



(21)申請案號：109102571

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl. :

C07D209/08 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/22 中國大陸 201910057555.2

(71)申請人：英商凱復製藥有限公司 (英國) CAMPHOR PHARMACEUTICALS LIMITED (GB)  
香港

(72)發明人：鄧 永奇 DENG, YONGQI (US) ； 孫健 SUN, JIAN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：  
WO 2018/195123A1

審查人員：官速貞

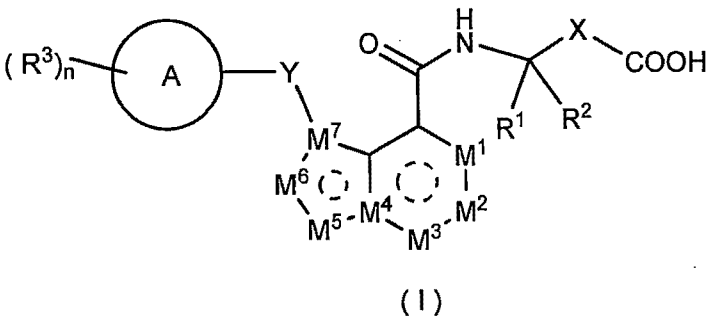
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：6 共 92 頁

(54)名稱

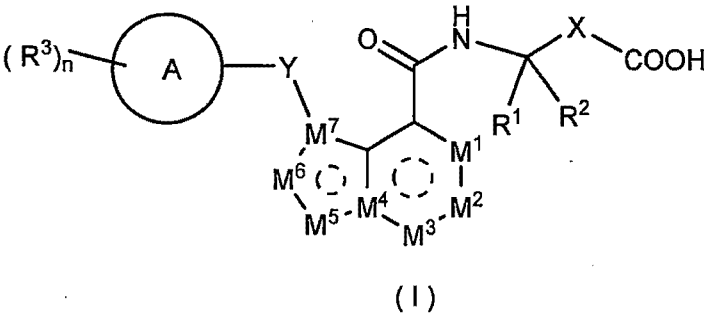
抑制 PGE2/EP4 信號傳導的化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

(57)摘要

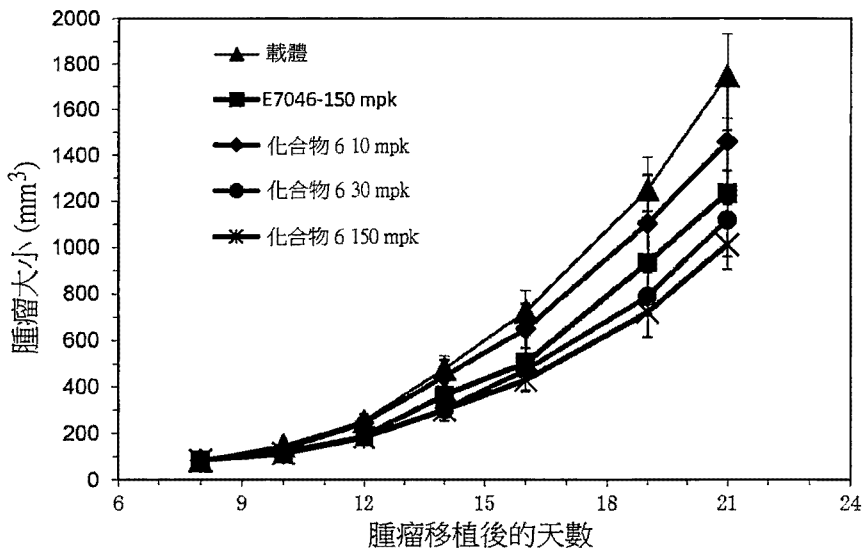
本發明涉及抑制 PGE2/EP4 信號傳導的化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 PGE2/EP4 信號傳導抑制劑的用途以及用於治療癌症、急性或慢性疼痛、偏頭痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、痛風、黏液囊炎、僵直性脊椎柱炎、原發性痛經、癌症或動脈硬化症的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates to compounds for inhibiting PGE2/EP4 signaling, preparation method thereof and use in medicine. Specifically, the present invention relates to a compound of formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same and use as a therapeutic agent, especially as a PGE2/EP4 signaling inhibitor, and for the treatment of cancer, acute or chronic pain, migraine, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gout, bursitis, ankylosing spondylitis, primary dysmenorrhea, cancer or arteriosclerosis. The definition of each substituent group in formula (I) is the same as the definition in the specification.

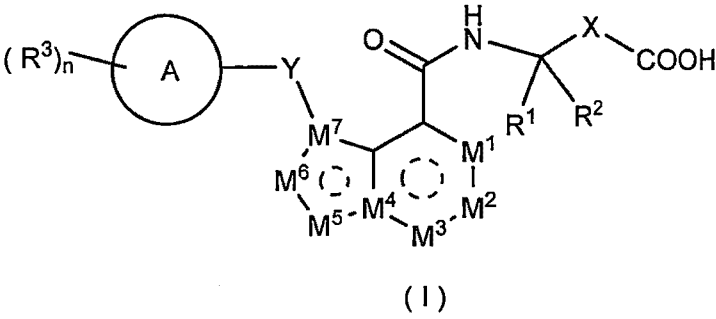


指定代表圖：



【第1圖】

特徵化學式：



I865480

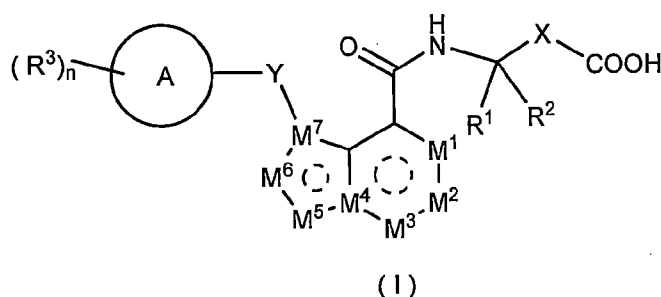
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 抑制PGE2/EP4信號傳導的化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR INHIBITING PGE2/EP4 SIGNALING, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE IN MEDICINE

## 【中文】

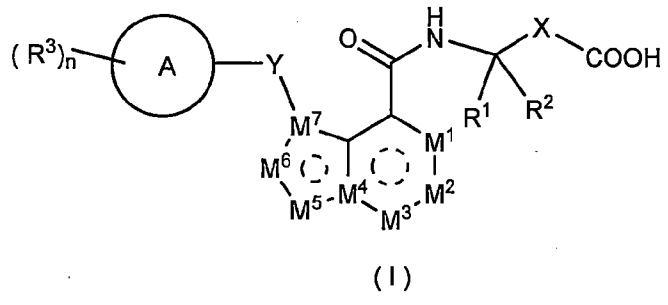
本發明涉及抑制 PGE2/EP4 信號傳導的化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 PGE2/EP4 信號傳導抑制劑的用途以及用於治療癌症、急性或慢性疼痛、偏頭痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、痛風、黏液囊炎、僵直性脊椎柱炎、原發性痛經、癌症或動脈硬化症的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



## 【英文】

The present invention relates to compounds for inhibiting PGE2/EP4 signaling, preparation method thereof and use in medicine. Specifically, the present invention

relates to a compound of formula (I), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the same and use as a therapeutic agent, especially as a PGE2/EP4 signaling inhibitor, and for the treatment of cancer, acute or chronic pain, migraine, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gout, bursitis, ankylosing spondylitis , primary dysmenorrhea, cancer or arteriosclerosis. The definition of each substituent group in formula (I) is the same as the definition in the specification.

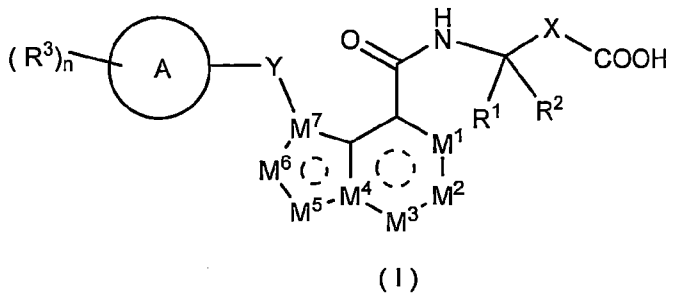


【指定代表圖】 第1圖

【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】 抑制PGE2/EP4信號傳導的化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR INHIBITING PGE2/EP4 SIGNALING, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE IN MEDICINE

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及屬於醫藥領域，涉及一種通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 PGE2/EP4 信號傳導抑制劑在治療癌症和慢性炎症性疾病中的用途。

### 【先前技術】

【0002】 前列腺素 E2(PGE2)是環加氧酶(COX)對花生四烯酸的作用產生的主要產物之一，並且眾所周知其參與許多生理和病理生理反應。PGE2 介導的細胞內信號傳導取決於其與靶細胞上的一種或多種特異性前列腺素 E 受體(EP1-4)的結合，這些受體與不同的 G 蛋白偶聯。EP4 在多種組織和細胞中表達，包括免疫、骨關節、心血管、胃腸和呼吸系統以及癌細胞。EP4 與  $G\alpha$  偶聯可激活腺苷酸環化酶(AC)並催化第二信使 cAMP 的形成。cAMP 的主要作用是結合並激活蛋白激酶 A(PKA)，其反過來磷酸化細胞中的靶蛋白。此外，EP4 還刺激非經典途徑磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB，也稱為 Akt)從而促進細胞存活，並激活細胞外調節激酶(ERK)從而促進遷移和增殖。

【0003】越來越多的臨床前數據支持前列腺素 E 受體 4(EP4)拮抗劑在幾種適應症中的潛在治療價值。大多數科學證據表明，選擇性 EP4 拮抗劑可能是一種有效的炎症性疼痛緩解藥物，其腸道耐受性優於 NSAIDs 和 COX-2 抑制劑，這是目前的標準藥物。重要的是，EP4 拮抗劑可以達成更安全的心血管安全性，因為它們不直接干擾前列腺素 E(PGE2)和其他前列腺素(例如前列環素和血栓素)的生物合成。EP4 受體拮抗劑也可以在治療偏頭痛中具有治療應用，因為 EP4 受體參與 PGE2 介導的腦血管擴張是偏頭痛的重要因素。

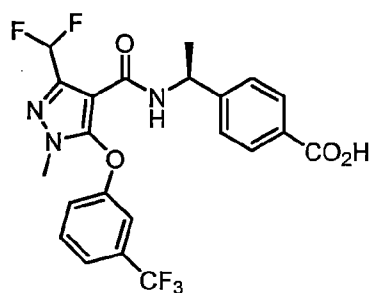
【0004】COX2 在各種腫瘤類型中的過表達導致 PGE2 水平增加，表明在癌症治療期間用選擇性 EP4 拮抗劑阻斷 PGE2 信號傳導可能對腫瘤學環境中的患者有益。據報道，EP4 受體在許多神經退行性疾病中發揮重要作用，例如多發性硬化和阿爾茨海默病，其中涉及 PGE2。

【0005】研究表明，PGE2/EP4 信號通路與結直腸癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌等的發生有關。這種級聯信號的激活，腫瘤 PGE2 水平升高或 EP4 過表達能夠藉由失活宿主抗腫瘤免疫細胞，增強癌細胞增殖、遷移和轉移，促進腫瘤相關的血管生成等方式，從而促進腫瘤進展。相比之下，EP4 剔除小鼠在 APCmin 突變的背景下與野生型小鼠相比延遲了腫瘤發生，表明其腫瘤促進活性。

【0006】選擇性 EP4 受體拮抗劑在體外能夠抑制 PGE2 誘導的癌細胞增殖，並且在各種臨床前腫瘤模型中能夠減緩腫瘤進展和轉移。選擇性 EP4 受體拮抗劑還阻斷骨髓來源的抑制細胞的誘導，恢復自然殺傷細胞活性，並增強骨髓細胞和 Th1 細胞的促炎細胞因子(TNF- $\alpha$ )和 IL-12 產生。這些術據表明抑制 PGE2 / EP4 信號傳導可能在癌症和其他慢性炎症性疾病中具有治療價值。因此，生成

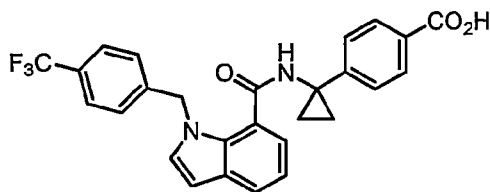
能够阻斷 PGE2 / EP4 信號傳導途徑的新化合物來填補未滿足的醫學需求是非常重要的。

【0007】 E7046(即(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-吡唑-4-甲醯胺基)乙基)苯甲酸)是由衛材公司開發的一種E型前列腺受體4拮抗劑，藉由作用於 EP4 受體改變腫瘤微環境從而促進機體免疫作用。E7046 在臨床前體外和體內試驗中已經驗證了強的抗癌活性和免疫獲益，聯合(如放療、免疫檢查點抑制劑)用藥能夠顯著抑制多種腫瘤的生長，與放化療聯合的臨床 I b 正在進行中(WO2015179615A1 和 Diana I. Albu 等人，《Oncoimmunology》，2017，6 (8) :e1338239)。



E7046

【0008】 MF-766(即 4-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)苯甲酸)是由默克公司開發的 EP4 受體拮抗劑，用於治療急性和慢性疼痛、骨關節炎、類風濕性關節炎和癌症(WO2008104055A1)。



MF-766

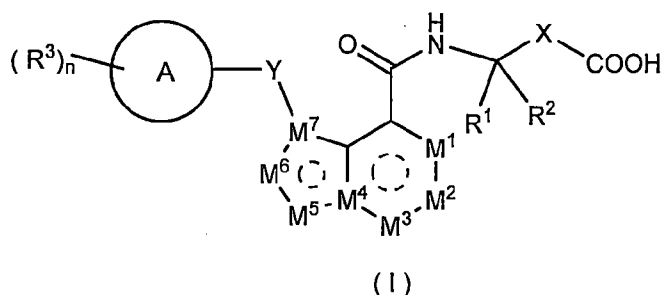
【0009】目前已有的 EP4 受體拮抗劑專利申請還包括，如 WO2017066633A1、WO2017041323A1、WO2018084230A1 等等。由於巨大的市場需求，所以仍有必要繼續研發高活性和高選擇性的 EP4 受體拮抗劑。

# 【發明內容】

【0010】本發明的目的在於提供一類高活性和高選擇性的抑制 PGE2/EP4 信號傳導的化合物，發明人為了達到該目的反復進行了認真研究，令人驚奇地發現一種新穎的含有

或

【0011】本發明涉及下面通式(I)的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，

其中：

M<sup>1</sup>、M<sup>2</sup>、M<sup>3</sup>、M<sup>5</sup>、M<sup>6</sup>和 M<sup>7</sup> 各自獨立地為 N 原子或 C-R<sup>4</sup>；

M<sup>4</sup> 選自 N 原子和 C 原子；

環 A 選自 C<sub>6-10</sub> 芳基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、5-10 員雜芳基和 3-6 員雜環基；

X 為

Y 選自一個鍵、C<sub>1-4</sub>伸烷基、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、-O-、-OC<sub>1-4</sub>伸烷基-、-NR<sup>9</sup>C<sub>1-4</sub>伸烷基-和-NR<sup>9</sup>-，該 C<sub>1-4</sub>伸烷基視需要被選自 H 原子、D 原子、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羥基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、-C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-COR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基，該 C<sub>1-4</sub>烷基和 C<sub>1-4</sub>烷氧基各自獨立地視需要被選自 H 原子、D 原子、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羥基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、-C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-COR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；或者 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>與其相連接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub>環烷基或 3-6 員雜環基，其中該 C<sub>3-6</sub>環烷基和 3-6 員雜環基各自獨立地視需要被選自 D 原子、素、羥基、氰基、胺基、硝基、-C(O)OR<sup>4</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-COR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷基、鹵 C<sub>1-4</sub>烷氧基、羥基 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R<sup>3</sup>相同或不同，且各自獨立地選自氫 H 原子、D 原子、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-10 員雜芳基、-C(O)R<sup>4</sup>、-C(O)OR<sup>4</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>和-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，其中該 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、

