.1到100 mg/kg（i.p、sc或po）之劑量範圍連同氟哌啶醇進行給予。將A2a拮抗劑KW6002（伊曲茶鹼）以0.6 mg/kg（i.p.）給藥，作為陽性對照。

在本測定中，將測量之實例化合物的%逆轉提供在以下表2中。

表2

實例	物種	劑量 (mpk)	途徑	%逆轉	
				30 min	120 min
47	大鼠	30	i.p.	75.7*	82.1*
		10	i.p.	83.4*	76.5*
		1	i.p.	39.1	57.9*
		0.1	i.p.	-5.7	27.3

*-與運載體對照差異顯著，單向方差分析（ANOVA）與邦弗朗尼多重檢驗校正（Bonferroni’s multiple test correction）。

實例C

6-羟多巴胺病損模型-體內齧齒動物帕金森氏病模型

使用自動活動跟蹤系統第一次對成體雌性大鼠（10）術前運動活性進行評估，該追蹤系統記錄跨測試活動場所地板的光束打破。在將動物置於活動場所之後的前3小時合計光束打破並且記錄為活性計數。為了選擇性地損害在紋狀體中的多巴胺能神經末梢，將20 µg的6-羟多巴胺直接兩邊地注射入紋狀體（即，腦的兩側）。在4周復原之後，將大鼠再次針對運動活性進行測試，並且觀察到活性計數顯著降低。將運載體和實例47的化合物（0.5%甲基纖維素）在交叉研究設計（5-10天清除階段）中以0.1、1.0、或10 mg/kg口服給藥，並且在給藥之後測量活性計數3小時。在研究期結束時，當每個動物已經接受每個治療一次時，分析數據。確定對於術前和術後的組以及對於經治療的和運載體對照之活性計數（平均數的標準誤差）並且提供在以下表3中：

表3

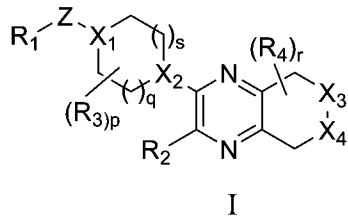
治療組	平均數	S.E.M
術前	12171	1601
運載體	7253	768
0.1 mg/kg	11422*	1071
1.0 mg/kg	15334*	2013
10 mg/kg	19368*	1410

*-與運載體對照差異顯著，單向方差分析（ANOVA）與邦弗朗尼多重檢驗校正（Bonferroni’s multiple test correction）。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物



或其藥學上可接受之鹽用於製備治療帕金森氏病之非運動症狀之醫藥品之用途，其中

R₁選自由以下各項組成之群組：C₃₋₈環烷基、C₃₋₆雜環基、C₆₋₁₀芳基、以及C₁₋₁₀雜芳基，其中該C₆₋₁₀芳基係未經取代或被1個至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、鹵素、羥基、胺基、三氟甲基、以及三氟甲氧基；

X₁係N並且X₂係CH；或

X₁係CH並且X₂係N；或

X₁係N並且X₂係N；

當X₁係N時，Z選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆鹵代伸烷基、-C(O)-、以及-S(O)₂-；

當X₁係CH時，Z選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆鹵代伸烷基、-O-、-C(O)-、-NH-、-S-、-S(O)-、以及-S(O)₂-；

q係0、1、或2；

s係0、1、或2；R₂係-OR₅或-NR₆R₇；

R₃每次被攜帶時是獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷

基、C₃₋₈環烷基、以及三氟甲基；

p係0、1、或2；

R₄每次被攜帶時是獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基、羥基、以及鹵素；

r係0或1；

R₅選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基和C₃₋₈環烷基；

R₆選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₆烷基；

R₇選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、以及C₃₋₆雜環基，其中C₁₋₆烷基係未經取代或被1至7個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上被C₁₋₄烷基取代或未經取代之C₃₋₆雜環基、C₁₋₁₀雜芳基、以及苯基；

X₃選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄並且X₄係NR₈；或

X₃係NR₈並且X₄選自由以下各項組成之群組：CH₂和CHR₄；

R₈選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₃₋₈環烷基、

-S(O)₂-R₉、-C(O)-R₁₀、-C(O)-N(R₁₁)(R₁₂)、以及-C(O)-OR₁₃；

R₉選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、以及苯基；

R₁₀選自由以下各項組成之群組：氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、以及C₃₋₆雜環基，其中C₁₋₆烷基係未經取代或被1至7個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群