C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基各自獨立地視需要被選自 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基和硝基中的一個或多個取代基所取代；

R<sup>4</sup> 選自 H 原子、D 原子、鹵素、羥基、胺基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，其中該 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基各自獨立地視需要被選自 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基和硝基中的一個或多個取代基所取代；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自獨立地選自 H 原子、D 原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，其中該 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基各自獨立地視需要被選自 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基和硝基中的一個或多個取代基所取代；或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 與其相連接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 環烷基或 3-6 員雜環基，其中該 C<sub>3-6</sub> 環烷基或 3-6 員雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

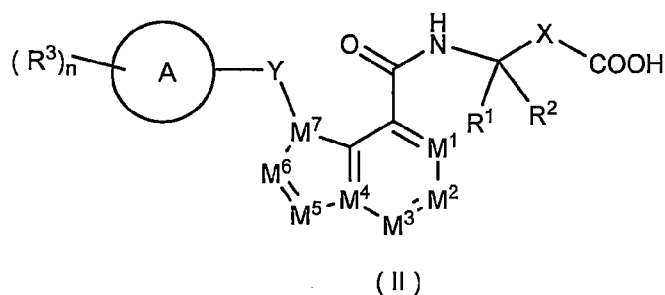
R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 各自獨立地選自 H 原子、D 原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，其中該 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基各自獨立地視需要被選自 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、羥基、氰基、胺基和硝基中的一個或多個取代基所取代；

$R^9$  選自 H 原子、D 原子和  $C_{1-4}$  烷基，其中該  $C_{1-4}$  烷基視需要視需要被選自  
 經基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵  $C_{1-4}$  烷基、鹵  $C_{1-4}$  烷氧基、鹵素、經基、氰基、  
 胺基和硝基中的一個或多個取代基所取代；

$m$  為 0、1 或 2；以及

$n$  為 0、1、2、3 或 4。

【0012】 在一個較佳實施例方案中，通式(I)所示的化合物為通式(II)所示的  
 化合物：

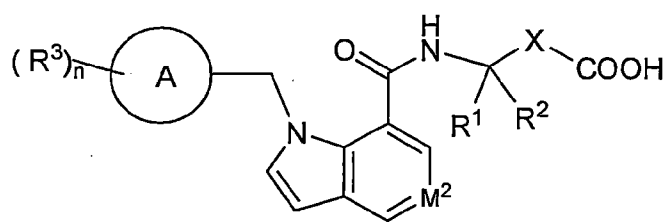


$M^1$ 、 $M^3$ 、 $M^5$  和  $M^6$  各自獨立地為 CH 或 C-鹵素， $M^2$  為 C- $R^4$  或 N 原子， $M^7$   
 為 N 原子， $M^4$  為 C 原子，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X、Y 和  $n$  如通式(I)所定義。

【0013】 在另一個較佳實施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，Y 為  $C_{1-4}$   
 伸烷基，較佳伸甲基。

【0014】 在另一個較佳實施例方案中，在通式(I)所示的化合物中， $R^1$  和  $R^2$   
 相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子和  $C_{1-4}$  烷基；或者  $R^1$  和  $R^2$  與其  
 相連接的原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基，較佳環丙基。

【0015】 在另一個較佳實施例方案中，通式(I)所示的化合物為通式(III)所  
 示的化合物：



(III)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

$R^1$  和  $R^2$  相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子和  $C_{1-4}$  烷基；或者  $R^1$  和  $R^2$  與其相連接的原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基，較佳環丙基；

$M^2$  為 N 原子或  $C-R^4$ ；

$R^4$  選自 H 原子、D 原子和鹵素；

X、環 A、 $R^3$  和 n 如通式(I)中所定義。

【0016】 在另一個較佳實施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，環 A 選自苯基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、嗎啉基、吡唑、環丙基、異噁唑、苯並噁唑和苯並噻唑。

【0017】 在另一個較佳實施例方案中，在通式(I)所示的化合物中， $R^3$  相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、氟  $C_{1-4}$  烷基、苯基、羥基  $C_{1-4}$  烷基取代的苯基、嗎啉基、吡啶基、吡唑基、 $C_{1-4}$  烷基取代的吡唑基、羥基  $C_{1-4}$  烷基取代的吡唑基、環丙基、異噁唑基和哌啶基。

【0018】 本發明的典型化合物包括但不限於：

| 化合物編號 | 結構式 | 化學名稱                                                           |
|-------|-----|----------------------------------------------------------------|
| 1     |     | 3-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸         |
| 2     |     | 3-(1-(1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸     |
| 3     |     | 3-(1-(1-(喹啉-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸           |
| 4     |     | 3-(1-(1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸              |
| 5     |     | 3-(1-(1-((6-苯基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸     |
| 6     |     | 3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸         |
| 7     |     | 3-(1-(5-氯-1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 |

|    |  |                                                                          |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------|
| 8  |  | 3-(1-(5-氯-1-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸       |
| 9  |  | 4-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸                   |
| 10 |  | 3-(1-(1-((5-嗎啉代吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸              |
| 11 |  | 3-(1-(1-([2,3'-聯吡啶] -6'-基甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸           |
| 12 |  | 3-(1-(1-([3,3'-聯吡啶] -6-基甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸            |
| 13 |  | 3-(1-(1-([3,4'-聯吡啶] -6-基甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸            |
| 14 |  | 3-(1-(1-((5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酰胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 |

|      |  |                                                                                                   |
|------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15   |  | 3-(1-(1-((5-(1H-吡 啶-4-基)吡 啶-2-基)甲基)-1H-吲 哚-7-甲 醯胺基)環 丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸                          |
| 16   |  | 3-(1-(1-((5-(1-(3-羥 基 丙 基)-1H-吡 啶-4-基)吡 啶-2-基)甲基)-1H-吲 哚-7-甲 醯胺基)環 丙基)雙環[1.1.1]戊 烷-1-羧酸           |
| 17   |  | 3-(1-(1-((5-(3-羥 基 哌 啶-1-基)吡 啶-2-基)甲基)-1H-吲 哚-7-甲 醯胺基)環 丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸                       |
| 18   |  | 3-(1-(1-((5-環 丙 基 吡 啶-2-基)甲基)-1H-吲 哚-7-甲 醯胺基)環 丙基)雙環 [1.1.1]戊烷-1-羧酸                               |
| 19   |  | 3-(1-(1-((5-(2-(羥 基 甲 基)苯 基)吡 啶 -2-基)甲基)-1H-吲 哚-7-甲 醯胺基) 環 丙 基)雙 環 [1.1.1]戊 烷-1-羧 酸               |
| 20   |  | 3-(1-(1-(苯 並 呋 喃-2-基 甲 基)-1H-吲 哚-7-甲 醯 胺 基)乙 基)雙 環 [1.1.1]戊 烷-1-羧 酸                               |
| 20-5 |  | (S)-3-(1-(1-(苯 並 呋 喃-2-基 甲 基)- 1H-吲 哚-7-甲 醯 胺 基)乙 基)雙 環 [1.1.1]戊 烷-1-羧 酸(手 性 分 離 中 先 沖 提 出 的 成 分) |

|      |  |                                                                                 |
|------|--|---------------------------------------------------------------------------------|
| 20-6 |  | (R)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)乙基)雙環<br>[1.1.1]戊烷-1-羧酸(手性分離中後<br>沖提出的成分) |
| 21   |  | 3-(1-(1-((5-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)環丙基)雙環<br>[1.1.1]戊烷-1-羧酸                 |
| 22   |  | 3-(1-(1-((6-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)環丙基)雙環<br>[1.1.1]戊烷-1-羧酸                 |
| 23   |  | 3-(1-(1-(苯並[d]噁唑-2-基甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)環丙基)雙環<br>[1.1.1]戊烷-1-羧酸                   |
| 24   |  | 3-(1-(1-(苯並[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)環丙基)雙環<br>[1.1.1]戊烷-1-羧酸                   |
| 25   |  | 3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡<br>咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙<br>基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸        |
| 26   |  | 3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡<br>咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)乙基)<br>雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸         |

|      |  |                                                                                   |
|------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 26-1 |  | (S)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(手性分離中先沖提出的成分) |
| 26-2 |  | (R)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(手性分離中後沖提出的成分) |
| 27   |  | 3-(1-(1-(((5-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸            |
| 28   |  | 3-(1-(1-(((5-(三氟甲基)苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸       |
| 29   |  | 3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基-d)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸                |
| 30   |  | 3-(1-(1-(1-苯並呋喃-2-基甲基-d2)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸             |

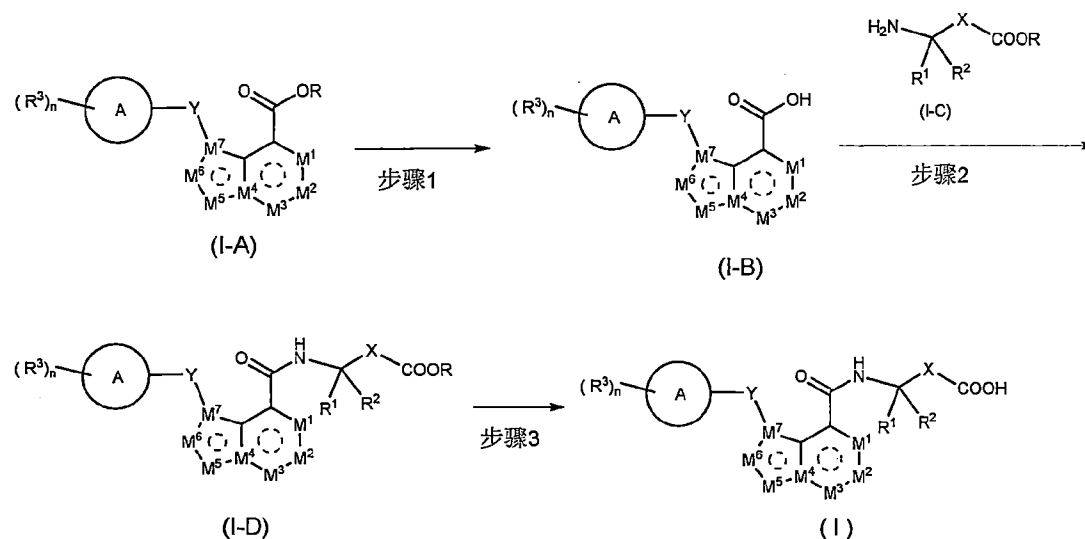
|    |                                                                                   |                                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |  | 3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)-2,2,3,3-d <sub>4</sub> )雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 |
| 32 |  | 3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸                      |

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽。

【0019】本發明的化合物可以藉由製備這類化合物已知的多種方法來製備，例如以下反應方案所示。除非在反應方案和隨後的討論中另有說明，否則  $M^1$  至  $M^7$ 、環 A、X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和 n 如通式(I)中所定義。

【0020】以下反應方案說明了通式(I)所示的化合物的製備方法。

【0021】反應方案 1：通式(I)所示的化合物的製備方法



其中：

$Z = \text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  或者  $\text{I}$ ；

R 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，較佳甲基。

### 【0022】 步驟 1

在這步反應中，通式(I-B)的化合物可以藉由通式(I-A)的化合物在鹼性條件下溶液中水解獲得。水解反應可以在常規條件下進行：在一個典型的條件下，反應在鹼性條件，如有氫氧化鈉、氫氧化鉀或者氫氧化鋰的存在下進行。所選的溶劑包括甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、2-甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、乙二醇、四氫呋喃和 1,2-二甲氧基乙烷。反應溫度可以是在 0-100°C，通常在 20°C 到 60°C，反應時間從 60 分鐘到 10 小時。

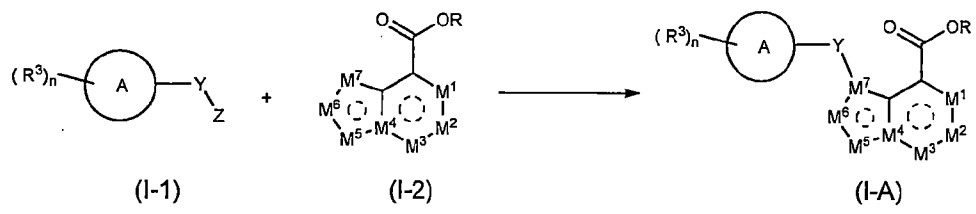
### 【0023】 步驟 2

通式(I-B)的化合物和通式(I-C)的化合物在縮合劑存在下在惰性溶劑中發生縮合反應得到通式(I-D)的化合物，較佳地，所述縮合劑選自 2-(7-氧化苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二亞胺、*O*-苯並三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸鹽、1-羥基苯並三唑、1-羥基-7-偶氮苯並三氮唑、*O*-苯並三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽、2-(7-偶氮苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽、苯並三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎢六氟磷酸鹽和六氟磷酸苯並三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，最佳 2-(7-氧化苯並三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)和 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDCI)。該惰性溶劑選自二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯烷酮、二甲亞砷、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或者這些溶劑的混合物。反應溫度可以是在 0-50°C，反應時間從 10 小時到 24 小時。

### 【0024】 步驟 3

在這步反應中，通式(I)的化合物可以藉由通式(I-D)的化合物在鹼性條件下溶液中水解獲得。反應條件相同於步驟 2。

【0025】 反應方案 2：中間體通式(I-A)的化合物的製備方法一



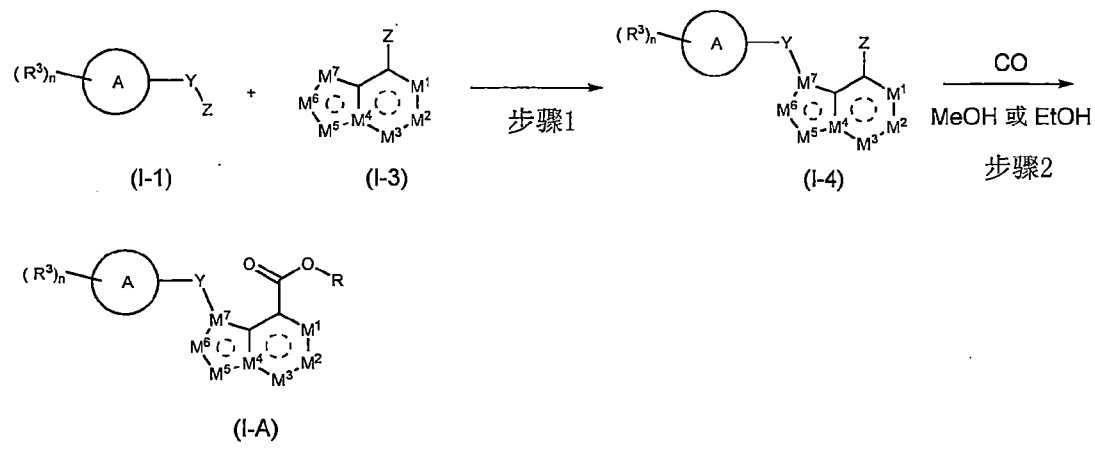
其中：

Z = Cl、Br 或者 I；

R 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，較佳甲基。

【0026】 在這步反應中，通式(I-1)的化合物同通式(I-2)的化合物在鹼的存在下在惰性溶劑中反應得到通式(I-A)的化合物。較佳地，所述鹼選自第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鋰、鈉氫、鉀氫、乙醇鈉、乙醇鉀；所述惰性溶劑選自二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亞砜、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或者這些溶劑的混合物。反應溫度可以是在 0-100℃，通常在 20℃ 到 60℃，反應時間從 60 分鐘到 10 小時。

【0027】 反應方案 3：中間體通式(I-A)的化合物的製備方法二



其中：

Z = Cl、Br 或者 I；

R 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，較佳甲基。

**【0028】 步驟 1**

在這步反應中，通式(I-1)的化合物同通式(I-3)的化合物在鹼的存在下在惰性溶劑中反應得到通式(I-4)的化合物。反應條件同於步驟 1A。

**【0029】 步驟 2**

在這步反應中，通式(I-4)的化合物在鈀催化劑、配體和有機鹼的存在下，在甲醇或乙醇中同一氧化碳反應得到通式(I-A)的化合物。較佳地，鈀催化劑選自醋酸鈀、乙醯丙酮鈀(II)、丙酸鈀(II)、四(三苯基膦)鈀、[1,2-雙(二環己基膦基)乙烷]氯化鈀(II)和雙(二環己基膦基)鈀(0)，配體選自三苯膦、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷、二第三丁基新戊基膦、雙(2-二苯基膦乙基)苯基膦、1,2-雙(二環己基膦基)乙烷、tBuBrettPhos 和((2,4,6-三異丙基)苯基)二環己基膦。反應溫度可以是 60 到 120°C，反應時間從 24 小時到 48 小時。

**【0030】** 本發明還涉及一種醫藥組成物，其包含治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

**【0031】** 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或包含其的醫藥組成物在製備抑制 PGE<sub>2</sub>/EP4 信號傳導的藥物中的用途。

**【0032】** 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或包含其的醫藥組成物在製備治療癌症的藥物中的用途，較佳地，該癌症選自由乳腺癌、宮頸癌、結腸直腸

癌、子宮內膜癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、髓母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮膚癌和尿道癌。

【0033】 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或包含其的醫藥組成物在製備治療急性或慢性疼痛、偏頭痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、痛風、黏液囊炎、強直性脊柱炎、原發性痛經、癌症或動脈硬化症的藥物中的用途。

【0034】 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物，其用作藥物。

【0035】 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於抑制 PGE2/EP4 信號傳導。

【0036】 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療癌症，較佳地，所述癌症選自由乳腺癌、宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、髓母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮膚癌和尿道癌。

【0037】 本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療急性或慢性疼痛、偏頭痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、痛風、黏液囊炎、僵直性脊柱炎、原發性痛經、癌症或動脈硬化症。

【0038】 一種抑制 PGE2/EP4 信號傳導的方法，包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、

非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0039】一種治療癌症的方法，包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物，較佳地，該癌症選自由乳腺癌、宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、髓母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮膚癌和尿道癌。

【0040】一種治療急性或慢性疼痛、偏頭痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、痛風、黏液囊炎、僵直性脊柱炎、原發性痛經、癌症或動脈硬化症的方法，包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其藥學上可接受的鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0041】根據本發明的化合物和抗體可以被口服施用、舌下施用、腹膜內、腸胃外施用、皮下施用、肌內施用、靜脈內施用、經皮施用、局部施用或直腸施用。

【0042】在本發明的藥用化合物中，對於口服施用、舌下施用、腸胃外施用、皮下施用、肌內施用、靜脈內施用、經皮施用、局部施用或直腸施用而言，活性成分可以與常規的藥用載體混合在一起，以施用單位的形式施用於動物或人類。適合的施用單位形式包含口服形式如片劑、凝膠膠囊劑、粉劑、顆粒劑和口服的溶液劑或混懸劑，舌下或口腔施用形式，腸胃外、皮下、肌內、靜脈內、鼻內或眼內施用形式和直腸施用形式。

【0043】當固體組合物被製備成片劑形式時，主要活性成分與藥用載體如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、阿拉伯膠等混合。片劑可以採用蔗糖或其他適合的材料包衣或者以如此的方式處理以至於其具有延長的或延遲的活性並且連續釋放預定量的活性成分。

【0044】藉由將活性成分與稀釋劑混合並藉由將獲得的混合物傾倒入軟質或硬質膠囊中來獲得凝膠膠囊製劑。

【0045】糖漿劑或酏劑形式的製劑可以包含活性成分連同甜味劑、防腐劑以及芳香劑和適當的著色劑。

【0046】可分散於水中的粉劑或顆粒劑可以包含活性成分，其與分散劑、潤濕劑或懸浮劑以及與矯味劑或甜味劑混合在一起。

【0047】栓劑用於直腸施用，其採用在直腸溫度下熔化的黏合劑，例如，可可脂或聚乙二醇來製備。

【0048】水性混懸劑、等滲的生理鹽水溶液劑或無菌的且可注射的溶液劑(其包含藥理學上可兼容的分散劑和/或潤濕劑)用於腸胃外、鼻內或眼內施用。

【0049】活性成分(可能與一種或多種添加劑載體一起)也可以被配製成微囊劑。

【0050】本發明的化合物能夠以介於 0.01 mg/天和 1000 mg/天之間的劑量來施用，以單一劑量/天的方式來提供或者以全天內若干劑量的方式來施用，例如，相同劑量每天兩次。所施用的日劑量有利地介於 0.1 mg 和 1000 mg 之間，甚至更有利地介於 2.5 mg 和 200 mg 之間。施用超出這些範圍的劑量可能是需要的，本領域技術人員自身將會意識到這一點。

【0051】 在本發明的一個特定實施方案中，醫藥組成物也可以被配製用於外部施用。它可以被引入到該施用類型的常用形式(即，特別是洗劑、泡沫劑、凝膠劑、分散劑、噴霧劑)中，該常用形式具有賦形劑，該賦形劑特別地能夠穿透皮膚，以便於改善活性成分的性質和可接近性。除了根據本發明的組合物之外，這些組成物通常進一步包含生理上可接受的介質，該介質通常包含水或溶劑，例如，醇、醚或乙二醇。該組成物還可以包含表面活性劑、防腐劑、穩定劑、乳化劑、增稠劑、產生互補效果或可能的協同效果的其他活性成分、微量元素、精油、香料、著色劑、膠原蛋白、化學或礦物過濾劑。

【0052】 定義

除非有相反陳述，否則下列用在說明書和權利要求書中的術語具有下述含義。

【0053】 在本發明的含義內，“立體異構體”是指幾何異構體(或構型異構體)或旋光異構體。

【0054】 “幾何異構體”由雙鍵上不同位置的取代基所導致，然後其可以具有 Z 或 E 構型，也被稱作順式或反式。

【0055】 “光學異構體”特別地由碳原子上不同空間位置的取代基所導致，所述碳原子包含四個不同的取代基。這個碳原子則構成手性中心或不對稱中心。光學異構體包括非對映異構體和對映異構體。彼此為不可重疊的鏡像的光學異構體被稱作“對映異構體”。彼此不為可重疊的鏡像的光學異構體被稱作“非對映異構體”。

【0056】 含有等量的、相反手性的兩種單獨的對映異構體形式的混合物被稱作“外消旋混合物”。

【0057】 在本發明的含義內，“互變異構體”是指藉由質子轉移重排 (prototropie)，即藉由氫原子的遷移和雙鍵的位置的改變而獲得的化合物的結構異構體。化合物的不同互變異構體通常是可互相轉化的，並且按比例平衡地存在於溶液中，該比例可以根據所使用的溶劑、溫度或 pH 而變化。

【0058】 在本發明中，“藥學上可接受的”被理解為是指其用於製備醫藥組成物，該組成物一般是安全的，無毒的，在生物學或其他方面滿足需要並且該組成物可以被接受用於獸類和人類藥物用途。

【0059】 在本發明中，化合物的“藥學上可接受的鹽”被理解為指代下列鹽，其是藥學上可接受的(如本文所定義的)鹽並且其具備預期的母體化合物的藥理活性。這種鹽包括：

(1)與無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成鹽，或與有機酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷胺酸、乙醇酸、羥苯酸、2-羥基乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏康酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、二苯甲醯基-L-酒石酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等形成的酸加成鹽；和

(2)當母體化合物中存在的酸質子被金屬離子，例如，鹼金屬離子(例如， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{Li}^+$ )，鹼土金屬離子(如  $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Mg}^{2+}$ )或鋁離子代替；或者與有機鹼或無機鹼配位時形成的鹽。可接受的有機鹼包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、胺丁三醇等。可接受的無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉和氫氧化鈉。

【0060】 在本發明中，術語“鹵素”是指氟、溴、氯或碘原子。

【0061】術語“C<sub>1-4</sub> 烷基”是指包含 1 至 4 個碳原子的飽和的直鏈或支鏈的烴鏈。代表性的例子包括，但不限於，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基基團。

【0062】術語“C<sub>1-4</sub> 伸烷基”指包含 1 至 4 個碳原子的二價烴鏈。代表性的例子包括，但不限於，CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等。

【0063】術語“C<sub>1-4</sub> 烷氧基”是指-O-(C<sub>1-4</sub> 烷基)，其中 C<sub>1-4</sub> 烷基的定義如上所述。非限制性實施例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

【0064】術語“鹵 C<sub>1-4</sub> 烷基”是指 C<sub>1-4</sub> 烷基被一個或多個鹵素取代，其中 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵素的定義如上所述。

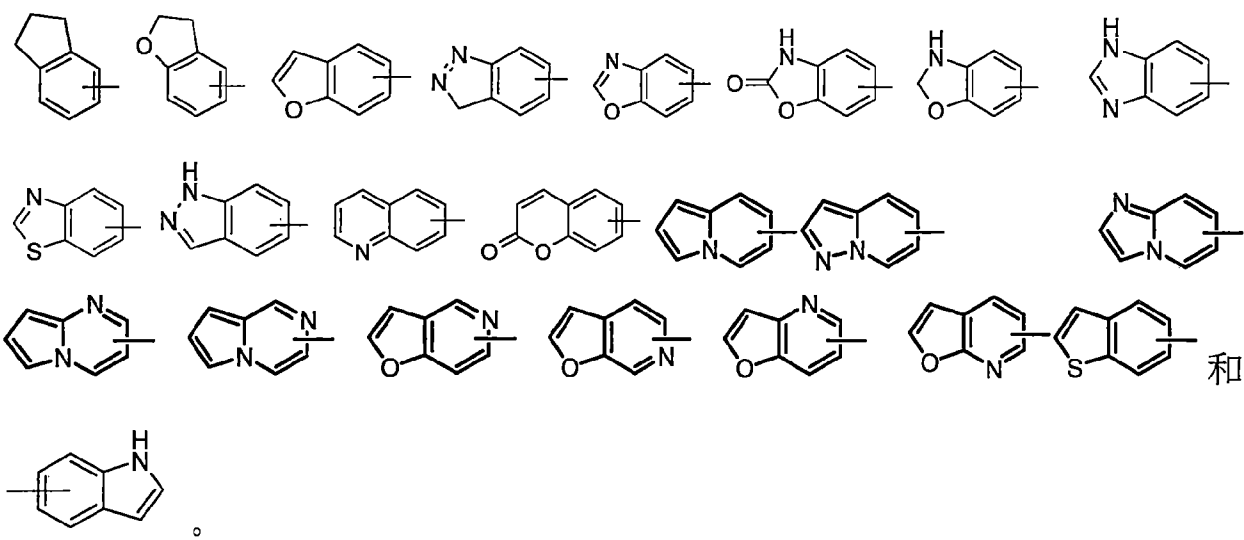
【0065】術語“鹵 C<sub>1-4</sub> 烷氧基”是指 C<sub>1-4</sub> 烷氧基被一個或多個鹵素取代，其中 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素的定義如上所述。

【0066】術語“羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基”指被羥基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中烷基如上所定義。

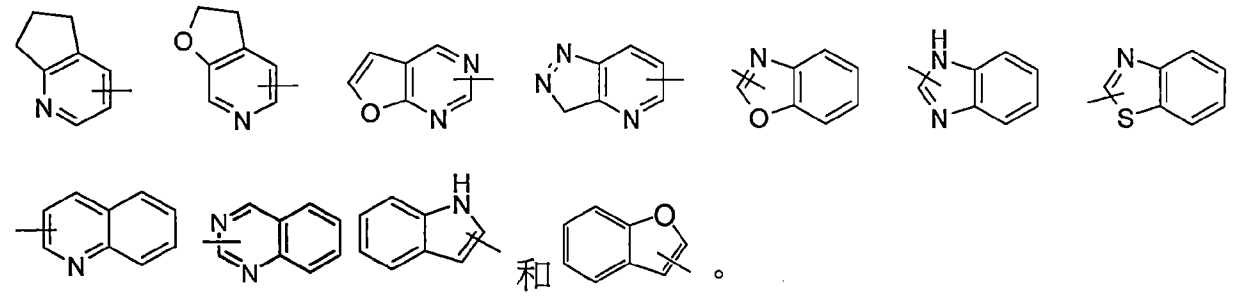
【0067】術語“C<sub>3-6</sub> 環烷基”指包含 3 至 6 個碳原子的飽和或部分不飽和單環烴系統，代表性的例子包括，但不限於，環己基、環戊基、環丁基、環丙基、環己烯基等。

【0068】術語“3-6 員雜環基”指包含 3 至 6 個環原子，其中 1-3 個環原子為選自氮、氧或 S(O)<sub>m</sub>(其中 m 是 0、1 或 2)的雜原子的飽和或部分不飽和單環烴系統，代表性的例子包括，但不限於，吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基等。

【0069】術語“C<sub>6-10</sub>芳基”指具有共軛的 $\pi$ 電子體系的6至10員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0070】術語“5-10員雜芳基”指包含1至4個雜原子、5至10個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮，較佳含有1至2個雜原子的5員或6員雜芳基，例如喹啉基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0071】術語“羥基”是指-OH基團。

【0072】術語“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

【0073】術語“胺基”是指-NH<sub>2</sub>。

【0074】術語“氰基”是指-CN。

【0075】術語“一個鍵”指用“—”表示的一個共價鍵。

【0076】“視需要視需要”或“視需要視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0077】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或經基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0078】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0079】如本文所用的術語“抗體”包括所有類型的免疫球蛋白，包括 IgG，IgM，IgA，IgD 和 IgE，或其片段，其可適用於本文所用的醫學。抗體可以是單株抗體或多株抗體，並且可以是任何來源的物種，包括例如小鼠、大鼠、兔、馬或人。保留對蛋白質或表位特異性發現的抗體片段，例如 CTLA4、PDL1 或 PD1，與本發明中使用的抗體結合，也包括在術語“抗體”的範圍內。這些片段可以藉由

已知的技術產生。抗體可以是嵌合的或人源化的，特別是當它們用於治療目的時。

【0080】“CTLA4 抗體”或“抗-CTLA4”是指針對細胞毒性 T-淋巴細胞抗原 4(CTLA4)的抗體或抗體。實示例抗體包括但不限於 CTLA4 拮抗劑的抗體或 CTLA4 抗體，如易普利姆瑪單抗(Ipilimumab，百時美施貴寶公司)和曲美利木單抗(Tremelimumab)(輝瑞公司)。

【0081】“PDL1 抗體”或“抗 PDL1”是指針對程序性死亡配體 1(PDL1)的抗體，實例抗體包括但不限於阿特珠單抗(Atezolizumab)(羅氏公司)、德瓦魯單抗(Durvlumab，阿斯利康公司)、BMS-936559、CK-301(Check Point Therapeutics 公司)、KN035(康寧傑瑞公司)、BGB-A333(百濟神州公司)、CS1001(基石公司)、HLX20(複宏漢霖公司)、KL-A167(科倫博泰公司)、F520(新時代公司)、GR1405(智翔金泰公司)、MSB2311(邁博斯公司)。

【0082】“PD1 抗體”或“抗-PD1”是指針對程序性死亡蛋白 1(PD1)的抗體。實例抗體包括但不限於納武單抗(nivolumab，百時美施貴寶公司)、拉姆單抗(labrolizumab)(默克公司)、派姆單抗(pembrolizumab，默沙東公司)、阿維魯單抗(Avelumab)(默克/輝瑞公司)、匹地利單抗(Pidilizumab)(Medivation 公司)、AMP-224、AMP-514(葛蘭素史克)、司帕塔單抗(Spartalizumab)(諾華公司)、塞米普利單抗(Cemiplimab)(商品名 Libtayo，賽諾菲/再生員公司)、特瑞普利單抗(君實公司)、信迪利單抗(信達)、卡瑞利株單抗(恒瑞公司)、替雷利株單抗(百濟神州公司)、GLS-010(譽衡藥業公司)、GB226(嘉和公司)、CS1003(基石公司)、BAT-1306(白奧泰公司)、HX008(翰中/翰思/康方公司)、AK105(康方公司)、LZM009(麗珠公司)、HLX10(複宏漢霖公司)。