組：C₁₋₄烷氧基、C₁₋₉醯胺、胺基、C₁₋₈烷胺基、C₁₋₅氧基羰基、氰基、C₃₋₈環烷基、鹵素、羥基、在任何環氮上被C₁₋₄烷基取代或未經取代之C₃₋₆雜環基、C₁₋₁₀雜芳基、以及苯基；

R₁₁選自由以下各項組成之群組：氫和C₁₋₆烷基；

R₁₂選自由以下各項組成之群組：氫、C₁₋₆烷基和C₃₋₈環烷基；或

R₁₁和R₁₂與它們所附接的氮一起形成4至7員之飽和環，該環可隨意地具有1個另外的環雜原子，該雜原子選自下組：N、O和S，並且該環可隨意地在任何環碳原子上被1至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組：氰基、鹵素、羥基、胺基、C₃₋₆雜環基、C₁₋₉醯胺、C₁₋₆烷基、以及C₁₋₄烷氧基，並且在任何另外的環氮上被一取代基取代，該取代基選自由以下各項組成之群組：氫、C₃₋₈環烷基、以及C₁₋₆烷基；及

R₁₃選自由以下各項組成之群組：C₁₋₆烷基和C₃₋₈環烷基；

其中任一C₁₋₁₀雜芳基選自由以下各項組成之群組：呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、吡啶基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、氮雜卓基（azepinyl）、二氮雜卓基、苯並氮雜卓基、苯並二氮雜卓基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、吲哚基、異吲哚基、苯並咪唑基、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並吡嗪基、苯並吡啶基、咪唑並吡啶基、吡啶並吡啶基、吡咯並吡啶基、噻吩並吡啶基、咪唑並吡啶基、噻啶基、異噻啶基及苯並噻唑基；且

其中任一C₃₋₆雜環基選自由以下各項組成之群組：氮雜環丁烷基、

吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、咪啉基、硫代咪啉基、氧雜環丁烷基、二氧戊環基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、四氫咪喃基、六氫嘧啉基、四氫嘧啉基及二氫咪唑基。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中 X_1 係CH並且 X_2 係N。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中 X_1 係N並且 X_2 係N。

【請求項4】

如請求項3之用途，其中 X_3 選自由以下各項組成之群組： CH_2 和 CHR_4 ，並且 X_4 係 NR_8 。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中 R_1 係 C_{6-10} 芳基，其中該 C_{6-10} 芳基係未經取代或被1個至5個取代基取代，該等取代基獨立地選自由以下各項組成之群組： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、胺基、三氟甲基、以及三氟甲氧基。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中Z係 C_{1-6} 伸烷基。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中Z係-O-。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中Z係-C(O)-。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中 R_2 係 $-NR_6R_7$ 。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該化合物係1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮或其藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中該化合物係1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮或其藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1之用途，其中該化合物係1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮或其藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中該化合物係1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮或其藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中該化合物選自由以下各項組成之群組：

環丙基(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)

哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮；3-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-3-側氧丙腈；4-((1-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈；1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；環丙基(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；2-(4-(4-氰基-2-氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；3-氟-4-((1-(3-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯甲腈；(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(咪啉基)甲酮；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)(四氫呋喃-2-基)甲酮；3-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-3-側氧丙腈；(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡

啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)(異噤唑-5-基)甲酮；4-((1-(6-乙醯基-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啖-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈；4-((1-(6-(環丙烷羰基)-2-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啖-4-基)氧基)-3-氟苯甲腈；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-*N*-異丙基-6-(異丙基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-3-(異丙基胺基)-6-(甲基-*L*-脯胺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩；(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)(吡咯啖-1-基)甲酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙烷-1-酮；3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啖-4-基)氧基)苯甲腈；3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-(2-甲氧基乙醯基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啖-4-基)氧基)苯甲腈；3-氟-4-((1-(2-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-基)哌啖-4-基)氧基)苯甲腈；3-(4-(4-氰基-2-氟苯氧基)哌啖-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啖-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啖

並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮；1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮；環丙基(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；環丙基(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；環丙基(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-異丙基胺基-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；1-(3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-3-

(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺； 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮； 2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺； 1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮； (*R*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮； 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮； 1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-5-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮； 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺； 2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺； 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺； 2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺； 3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺； 1-(3-((2,2-二氟乙基)胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮； *N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺； 3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡

啖並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲酸甲酯；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(2-氟乙基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；(*R*)-1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；*N*-環丙基-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；*N*-環丙基-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；(*S*)-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；(*R*)-*N*-環丙基-3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；1-(3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；3-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-