**【圖式簡單說明】****【0083】**

第 1 圖顯示不同劑量的化合物 6 和 E7046 在 CT-26 結腸直腸癌模型中對腫瘤生長的影響。

第 2 圖顯示不同劑量的化合物 6 和 E7046 在 CT-26 結腸直腸癌模型中對小鼠體重的影響。

第 3 圖顯示不同劑量的化合物 6 和抗 PD-1 抗體在 CT-26 結腸直腸癌模型中分別單獨、聯合施用時對腫瘤生長的影響。

第 4 圖顯示不同劑量的化合物 6 和抗 PD-1 抗體在 CT-26 結腸直腸癌模型中單獨和聯合施用時對小鼠體重的影響。

第 5 圖顯示不同劑量的化合物 6 和抗 PD-1 抗體在 EMT-6 乳腺癌模型中單獨和聯合施用時對腫瘤生長的影響。

第 6 圖顯示不同劑量的化合物 6 和抗 PD-1 抗體在乳腺癌腫瘤模型中單獨和聯合施用時對小鼠體重的影響。

**【實施方式】**

**【0084】** 藉由閱讀下列實施例，本領域技術人員將會更好地理解本發明。這些實施例僅用於解釋本發明。

**【0085】** 本發明實施例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

【0086】化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。  
NMR 化學位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的單位給出。測定溶劑為氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )，氘代二甲伸礪( $\text{DMSO-d}_6$ )，氘代甲醇( $\text{CD}_3\text{OD}$ )或者氘代乙腈( $\text{CD}_3\text{CN}$ )。內標為四甲基硅烷(TMS)。使用下列縮寫：s為單峰，bs為寬單峰，d為二重峰，t為三重峰，q為四重峰，m為多重峰或大量峰，dd為雙二重峰等。

【0087】液質聯用儀：SHIMADZU LCMS-2020，色譜管柱：Kinetex® 5 $\mu\text{m}$  x 30x2.1mm S/N：H17-247175，管柱溫度：50.0°C，流動相：A：水(0.0375% TFA)，B：乙腈(0.01875% TFA)，電離模式：ESI，極性：正。

【0088】梯度沖提

| 時間(分鐘) | B(%) | 流速(mL/分鐘) |
|--------|------|-----------|
| 0.0    | 5    | 1.5       |
| 0.80   | 95   | 1.5       |
| 1.20   | 95   | 1.5       |
| 1.21   | 5    | 1.5       |
| 1.55   | 5    | 1.5       |

【0089】核磁共振儀：Bruker ARX-500 型高分辨質譜和 Bruker ARX-400 型高分辨質譜。

【0090】MTT 檢測儀器：Thermo Scientific Multiskan GO 全波長酶標儀。

【0091】薄層層析矽膠板使用青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

【0092】管柱層析一般使用烟台黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0093】 實施例中如無特殊說明，反應均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

【0094】 實施例中如無特殊說明，反應中的溶液是指水溶液。

【0095】 實施例中如無特殊說明，反應的溫度為室溫。

【0096】 實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)。

【0097】 常用縮寫

EP4: 前列腺素 E2 受體 4

PGE2: 前列腺素 E2

COX: 環加氧酶

cAMP: 環磷酸腺苷

PKA: 蛋白激酶 A

PI3K: 還刺激非經典途徑磷脂酰肌醇 3 激酶

ERK: 細胞外調節激酶

NSAIDs: 非甾體類抗炎藥

TNF- $\alpha$ : 腫瘤壞死因子  $\alpha$

IL-12: 白細胞介素 12

NMR: 核磁共振

MS: 質譜

DMSO: 二甲亞砜

DMF: 二甲基甲酰胺

TLC: 薄層色譜法

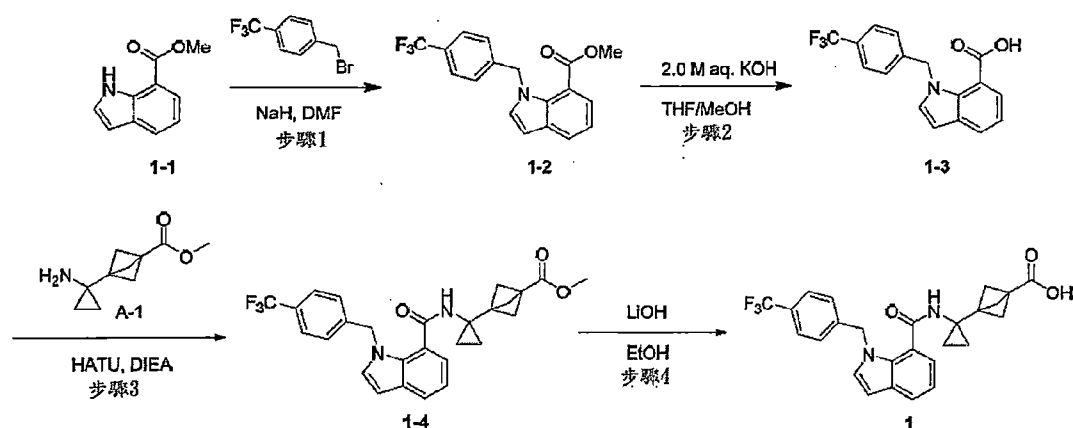
HATU: 1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶-3-氧化六氟磷酸鹽

|                           |                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| DIPEA:                    | 二異丙基乙胺                                     |
| LCMS:                     | 液相色譜 - 質譜                                  |
| HPLC:                     | 高效液相色譜                                     |
| Rt:                       | 保留時間                                       |
| DME:                      | 二甲氧基乙烷                                     |
| NBS:                      | N-溴琥珀醯亞胺                                   |
| AIBN:                     | 偶氮二異丁腈                                     |
| DCM:                      | 二氯甲烷                                       |
| Dppf:                     | 二苯基膦鐵氧體                                    |
| TEA:                      | 三乙胺                                        |
| CDI:                      | 羰基                                         |
| TFAA:                     | 三氟乙酸酐                                      |
| BPO:                      | 過氧化苯甲醯                                     |
| THF:                      | 四氫呋喃                                       |
| Xphos:                    | 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基                     |
| tBuBrettPhos :            | 2-(二第三丁基膦基)-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯 |
| FDD (First Dose Double) : | 第一個劑量加倍                                    |

### 【0098】 實施例 1

3-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸

1



**【0099】 步驟 1：1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-7-羧酸甲酯 1-2 的製備**

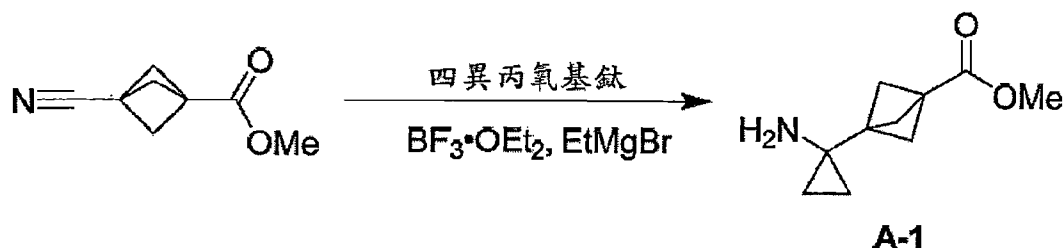
將1H-吲哚-7-甲酸甲酯**1-1**(5.00 g, 28.5 mmol)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(7.75 g, 32.4 mmol, 5 mL)溶於DMF(130 mL)中，在冰浴冷卻下緩慢加入NaH(1.26 g, 31.3 mmol, 60%純度)。將得到的混合物繼續攪拌3小時，然後除去冰浴，將得到的混合物在20℃下攪拌6小時。TLC(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)顯示原料( $R_f = 0.40$ )被消耗完並形成主要的新點( $R_f = 0.5$ )後，將反應混合物用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (100 mL)水溶液淬滅，然後用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，將得到的殘餘物藉由快速矽膠色譜法純化(ISCO®; 20 g SepaFlash® 矽膠管柱，0~3%的乙酸乙酯/石油醚梯度沖提液)，得到化合物**1-2**(6.50 g, 18.7 mmol, 65.5%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 334.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

**【0100】 步驟 2：1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-7-羧酸 1-3 的製備**

向化合物**1-2**(3.00 g, 9.00 mmol)的甲醇(45 mL)和四氫呋喃(45 mL)溶液中加入KOH水溶液(2M, 45 mL)，並將所得混合物在25℃下攪拌12小時。LCMS顯示起始材料消耗完並且檢測到具有所需產品分子量的峰( $R_t = 0.948 \text{ min}$ )後，將反應混合物在45℃下濃縮以除去大部分甲醇和四氫呋喃，用1N 鹽酸水溶液酸化至pH~6-7，然後用1N 鹽酸洗滌並用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用無水硫酸

鈉乾燥，過濾並濃縮，得到化合物**1-3**(2.20 g, 6.89 mmol, 76.5%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 320.1  $[M+1]^+$ 。

【0101】製備 3-(1-胺基環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **A-1** 的一般方法



在氮氣保護及-20℃的溫度下，向3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(22.5 g, 99.2 mmol)的甲苯(240 mL)溶液中加入四異丙氧基鋁(29.8 g, 99.7 mmol, 31 mL, 95%純度)。然後在氮氣保護及-20℃的溫度下，在30分鐘內逐滴加入EtMgBr(3 M, 60 mL)，保持溫度在-20~-10℃之間。攪拌30分鐘後，逐滴加入BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(27.6 g, 194 mmol, 24 mL)並在-20℃下攪拌30分鐘，然後在25℃下攪拌12小時。TLC(板1：石油醚/乙酸乙酯= 3/1)顯示原料(R<sub>f</sub> = 0.61)已經消耗完畢，TLC(板2：石油醚/乙酸乙酯= 1/1)顯示有一個主要產品(R<sub>f</sub> = 0.24)形成。在0℃下緩慢加入鹽酸水溶液(1N, 30 mL)將反應混合物淬滅，然後棄去分離的有機層。在0℃下用10 M氫氧化鈉水溶液將水相鹼化至pH ~ 12 並用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。將合併的有機層濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜(二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯= 20/1 至 1/1)純化，得到化合物**A-1**(3.9g, 21.7mmol, 21.9%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 182.3  $[M+1]^+$ 。

【0102】步驟 3：3-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **1-4** 的製備

向化合物**1-3**(0.65 g, 2.04 mmol), 化合物 **A-1**(378 mg, 2.09 mmol)和HATU(814 mg, 2.14 mmol)的DMF(5mL)溶液中加入DIPEA(742 mg, 5.74 mmol, 1.0 mL)。將所得混合物在氮氣下在20°C下攪拌8小時。LCMS顯示起始化合物**1-3**被消耗, 並且檢測到具有所需質量的一個主產品峰( $R_t = 0.947\text{min}$ )。將反應混合物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋, 並用鹽水(50 mL×2)洗滌。將有機層用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮, 得到殘餘物, 將其藉由管柱色譜(二氧化矽, 石油醚/乙酸乙酯= 100/1 到 3/1,  $R_f = 0.40$ )純化, 獲得化合物**1-4**(0.70 g, 粗品), 為白色固體。MS (ESI): 483.1  $[M+1]^+$ 。

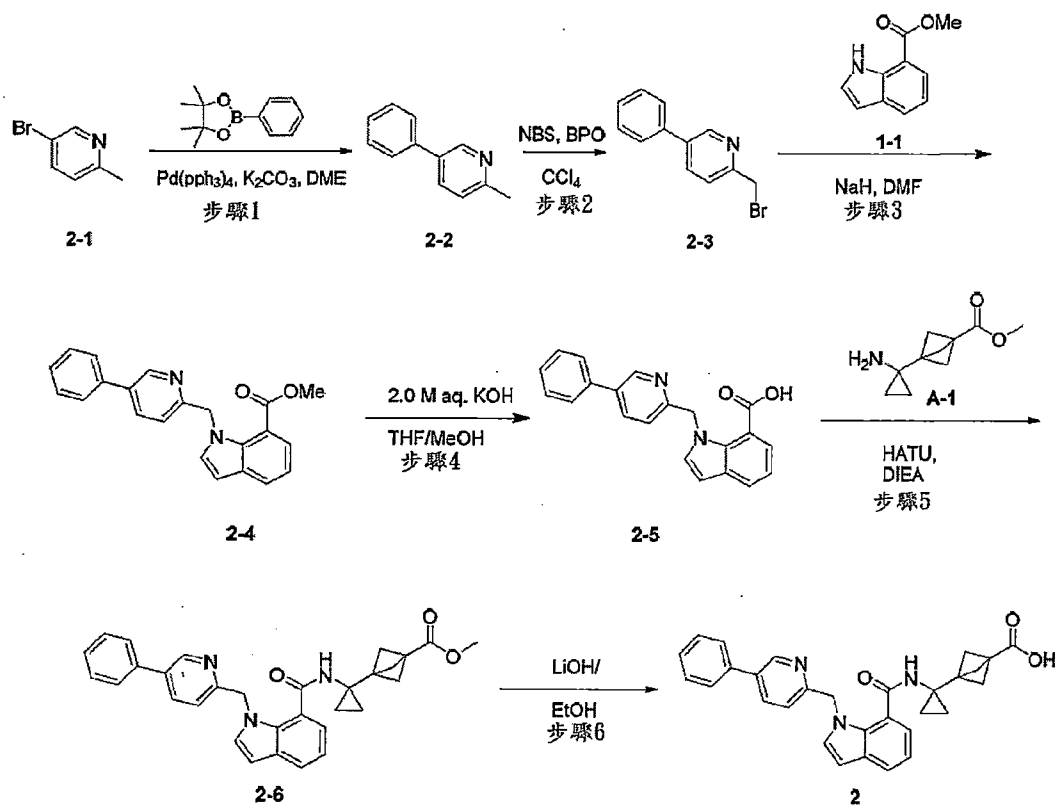
【0103】 步驟4: 3-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸**1**的製備

向化合物 **1-4**(0.70 g, 1.50mmol)在乙醇(10 mL)的溶液中加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 M, 1 mL), 將得到的混合物在 65°C下攪拌 24 小時。LCMS 顯示原料消耗完並且檢測到具有所需產品分子量的主峰。將反應混合物在 50°C下濃縮以除去大部分乙醇。加入 30 mL 水, 用 1N 鹽酸酸化至 pH~5, 用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。合併有機層, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 得到殘餘物, 將其藉由 HPLC 製備(管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 $\mu\text{m}$ ; 流動相: [水(0.225% 甲酸)-乙腈]; B%: 50%-77%, 10 分鐘)得到化合物 **1**(350 mg, 747  $\mu\text{mol}$ , 52%收率), 白色固體。MS (ESI): 469.2  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.21 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J=1.1$ , 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=1.0$ , 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 0.57 - 0.51 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 2H)。

## 【0104】 實施例 2

3-(1-(1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吲哚-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **2**

【0105】 步驟 1：2-甲基-5-苯基吡啶 **2-2** 的製備

在氮氣下，向 5-溴-2-甲基吡啶 **2-1** (15.0 g, 87.2 mmol) 的 DME (150 mL) 溶液中加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.04 g, 4.36 mmol)，4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧硼戊環 (20.0 g, 98.0 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 M, 66.0 mL)，將所得混合物在 120°C 下攪拌 6 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 表明原料 ( $R_f = 0.6$ ) 被消耗並形成新的點 ( $R_f = 0.37$ )。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取反應混合物。將有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘餘物，將其藉由快速矽膠色譜法純化 (ISCO®; 10 g SepaFlash® 二氧化矽管柱，沖提液為 2~10% 乙酸乙酯/石油醚

梯度， $R_f = 0.46$ ），得到化合物 **2-2** (10.0 g，59.0 mmol，67.7%收率)，為黃色液體。

MS (ESI): 170  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

**【0106】 步驟 2：2-(溴甲基)-5-苯基吡啶 **2-3** 的製備**

向化合物 **2-2** (5.00 g，29.5 mmol) 和 NBS (5.26 g，29.5 mmol) 的  $\text{CCl}_4$  (100 mL) 溶液中加入苯甲醯基苯甲酸過氧化物 (720 mg，2.97 mmol)。將所得混合物在  $75^\circ\text{C}$  下攪拌 10 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 表明大部分起始材料 ( $R_f = 0.45$ ) 被消耗並形成主要的新點 ( $R_f = 0.57$ )。將反應混合物在  $50^\circ\text{C}$  下濃縮，得到殘餘物，將其藉由快速矽膠色譜法 (ISCO®; 10 g SepaFlash® 二氧化矽管柱，0~3% 乙酸乙酯/石油醚梯度) 純化，得到化合物 **2-3** (1.50 g，5.85 mmol，19.8 %收率)，為粉紅色固體。MS (ESI): 248  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.93 - 8.83 (m, 1H), 8.11 (dd,  $J = 2.4, 8.1$  Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.65 (dd,  $J = 0.6, 8.1$  Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 4.76 (s, 2H)。

**【0107】 步驟 3：1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 **2-4** 的製備**

按照與製備化合物 **1-2** 類似的方法，使 1H-吡咯-7-羧酸甲酯 **1-1** 與化合物 **2-3** 反應。得到所需化合物 **2-4** (1.50 g，4.38 mmol，72.4%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 343.2  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  8.76 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J=2.3, 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.10 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

**【0108】** 步驟4：1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸**2-5**的製備

按照製備化合物**1-3**相似的方法，水解化合物**2-4**，得到化合物**2-5**(0.80 g，粗品)，為黃色固體，將其直接用於下一步驟。MS (ESI): 329.2  $[\text{M}+1]^+$ 。

**【0109】** 步驟5：3-(1-(1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯**2-6**的製備

該反應按照與製備化合物**1-4**類似方法進行，得到化合物**2-6**(0.50 g，粗品)，為白色固體。MS (ESI): 429.3  $[\text{M}+1]^+$ 。

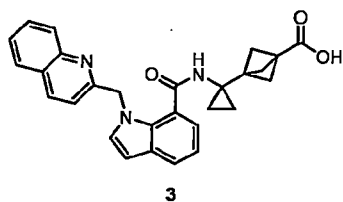
**【0110】** 步驟 6：3-(1-(1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **2** 的製備

該反應按照與製備化合物**1**類似方法進行，得到化合物**2**，為白色固體。MS (ESI): 478.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  8.84 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.73 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.67 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6.42 (br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.76 (br s, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.659 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H)。

**【0111】** 實施例 3

3-(1-(1-(喹啉-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **3**

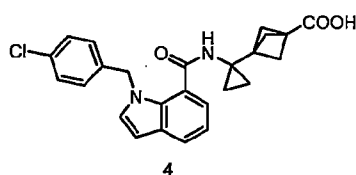


按照與實施例1類似的製備方法，由1-(喹啉-2-基甲基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯替換化合物**1-2**，得到化合物**3**，為淡黃色固體。MS (ESI): 452.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 8.49 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.2 (br, 1H), 1.69 (s, 6H), 0.47 - 0.44 (m, 2H), 0.29 - 0.22 (m, 2H)。

#### 【0112】 實施例 4

3-(1-(1-(4-氯苄基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **4**

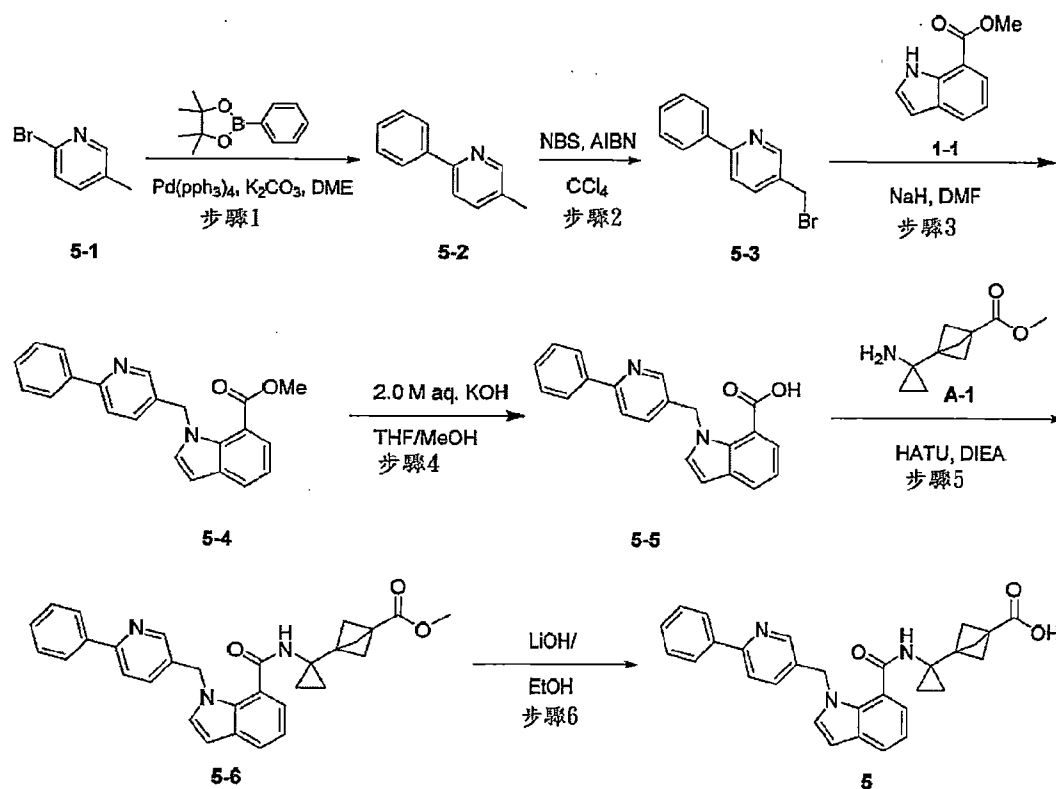


按照實施例 1 中描述的方法，由 1-(4-氯苄基)-1H-吡咯-7-羧酸甲酯替換化合物 **1-2**，得到化合物 **4**，為灰白色固體。MS (ESI): 434.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.52-0.46 (m, 2H)。

#### 【0113】 實施例 5

3-(1-(1-((6-苯基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **5**



【0114】 步驟 1：5-甲基-2-苯基吡啶 **5-2** 的製備

在氮氣氣氛下，向 2-溴-5-甲基吡啶 **5-1** (4.00 g, 23.2 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 **a** (5.31 g, 26.0 mmol) 的 DME (40.0 mL) 溶液中加入  $K_2CO_3$  水溶液 (2.00 M, 17.5 mL) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (1.34 g, 1.16 mmol)。將所得混合物在  $110^\circ C$  下攪拌 15 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 顯示原料 ( $R_f = 0.55$ ) 完全消耗並形成主要新點 ( $R_f = 0.50$ )。將反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯 (20.0 mL  $\times$  3) 萃取。將合併的有機層用水 (20.0 mL  $\times$  2) 和鹽水 (20.0 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜純化 (二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 30/1) 得到化合物 **5-2** (4.50 g, 19.8 mmol, 57.0% 收率) 為黃色油狀物。MS (ESI): 170.1  $[M+1]^+$ 。

【0115】 步驟 2：5-甲基-2-苯基吡啶 **5-3** 的製備

在氮氣氣氛下，向含有化合物 **5-2** (3.00 g, 13.2 mmol) 和 NBS (2.83 g, 15.9 mmol) 的  $\text{CCl}_4$  (30.0 mL) 溶液中加入 AIBN (217 mg, 1.33 mmol)。將所得混合物在氮氣氛下在 70°C 下攪拌 14 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 顯示大部分原料 ( $R_f = 0.40$ ) 被消耗並且形成主要新點 ( $R_f = 0.33$ )。向反應混合物中加入水 (20.0 mL) 並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL  $\times$  3) 萃取。合併的有機層用鹽水 (20.0 mL  $\times$  2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到殘餘物，藉由管柱色譜 (二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~20/1) 得到化合物 **5-3** (1.80 g, 4.81 mmol, 36.2% 收率)，為淺黃色固體。MS (ESI): 248.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

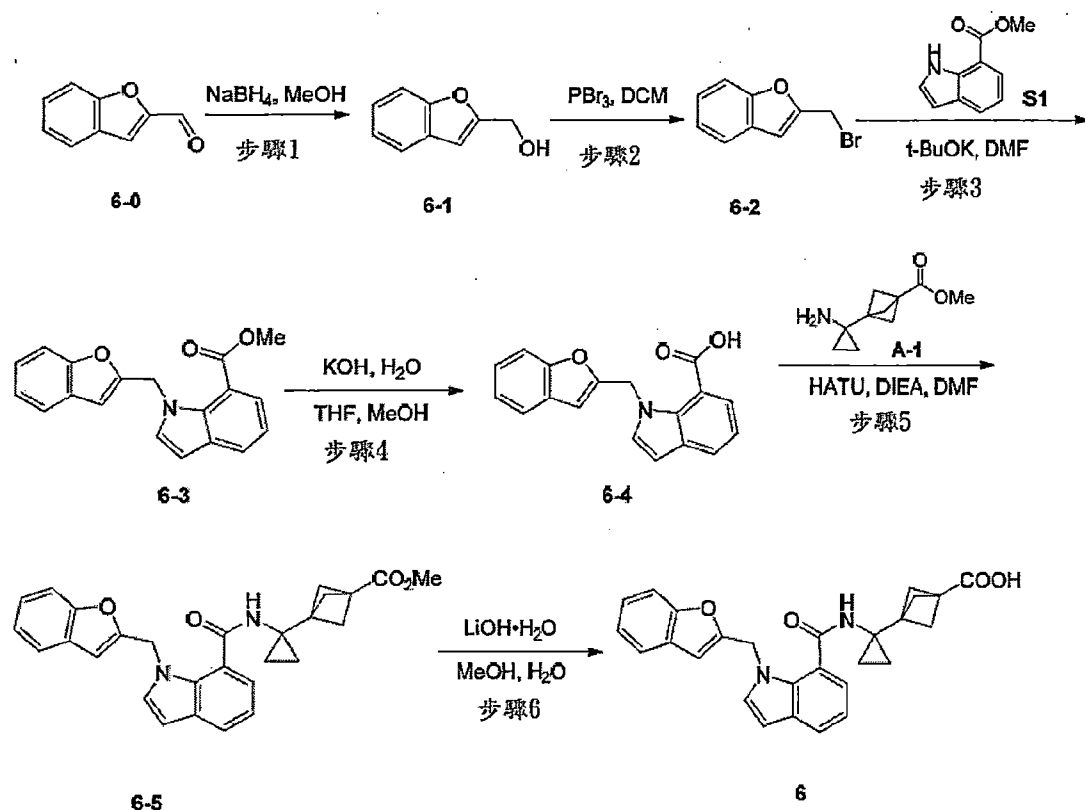
【0116】 步驟 3-6: 3-(1-(1-((6-苯基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **5** 的製備

從化合物 **5-3** 到最終產物的轉化與實施例 2 中使用的方法相似，得到的化合物 **5** 為灰白色固體。MS (ESI): 478.2  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.73 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.16 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.12-7.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 0.72-0.70 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 2H)。

#### 【0117】 實施例 6

3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **6**



【0118】 步驟 1：苯並呋喃-2-基甲醇 6-1 的合成

在反應瓶中，依次加入苯並呋喃-2-甲醛(3 g, 20.5 mmol)和無水甲醇 (40 ml)，冷卻至 0℃，將硼氫化鈉 (0.545 g, 14.4 mmol) 分批加入其中，保持溫度低於 25℃。加料完畢，在室溫下攪拌 1 小時。反應完畢，減壓蒸除溶劑，加入 1N HCl 水溶液 (15 ml)，室溫攪拌 5 分鐘，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液調 pH 至 8-9，乙酸乙酯(10 ml x 3)萃取，合併的有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得化合物 6-1(3.0 g, 20.27mmol，收率：98.9%)為黃色油狀物。MS (ESI): 149.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.55 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

【0119】 步驟 2：2-(溴甲基)苯並呋喃 6-2 的合成

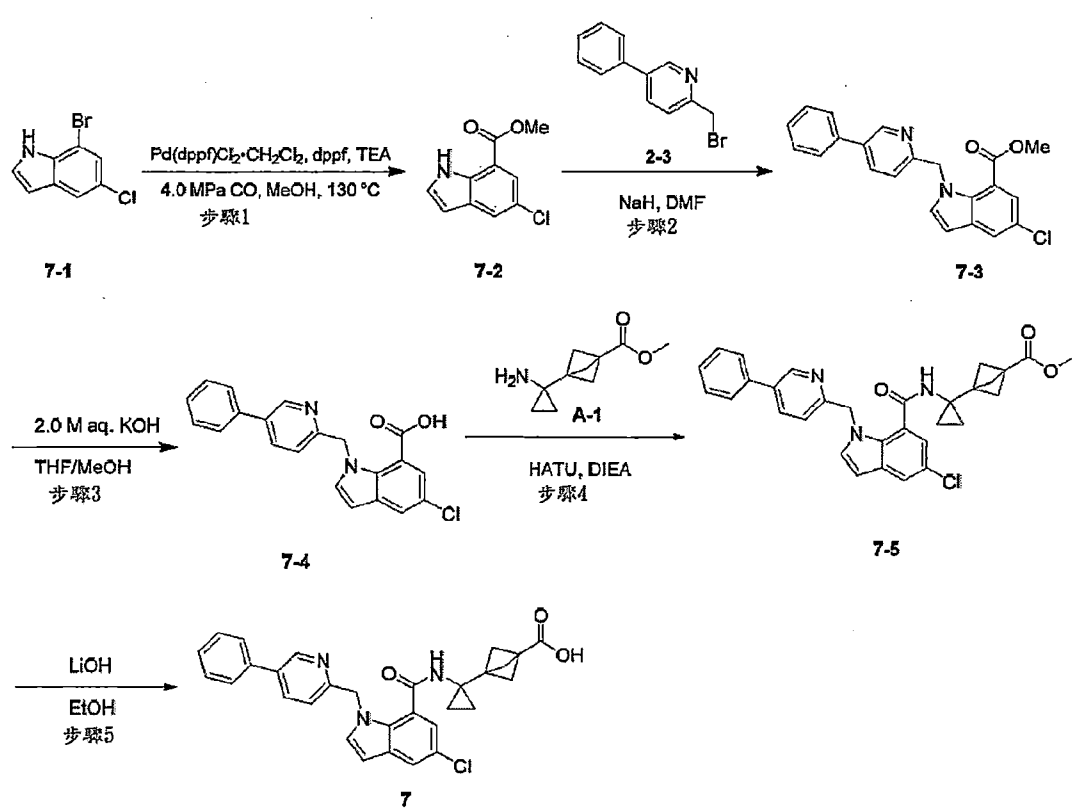
在反應瓶中，依次加入化合物 **6-1** (2.47 g, 16.7 mmol) 和乾燥的二氯甲烷 (32 ml)，冷卻至 0°C。將三溴化磷 (1.72 mL, 18.4 mmol) 緩慢滴加其中，加料完畢，升溫至室溫攪拌 1 小時。經 TLC 監測 (石油醚：乙酸乙酯 = 9 : 1) 反應完畢，用飽和碳酸氫鈉水溶液調 pH 至 8-9，二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得化合物 **6-2** (3.36 g, 收率：95.9%) 為黃色油狀物。

然後，按照實施例 1 中描述的方法，由化合物 **6-2** 替換 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基) 苯，得到 3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基) 環丙基) 雙環 [1.1.1] 戊烷-1-羧酸 **6**，為灰白色固體。MS (ESI): 441.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.06 (m, 4H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 1.76 (s, 6H), 0.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。