二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；(5-氯-2-氟苯基)(1-(2-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲酮；1-(3-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；3-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；1-(3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；(5-氯-2-氟苯基)(1-(3-(異丙基胺基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮；1-(2-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；2-(4-(5-氯-2-氟苯甲醯基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；1-(2-(三級丁基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；2-(三級丁基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；1-(2-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；1-(2-(環丁基胺基)-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]

吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；2-(環丁基胺基)-3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；3-(環丁基胺基)-2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*-二甲基-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-2-胺；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；(*S*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；*N*-(2,2-二氟乙基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-3-胺；1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；(*S*)-1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；(*R*)-1-(3-(2,2-二氟乙基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；1-(2-(環丙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5-甲基-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-基)乙酮；2-(環丙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,5-三甲基-7,8-二氫吡咩並[3,4-*b*]吡咩-6(5*H*)-甲醯胺；*N*-環丙基-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-5,6-

二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N,N*,7-三甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醯胺；*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6,7-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[4,3-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2,2-二氟乙酮；1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基乙酮；*N*-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；(2*S*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；(2*R*)-1-(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮；環丙基(2-(2,2-二氟乙基胺基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7-甲基-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)甲酮；6-(2,2-二氟乙基)-3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-胺；(5*S*)-1-(2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；(5*S*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醛；(5*R*)-2-(4-((2,4-二氟苯基)氟甲基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲醛；1-(3-(4-(3-氟苯基磺

鹽基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；1-(2-(異丙基胺基)-3-(4-(3-甲氧基苯基磺鹽基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；1-(3-(4-((2-氟苯基)磺鹽基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(3-(4-(4-氟苯基磺鹽基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；3-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲 醛；1-(3-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基磺鹽基)哌啶-1-基)-2-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[4,3-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；(*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-((1-甲氧基丙烷-2-基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；(*R*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-((1-甲氧基丙烷-2-基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(3-(環丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；(*S*)-1-(3-(二級丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；(*R*)-1-(3-(二級丁基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-甲酸甲酯；2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(2-氟乙基)-*N*-異丙基-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(3-(環丁

基胺基)-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-*N*-異丙基-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮；(1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-*d*3-乙烷-1-酮；(1*s*,3*s*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(異丙基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)-2-甲基丙烷-1-酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*r*,3*r*)-3-氟環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；4-((4-(6-乙醯基-3-(異丙基胺基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯甲腈；(1*r*,3*r*)-3-((6-乙醯基-2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-基)胺基)環丁基乙酸酯；1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(((1*r*,3*r*)-3-羥基環丁基)胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；(*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氫呋喃-3-基胺基)-7,8-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；

(*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(四氢呋喃-3-基胺基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮；1-(3-((3,3-二氟環丁基)胺基)-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙烷-1-酮；*N*-環丁基-2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-6-(甲基磺醯基)-5,6,7,8-四氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-3-胺；(*R*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氢呋喃-3-基胺基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；(*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氢呋喃-3-基胺基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮；以及(*S*)-1-(2-(4-(2,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-3-(四氢呋喃-3-基胺基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)丙烷-1-酮；或上述化合物的一藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

一種化合物或藥學上可接受之鹽，其係1-(2-(4-(2,4-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-3-(四氢呋喃-3-基胺基)-7,8-二氢吡啶並[3,4-*b*]吡啶-6(5*H*)-基)乙酮或其藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

一種醫藥組成物，包括如請求項15所定義之化合物或藥學上可接受之鹽以及一藥學上可接受之賦形劑。

【請求項17】

一種如請求項15所定義之化合物或藥學上可接受之鹽，其係作為藥劑。

【請求項18】

一種如請求項15所定義之化合物或藥學上可接受之鹽之用途，其係

用於製備治療選自與帕金森氏病相關之神經病學障礙、精神病學障礙及運動障礙之疾病之醫藥品。

【請求項19】

一種如請求項15所定義之化合物或藥學上可接受之鹽，其係用於製備治療選自下列之疾病之醫藥品：帕金森氏病、帕金森氏病之非運動症狀、左旋多巴誘發性運動障礙、杭丁頓氏症、藥物成癮、進食障礙、認知障礙、精神分裂症、雙相性精神障礙及抑鬱症。

【請求項20】

一種藥物，其包含如請求項15所定義之化合物或藥學上可接受之鹽。