#### 【0120】 實施例 7

3-(1-(5-氯-1-((5-苯基吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基) 環丙基) 雙環 [1.1.1] 戊烷-1-羧酸 **7**



【0121】 步驟1：5-氯-1H-吡啶-7-羧酸甲酯7-2的製備

向7-溴-5-氯-1H-吡啶7-1(1.40 g，6.07 mmol)的甲醇(50.0 mL)溶液中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(98.0 mg，120 μmol)，dppf(112 mg，202 μmol)和TEA(2.80 mL)。將所得混合物用一氧化碳吹掃並在CO氣氛(4.0 MPa)下在130℃下攪拌48小時。LC-MS顯示原料完全消耗，檢測到所需產平的分子質量(RT = 0.880)。減壓濃縮混合物，得到殘餘物，藉由管柱色譜(二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 20/1梯度沖提，R<sub>f</sub> = 0.55)純化，得到化合物7-2(900 mg，4.29mmol, 70.7%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 210.0 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.85 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.4-7.4 (m, 1H), 6.6-6.6 (m, 1H), 4.02 (s, 3H)。

【0122】 步驟2-5：3-(1-(5-氯-1-((5-苯基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲酯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸7的製備

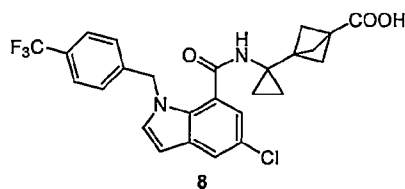
按照實施例1中描述的方法，將中間體7-2轉化為灰白色固體的最終產物。MS

(ESI): 512.1  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.73 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J = 2.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 1.66 (s, 6H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。

### 【0123】 實施例 8

3-(1-(5-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **8**

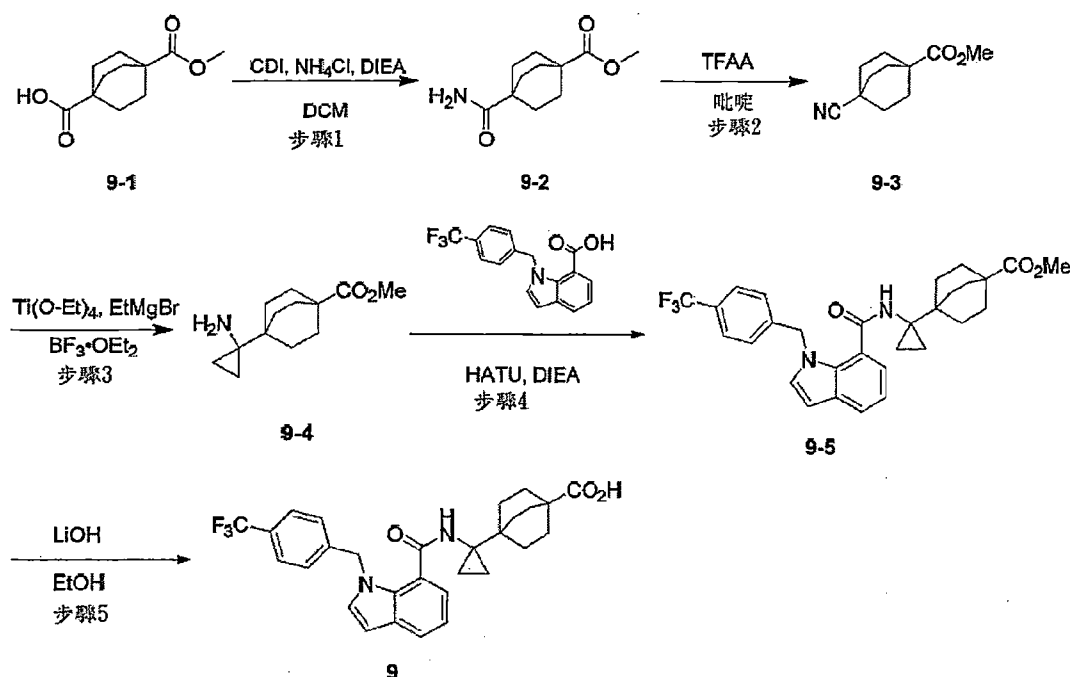


按照實施例 1 中描述的方法，由 5-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯替換化合物 **1-2**，得到為白色固體的化合物 **8**。MS (ESI): 503.1  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 6.89 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 6.71 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.40 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 5.43 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.3-0.3 (m, 2H), 0.0-0.0 (m, 2H)。

### 【0124】 實施例 9

4-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸 **9**



**【0125】 步驟1：4-胺基甲醯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯9-2的製備**

向4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸9-1(5.00 g, 23.5 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入CDI(4.21 g, 25.9 mmol), 所得混合物在25 °C下攪拌1小時。然後加入DIEA(3.99 g, 30.8 mmol)和NH<sub>4</sub>Cl(1.51 g, 28.2 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌2小時。TLC(石油醚/乙酸乙酯= 1/1, I2)顯示原料(R<sub>f</sub>= 0.50)被消耗並形成一個主要的新點(R<sub>f</sub>= 0.45)。反應混合物用1N鹽酸水溶液將其酸化至pH~3。用二氯甲烷(30 mL×3)萃取。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在真空下濃縮, 得到粗制的化合物9-2(4.00g, 18.9mmol), 80.3%收率), 為白色固體。MS (ESI): 211.1 [M+1]<sup>+</sup>。不經純化直接用於下一步。

**【0126】 步驟2：4-氰基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯9-3的製備**

在0°下, 向化合物9-2(4.00 g, 18.9 mmol)的吡啶(49.0 g, 619 mmol)溶液中加入TFAA(9.06 g, 43.1 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌1小時。TLC(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)顯示原料(R<sub>f</sub>= 0.25, 板1)被消耗, 並且檢測到一個新的點(R<sub>f</sub>= 0.56,

板2)。用5.0 N 鹽酸水溶液將其酸化至pH = 2~3。用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。將合併的有機相用鹽水(80 mL×3)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮得到殘餘物，將其藉由管柱色譜法純化(石油醚/乙酸乙酯= 50 / 1~3 / 1)得到化合物**9-3**(1.10 g, 5.69 mmol, 30.0%收率)，為白色固體。MS (ESI): 194.1 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.66 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 6H), 1.89-1.77 (m, 6H)。

【0127】 步驟3：4-(1-胺基環丙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯**9-4**的製備

在25°C下向化合物**9-3**(800 mg, 4.14 mmol)的甲苯(15 mL)溶液中滴加Ti(O-Et)<sub>4</sub>(1.05 g, 4.58 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌15分鐘，然後在-20°C下滴加EtMgBr(3 M, 2.76 mL)並將混合物在-20°C下攪拌15分鐘。在-20°C下滴加BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(1.20 g, 8.43 mmol)，在25°C下攪拌24小時。LC-MS顯示原料消耗並且檢測到所需分子量(檢測到RT = 0.838)。向混合物中加入10毫升1 N鹽酸水溶液和15 mL水，用乙酸乙酯(15 mL × 3)洗滌。用10 M NaOH水溶液將水溶液鹼化至pH = 8~9。用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮，得到殘餘物。將殘餘物直接用於下一步，無需純化。得到化合物**9-4**(0.200 g, 粗品)，為黃色油狀物。MS (ESI): 224.1 [M+1]<sup>+</sup>。

【0128】 步驟4：4-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯**9-5**的製備

向化合物**1-3**(120 mg, 375 μmol)的DMF(2.00 mL)溶液中加入化合物**9-4**(92.3 mg, 413 μmol)，HATU(160 mg, 420 μmol)和DIPEA(185 μL, 1.06 mmol)。將所得混合物在25°C下攪拌1小時。LC-MS顯示原料化合物**1-3**被消耗並且檢測到所需產品分子量(RT = 1.051)。加入10 mL水並用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。合併的有機相用鹽水(20 mL × 2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並真空濃縮得到殘餘物，

用管柱色譜法純化(石油醚/乙酸乙酯= 50 / 1~3 / 1，板1：石油醚/乙酸乙酯= 3/1，  
Rf= 0.45)得到化合物**9-5**(140 mg，236  $\mu\text{mol}$ ，62.9%收率)為白色固體。MS (ESI):  
525.2  $[\text{M}+1]^+$ 。

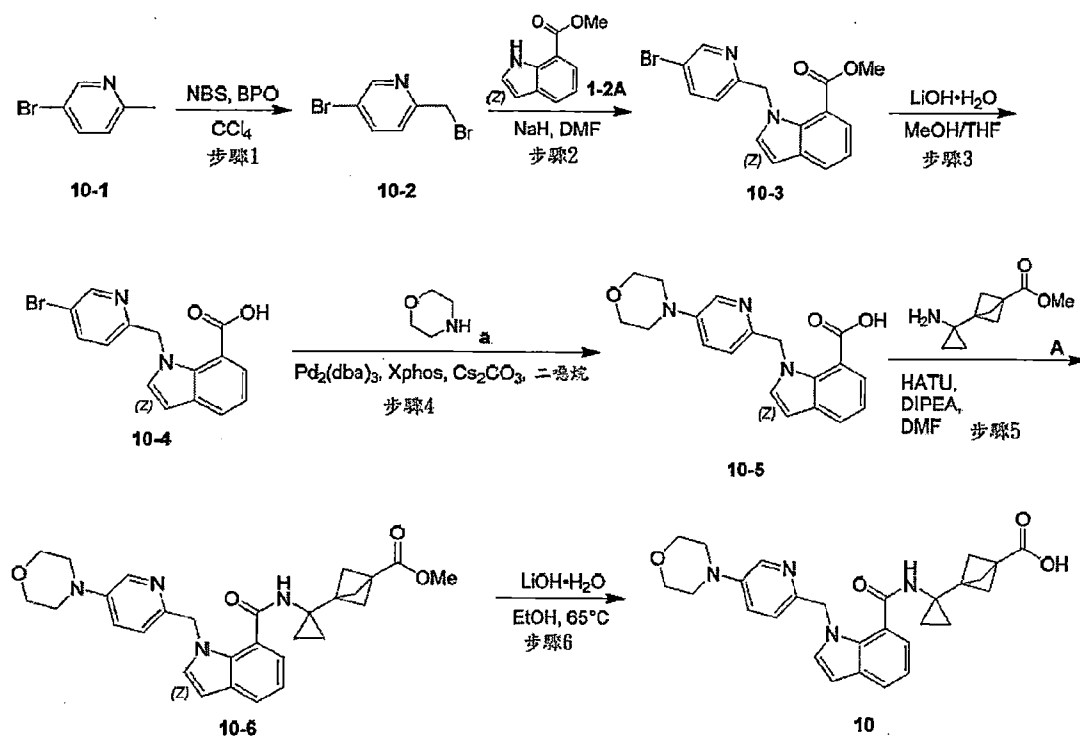
**【0129】** 步驟5：4-(1-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)  
雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸**9**的製備

向化合物**9-5**(140 mg，236  $\mu\text{mol}$ )的甲醇(2.00 mL)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O水溶液(4 M，1.86 mL)並將混合物在60°C下攪拌1小時。LC-MS顯示原料耗盡並且檢測到所需產品分子量(RT= 1.022)。濃縮反應混合物以除去甲醇。加入9 mL 1N鹽酸水溶液。用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。將合併的有機相真空濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備HPLC(管柱：Shim-pack C18 150 × 25 × 10  $\mu\text{m}$ ;流動相：[水(0.225 % 甲酸)-乙腈]; B%：45% - 75%，10 min)純化得到化合物**9**(75.6 mg，146  $\mu\text{mol}$ ，61.9%收率)，為淺綠色固體。MS (ESI): 511.2  $[\text{M}+1]^+$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.78 (dd,  $J$  = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.46-1.41 (m, 6H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.34-0.28 (m, 2H)。

#### **【0130】** 實施例 10

3-(1-(1-((5-嗎啉代吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **10**



【0131】 步驟 1：5-溴-2-(溴甲基)吡啶 **10-2** 的製備

向 5-溴-2-甲基吡啶 **10-1** (20.0 g, 116 mmol) 的四氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 NBS (22.7 g, 127 mmol) 和 BPO (1.30 g, 5.35 mmol)。將所得混合物在 76°C 下攪拌 12 小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1) 表明化合物 **10-1** ( $R_f = 0.6$ ) 被消耗，形成兩個新斑點 ( $R_f = 0.65$ ,  $R_f = 0.7$ )。將反應混合物用水 (70.0 mL × 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，藉由管柱色譜 (二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0-5/1,  $R_f = 0.65$ ) 純化。藉由 LCMS 確認化合物 **10-2** (9.00 g, 30.3% 產率, 98.3% 純度)，為淺黃色油狀物。MS (ESI): 249.1  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.55 (d,  $J = 2.32$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.31, 2.45$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.31$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H)。

【0132】 步驟 2：1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯 **10-3** 的製備

在 0°C 和氮氣下，向甲基 1H-吡啶-7-羧酸甲酯 **1-2A** (7.54 g, 43.0 mmol) 的 DMF (40.0 mL) 溶液中加入 NaH (1.03 g, 43.0 mmol)。將所得混合物在 25°C 下攪

拌 30 分鐘。然後在 0°C 和氮氣下加入 5-溴-2-(溴甲基)吡啶 10-2 (9.00 g, 35.8 mmol) 的 DMF(40.0 mL) 溶液。將所得混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。LC-MS 顯示起始化合物 **1-2A** 完全消耗。將反應混合物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(300 mL×2)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL×2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜(二氧化矽，石油醚/乙酸乙酯= 1/0 至 2/1)純化。得到化合物 **10-3**(6.80 g, 54.4%收率, 99.0%純度)，為棕色固體。MS (ESI): 345.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。

【0133】 步驟 3：1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸 **10-4** 的製備

向化合物 **10-3**(6.8 g, 19.7 mmol)的甲醇(90.0 mL)和 THF(90.0 mL)溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(9.9 g, 176 mmol)的水(90.0 mL)溶液。將所得混合物在 25°C 下攪拌 12 小時。LC-MS 顯示化合物 **10-3** 完全消耗，檢測到所需質量(RT = 0.861)。濃縮反應混合物以除去甲醇和 THF。用鹽酸(1M)水溶液將其酸化至 pH = 5~6，大量固體沉澱。將其過濾，收集固體，得到化合物 **10-4**(4.00 g, 61.3%產率)，為白色固體。MS (ESI): 331.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.30 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 6.65-6.70 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 5.75-5.84 (m, 2H)。

【0134】 步驟 4：1-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-羧酸 **10-5** 的製備

向化合物 **10-4** (240 mg, 724  $\mu\text{mol}$ ) 的二噁烷 (12.0 mL) 溶液中加入嗎啉 (126 mg, 1.45 mmol, 127  $\mu\text{L}$ ), XPhos (69.1 mg, 144  $\mu\text{mol}$ ) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (944 mg, 2.90 mmol)。將所得混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次, 加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (66.3 mg, 72.4  $\mu\text{mol}$ ) 並將混合物在氮氣下在  $120^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。LCMS 顯示化合物 **10-4** 完全消耗, 檢測到所需質量 ( $\text{RT} = 0.233$ )。過濾混合物, 濃縮濾液, 得到殘餘物, 將其藉由製備 HPLC (中性) 純化, 得到化合物 **10-5** (120 mg, 41.9% 收率, 85.4% 純度), 為淺黃色固體。MS (ESI): 337.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

【0135】 步驟 5: 3-(1-(1-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **10-6** 的製備

將化合物 **10-5** (50.0 mg, 148  $\mu\text{mol}$ ), 3-(1-胺基環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **A1** (27.0 mg, 149  $\mu\text{mol}$ ), HATU (57.0 mg, 149  $\mu\text{mol}$ ) 和 DIEA (57.8 mg, 447  $\mu\text{mol}$ , 78.0  $\mu\text{L}$ ) 在 DMF (1.0 mL) 中的混合物在  $25^\circ\text{C}$  下攪拌 4 小時。LCMS 顯示化合物 **10-5** 完全消耗, 檢測到所需質量 ( $\text{RT} = 0.792$ )。TLC (乙酸乙酯) 表明化合物 **10-5** ( $\text{R}_f = 0.30$ ) 被完全消耗, 形成兩個新斑點 ( $\text{R}_f = 0.41$ ,  $\text{R}_f = 0.6$ )。將反應混合物用水 (5 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯 (10 mL  $\times 2$ ) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL  $\times 2$ ) 洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 得到殘餘物, 將其藉由製備 TLC (二氧化矽, 乙酸乙酯,  $\text{R}_f = 0.6$ ) 純化, 得到化合物 **10-6** (60.0 mg, 80.8% 產率), 為白色固體。MS (ESI): 501.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

【0136】 步驟 6: 3-(1-(1-((5-(N-嗎啉基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **10** 的製備

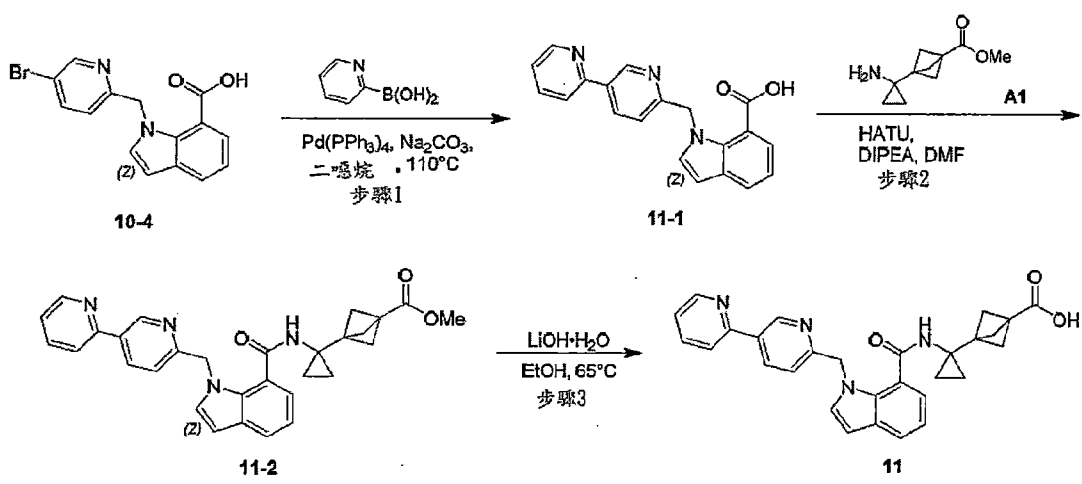
向化合物 **10-6** (60.0 mg, 119  $\mu\text{mol}$ ) 的乙醇 (3.00 mL) 溶液中加入  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (49.0 mg, 1.17 mmol) 的水 (0.3 mL) 溶液。將所得混合物在  $65^\circ\text{C}$  下攪拌 12 小時。

LCMS 顯示化合物 **10-6** 完全消耗，檢測到所需質量(RT = 0.777)。將反應混合物酸化至 pH = 6 to 7。藉由製備 HPLC(管柱：Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm; 流動相：[水(0.225%FA)-ACN]; B%：12%-42%，10 分鐘)直接純化，得到化合物 **10**(16.6 mg，28.3%產率)純度為 99.4%，為淺黃色固體。MS (ESI): 487.2 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.24 (s,1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.81 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.83, 1.22 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 3.18 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.18 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.08-3.05 (m, 4H), 1.70 (s, 6H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.50-0.45 (m, 2H)。

【0137】 實施例 11

3-(1-(1-([2,3'-聯吡啶]-6'-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **11**



【0138】 步驟 1：1-([2,3'-聯吡啶]-6'-基甲基)-1H-吡咯-7-羧酸 **11-1** 的製備

向化合物 **10-4**(200 mg，603 μmol)，吡啶-2-基硼酸(80.0 mg，650 μmol)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(212.0 mg，2.00 mmol)在水(1.5 mL)和二噁烷(6 mL)溶液中加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

(44.0 mg, 38.0  $\mu\text{mol}$ )。將所得混合物在氮氣氛下在 100°C 下攪拌 8 小時。LCMS 顯示化合物 **10-4** 被消耗並且檢測到所需質量( $\text{RT} = 0.794$ )。過濾反應混合物，減壓濃縮濾液，得到殘餘物，藉由反相 HPLC(0.1% FA 條件)純化，得到化合物 **11-1**(120 mg, 收率 29.6%, 純度 96.2%)為白色固體。MS (ESI): 330.3  $[\text{M}+1]^+$ 。

【0139】 步驟 2：3-(1-(1-([2,3'-聯吡啶]-6'-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **11-2** 的製備

將化合物 **11-1**(50.0 mg, 150  $\mu\text{mol}$ )，3-(1-胺基環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **A1**(27.0 mg, 149  $\mu\text{mol}$ )，HATU(57.0 mg, 149  $\mu\text{mol}$ )和 DIEA(57.8 mg, 447  $\mu\text{mol}$ , 78.0  $\mu\text{L}$ )在 DMF(1.0 mL)中的混合物)在 25°C 下攪拌 4 小時。LCMS 顯示化合物 **11-1** 完全消耗，檢測到所需質量( $\text{RT} = 0.692$ )。將反應混合物用水(5 mL)稀釋，用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL $\times$ 2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到殘餘物，將其藉由製備 TLC( $\text{SiO}_2$ ，乙酸乙酯， $R_f = 0.5$ )純化，得到化合物 **11-2**(58.0 mg, 79% 產率)，為白色固體。MS (ESI): 493.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

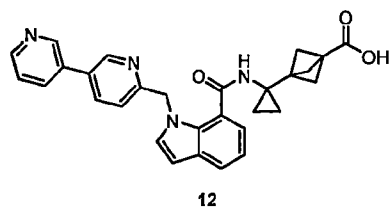
【0140】 步驟 3：3-(1-(1-([2,3'-聯吡啶]-6'-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **11** 的製備

向化合物 **11-2**(58.0 mg, 117  $\mu\text{mol}$ )的乙醇(3.00 mL)溶液中加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (49.0 mg, 1.17 mmol)的水(0.3 mL)溶液。將所得混合物在 65°C 下攪拌 12 小時。LCMS 顯示化合物 **11-2** 完全消耗，檢測到所需質量( $\text{RT} = 0.777$ )。將反應混合物酸化至 pH = 6 to 7。藉由製備 HPLC(管柱：Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10  $\mu\text{m}$ ; 流動相：[水(0.225%FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 分鐘)直接純化，得到化合物 **11**(24 mg, 50.2  $\mu\text{mol}$ , 收率: 42.9%)為淺黃色固體。MS (ESI): 479.5  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.34 (s, 1H), 9.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 4.9, 7.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 1.61 (s, 6H), 0.49 (s, 2H), 0.34-0.33 (m, 2H)。

### 【0141】 實施例 12

3-(1-(1-([3,3'-聯吡啶] -6-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **12**

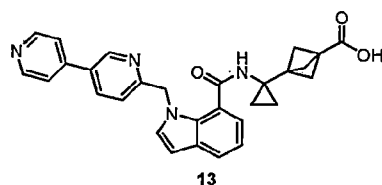


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由吡啶-3-基硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **12**，淺黃色固體。MS (ESI): 479.5。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.21 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J$  = 11.25, 1.83 Hz, 2H), 8.60 (dd,  $J$  = 4.71, 1.53 Hz, 1H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.08 (dt,  $J$  = 8.07, 1.90 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 8.13, 2.38 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 7.82, 1.10 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 3.18 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 8.19 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 0.51-0.56 (m, 2H), 0.33-0.39 (m, 2H)。

### 【0142】 實施例 13

3-(1-(1-([3,4'-聯吡啶] -6-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **13**

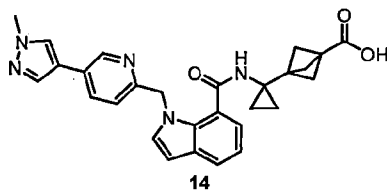


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由吡啶-4-基硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **13**，淺黃色固體。MS (ESI): 479.5。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.90 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.67-8.63 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.52 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.39-0.33 (m, 2H)。

#### 【0143】 實施例 14

3-(1-(1-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **14**

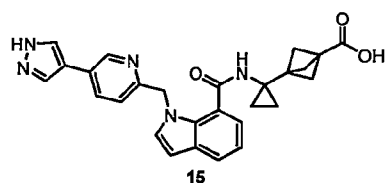


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **14**，白色固體。MS (ESI): 482.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.69 (d,  $J$  = 1.71 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 0.61 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 3.18 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 3.18 Hz, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 8.19 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 0.54-0.57 (m, 2H), 0.39-0.43 (m, 2H)。

#### 【0144】 實施例 15

3-(1-(1-((5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **15**

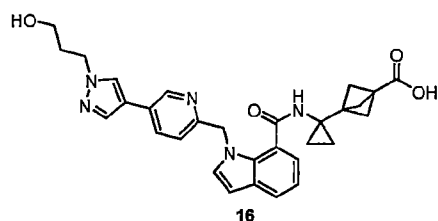


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由(1H-吡唑-4-基)硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **15**，淺黃色固體。MS (ESI): 467.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.30 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 1.59$  Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.32-7.86 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 17.03, 8.04, 1.71$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 3.18$  Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.63 (d,  $J = 3.18$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.19$  Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.43-0.40 (m, 2H)。

#### 【0145】 實施例 16

3-(1-(1-((5-(1-(3-羥基丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **16**



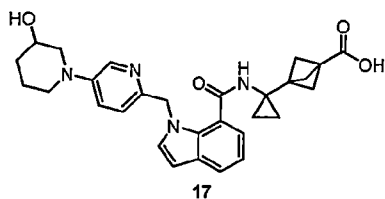
按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇替換化合物 **11-0**，得到化合物 **16**，白色固體。MS (ESI): 526.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H),

7.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.24 (s, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.42 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H)。

【0146】 實施例 17

3-(1-(1-((5-(3-羥基哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **17**

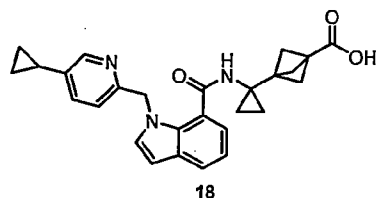


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由哌啶-3-醇替換化合物 **11-0**，在 DMSO 中，加入  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (787 mg, 2.42 mmol), 2-(二甲基胺基)乙酸(25 mg, 242  $\mu\text{mol}$ ) and 碘化伸銅 (70.0 mg, 367  $\mu\text{mol}$ )，反應在氮氣下  $127^\circ\text{C}$  進行 13 小時完成。其它反應步驟相同，得到化合物 **17**，淺黃色固體。MS (ESI): 501.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 2.29$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.32$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 3.20$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.32$  Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.57 (d,  $J = 3.02$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.51$  Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.32 (t,  $J = 4.89$  Hz, 1H), 3.49-3.60 (m, 4H), 3.17 (d,  $J = 5.03$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J = 7.32$  Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.46 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H), 0.55 (s, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H)。

【0147】 實施例 18

3-(1-(1-((5-環丙基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **18**

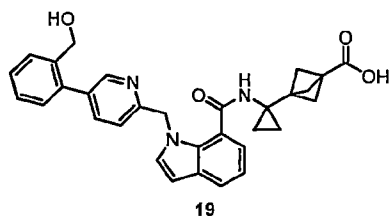


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由環丙基硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **18**，白色固體。MS (ESI): 442.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H),  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.60 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.64 (s, 6H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 2H)。

#### 【0148】 實施例 19

3-(1-(1-((5-(2-(羥基甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **19**

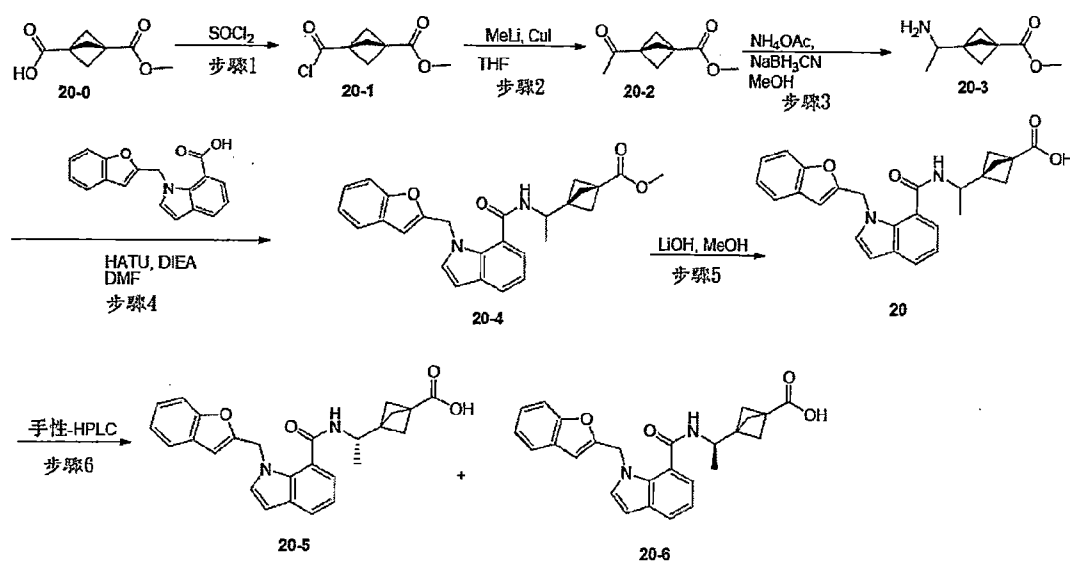


按照與實施例 11 類似的製備方法，在步驟 1 中由(2-(羥基甲基)苯基)硼酸替換化合物 **11-0**，得到化合物 **19**，白色固體。MS (ESI): 508.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 1.75$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 7.88, 1.00$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.07, 2.19$  Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.41 (td,  $J = 7.47, 1.19$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.47, 1.19$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.13$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.00$  Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.54-0.59 (m, 2H), 0.32-0.37 (m, 2H)。

## 【0149】 實施例 20

3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸  
**20**、(S)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **20-5** 和 (R)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **20-6**

【0150】 步驟 1：3-(氯羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **20-1** 的製備

將 3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(100 mg, 0.59 mmol)的  $\text{SOCl}_2$ (2 mL)溶液在  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 小時。濃縮反應混合物，得到化合物 **20-1**(110 mg, 收率：100%)，為白色固體，將其不經純化用於下一步驟。

【0151】 步驟 2：3-乙醯基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **20-2** 的製備

在  $0^\circ\text{C}$ ，氮氣氛下，向  $\text{CuI}$ (134 mg, 0.71 mmol)的無水 THF(2 mL)懸浮液中滴加  $\text{MeLi}$ (0.88 mL, 1.6 M 的 THF 溶液, 1.4 mmol)。然後將反應混合物冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  並滴加化合物 **20-1**(110 mg, 0.59 mmol)的無水 THF(2 mL)溶液。將反應混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。然後加入甲醇(0.6 mL)並將混合物升溫至室溫。加入飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液(10 mL)，用  $\text{EtOAc}$ (20 mL  $\times$  3)萃取混合物。將合併的有機層用

水和鹽水洗滌，用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱色譜(矽膠，用己烷 / EtOAc 從 5 : 1 至 2 : 1(v/v)沖提)純化殘餘物，得到化合物 **20-2**(75 mg，產率：76%)，為淺黃色。固體。MS (ESI): 169.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.62 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。

【0152】 步驟 3：3-(1-胺基乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **20-3** 的製備

將化合物 **20-2**(293mg，1.74mmol)， $\text{NH}_4\text{OAc}$ (805 mg，10.46 mmol)和  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (164 mg，2.61 mmol)在  $\text{MeOH}$ (6 mL)中的混合物在室溫下攪拌 2 小時。在藉由 LCMS 指示反應完成後，濃縮反應混合物並藉由管柱色譜法(矽膠，用  $\text{DCM}$  /  $\text{MeOH}$  從 30:1(v/v) 至 10 : 1(v / v)沖提)純化，得到化合物 **20-3**(800 mg，粗品，產率：100%)，為透明油狀物。MS (ESI): 170.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

【0153】 步驟 4：3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **20-4** 的製備

向化合物 **20-3**(150 mg，0.51 mmol)，1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-羧酸(800 mg，0.51 mmol)和  $\text{HATU}$ (232 mg，0.61 mmol)的  $\text{DMF}$ (6 mL)溶液中加入  $\text{DIPEA}$ (197 mg，1.53 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。在藉由 LCMS 指示反應完成後，將反應混合物倒入水(5 mL)中並用乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜(矽膠，用  $\text{PE}/\text{EtOAc}$  從 5 : 1 至 1 : 2 沖提(v / v)純化。得到化合物 **20-4**(117 mg，收率：52%)，為淺黃色固體。MS (ESI): 443.0  $[\text{M}+1]^+$ 。

【0154】 步驟 5：3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **20** 的製備

向化合物 **20-4**(106 mg, 0.24 mmol)的 MeOH(4 mL)溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(2 M, 0.15 mL, 0.30 mmol), 並將所得混合物在 50 °C 攪拌過夜。在藉由 LCMS 指示反應完成後, 用 1M HCl 將其酸化至 pH~5 並用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並在真空下濃縮, 得到化合物 **20**(80 mg, 收率: 78%), 為灰白色固體。MS (ESI): 429.0 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (brs, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0155】 步驟 6: (R)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **20-5** 和 (S)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **20-6** 的製備

藉由手性 HPLC 使用 CHIRALPAK AD-3(4.6×100mm, 3μm 分離外消旋體 **20**(80 mg, 0.19 mmol), 其中 MeOH 為流動相, 管柱溫 35°C, 得化合物 **20-5**(20 mg, *R*<sub>t</sub> = 1.68 min, 收率: 50%) 和 **20-6**(20 mg, *R*<sub>t</sub> = 3.09 min, 收率: 50%), 均為白色固體。

化合物 **20-5**, MS (ESI): 429.0 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (brs, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.0 Hz,

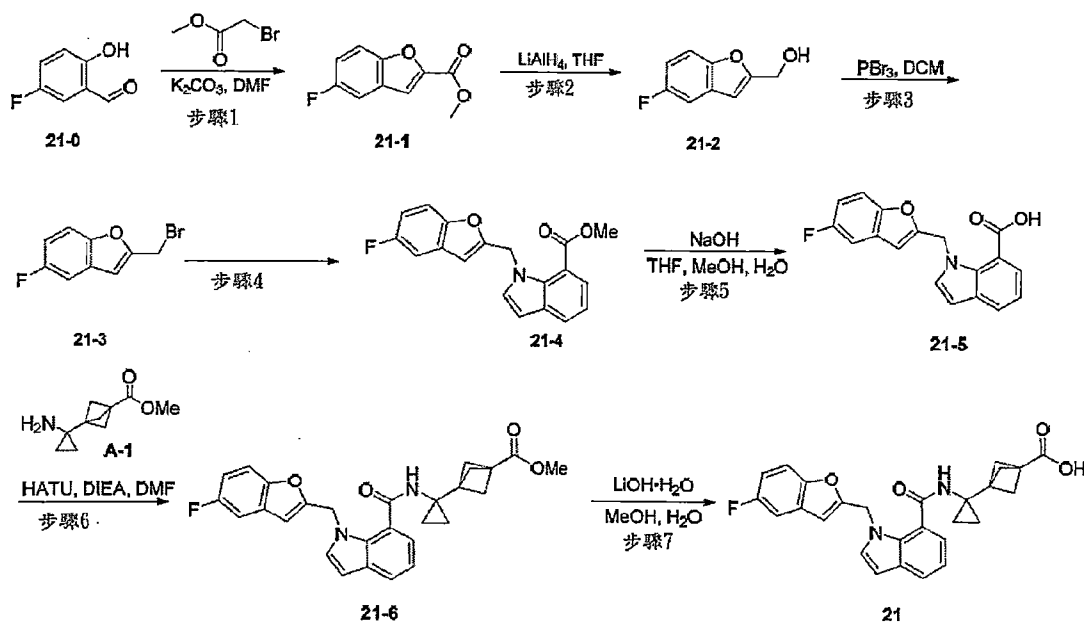
1H), 5.68 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

【0156】 化合物 **20-6**, MS (ESI): 429.0  $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.46 (brs, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 6.61 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.92 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 1.83 (s, 6H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 【0157】 實施例 21

3-(1-(1-((5-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **21**



### 【0158】 步驟 1：5-氟苯並呋喃-2-羧酸甲酯 **21-1** 的合成

在反應瓶中，依次加入 5-氟-2-羥基苯甲醛 **21-0** (3.0 g, 21.41 mmol)，溴乙酸甲酯 (4.91 g, 32.12 mmol)，碳酸鉀 (5.91 g, 42.82 mmol) 和  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (120 mL)，在氮氣保護下，加熱到  $80^\circ\text{C}$  攪拌過夜。反應完畢後，將反應液倒入水中，

乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得粗品，經矽膠管柱[沖提劑：石油醚-乙酸乙酯(20:1-5:1)]純化，得化合物 **21-1**(2.1 g，收率：51.8%)為黃色固體。MS (ESI): 195.2 [M+1]<sup>+</sup>。

【0159】 步驟 2：(5-氟苯並呋喃-2-基)甲醇 **21-2** 的合成

在反應瓶中，加入化合物 **21-1**(2.1 g，10.82 mmol)和四氫呋喃(50 mL)，在氮氣保護下攪拌，冰浴冷卻至 0 °C。將四氫鋁鋰(2.05 g，54.10 mmol)分批慢慢加入其中，保持溫度在 0 °C。加料完畢，繼續在 0 °C 下攪拌 1 小時。依次將水 (2 mL)，15% 氫氧化鈉水溶液 (2 mL) 和水 (4 mL) 慢慢滴加到反應液中，保持溫度在 0 °C，滴加完畢，升至室溫，繼續攪拌 1 小時。過濾，收集濾液，無水硫酸鈉乾燥，得化合物 **21-2**(1.71 g，收率：95.1%)為無色油狀物。MS (ESI): 149.2 [M+1]<sup>+</sup>。

【0160】 步驟 3：2-(溴甲基)-5-氟苯並呋喃 **21-3** 的合成

在反應瓶中，加入化合物 **21-2**(1.0 g，6.02 mmol)和乾燥的二氯甲烷(20 mL)，在攪拌下冰浴冷卻至 0 °C。將三溴化磷(1.8 g，6.62 mmol)緩慢滴加其中，加料完畢後，室溫攪拌 1 小時。經 TLC 監測(石油醚：乙酸乙酯=5：1)反應完畢後，減壓蒸除溶劑，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液調 pH 至 8-9，二氯甲烷(20 mL x 3)萃取，合併的有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得化合物 **21-3**(1.3 g，收率：94.3%)為黃色固體。MS (ESI): 228.0 [M+1]<sup>+</sup>。

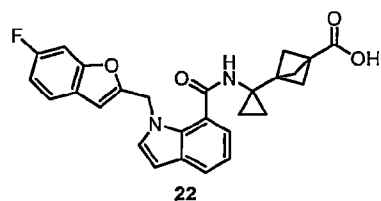
【0161】 步驟 4-7：

按照實施例 1 中描述的方法，由化合物 **21-3** 替換 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯，得到化合物 **21** 為灰白色固體。MS (ESI): 459.1 [M+1]<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 6.60 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 0.59 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.48 (m, 2H)。

【0162】 實施例 22

【0163】 3-(1-(1-((6-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 22

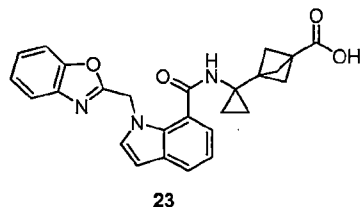


按照實施例 21 中描述的方法，由 4-氟-2-羥基苯甲醛替換化合物 **21-0**，獲得化合物 **22**，為灰白色固體。MS (ESI): 459.1  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 - 7.67 (m, 2H), 7.39 - 7.42 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.22 - 7.24 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.44 - 0.46 (m, 2H)。

【0164】 實施例 23

3-(1-(1-(苯並[d]噁唑-2-基)甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 23

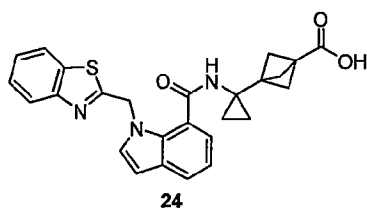


按照實施例 21 中描述的方法，由苯並[d]噁唑-2-羧酸甲酯替換化合物 **21-0**，得到化合物 **23**，為白色固體。MS (ESI): 442.2  $[\text{M}+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.69-7.6 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.56-0.47 (m, 4H)。

### 【0165】 實施例 24

3-(1-(1-(苯並[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **24**

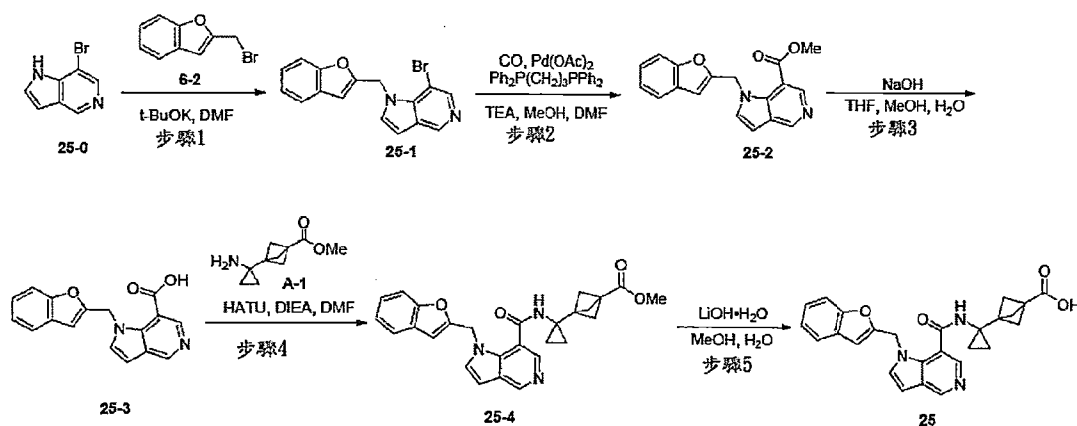


按照實施例 21 中描述的方法，由苯並[d]噻唑-2-羧酸甲酯替換化合物 **21-0**，得到化合物 **24**，為白色固體。MS (ESI): 458.2 $[M+1]^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.69-7.6 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.56-0.47 (m, 4H)。

### 【0166】 實施例 25

3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **25**



【0167】 步驟 1: 1-(苯並呋喃-2-基甲基)-7-溴-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶 **25-1** 的合成

在 0°C 下，向 7-溴-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶 **25-0**(1.79g, 9.09mmol) 在 DMF(80mL) 中的溶液中加入 t-BuOK(1.53g, 13.63mmol)，然後加入化合物 **6-2**(2.5g, 粗品, 11.36 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌過夜。然後將反應混合物倒入水(200 ml)中，並用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱色譜法純化(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 - 5/1)，得到化合物 **25-1**(2.5g, 產率: 84%) 為黃色油。MS (ESI): 327.0 [M+1]<sup>+</sup>。

【0168】 步驟 2: 1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯 **25-2** 的合成

向化合物 **25-1**(2.5 克, 7.64 mmol) 的 MeOH(21 ml) 和 DMF(14 ml) 溶液中添加 Pd(OAc)<sub>2</sub>(171 mg, 0.764mmol), Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>PPh<sub>2</sub> (318 毫克, 0.764mmol) 和 TEA(2.31g, 22.9mmol)。將得到的混合物在 CO 氣氛下在 80°C 攪拌 48 小時。然後將反應混合物倒入水(100 ml)中，並用乙酸乙酯(100ml×2)萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到粗產物，將其藉由管柱色譜法純化(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 2/1)，得到化合物 **25-2**(1.3 克, 產率: 55%) 為黃色油。MS (ESI): 307.2 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.02 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【0169】 步驟 3：1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-羧酸 **25-3** 的合成

向化合物 **25-2**(2g, 1.96mmol) 的 THF(10mL) 和甲醇(10mL) 溶液中加入 NaOH(2 M, 4.9 mL, 9.8 mmol) 的水溶液。將所得混合物在室溫攪拌過夜。然後將反應混合物濃縮以除去 MeOH 和 THF，得到殘餘物，將其倒入水(30.0mL) 中，並用 1N 鹽酸水溶液酸化至 pH~6。過濾收集形成的沉澱，得到化合物 **25-3**(350mg，產率：61%)，為白色固體。MS (ESI): 293.0 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.60 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (s, 2H)。

【0170】 步驟 4：3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **25-4** 的合成

向化合物 **25-3**(60mg, 0.2mmol)，化合物 **A-1**(41mg, 0.22mmol) 和 HATU(114mg, 0.3mmol) 的 DMF(5mL) 溶液中加入 DIPEA(77mg, 0.6)。所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入水(10mL) 中，並用乙酸乙酯(10mL×3) 萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜法純化(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~2/1)，得到化合物 **25-4**(60 毫克，產率：64%) 為黃色油狀液體。MS (ESI): 456.0 [M+1]<sup>+</sup>。

【0171】 步驟 5：3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **25** 的合成

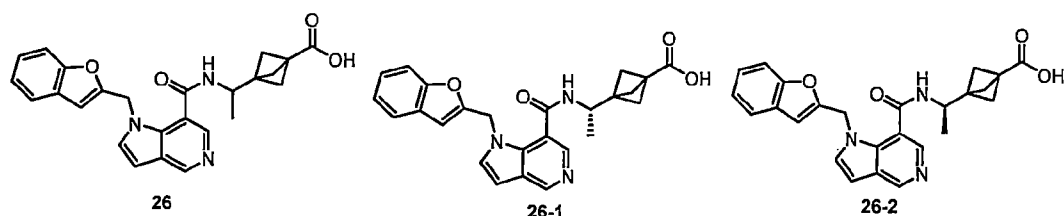
向化合物 **25-4**(60mg, 0.13mmol) 的 MeOH(3mL) 溶液中加入 LiOH·H<sub>2</sub>O(2 M, 0.33 mL, 0.66 mmol) 的水溶液，所得混合物在 50°C 攪拌過夜。然後將反應混合

物濃縮以除去 MeOH，得到殘餘物，將其用 1M 鹽酸水溶液酸化至 pH~5。過  
濾收集形成的沉澱，得到化合物 **25**(30mg，產率：51%)，為白色固體。MS (ESI):  
441.1 [M+1]<sup>+</sup>。MS (ESI): 442.2 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30 (s,  
1H), 7.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-  
7.15 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 1.76 (s, 6H), 0.64 (t,  
*J* = 7.6 Hz, 2H), 0.53 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H)。

### 【0172】 實施例 26

3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]  
戊烷-1-羧酸 **26**、(S)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯並[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺  
基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **26-1**、(R)-3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯  
並[3,2-*c*]吡啶-7-甲醯胺基)乙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **26-2**



按照實施例 23 中描述的方法，由化合物 **21-3** 替換化合物 **A1**，獲得化合物  
**26**，為灰白色固體。MS (ESI): 430.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),  
8.27 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz,  
1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 16.4 Hz,  
1H), 5.74 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.83 (s, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.8  
Hz, 3H)。

【0173】 然後，藉由手性 HPLC 使用 CHIRALPAK AD-3(4.6×100mm,3um) 分離外消旋體 **26**(80 mg, 0.19 mmol)，其中 MeOH 為流動相，得化合物 **26-1**(Rt = 1.68 min, 20 mg, 收率 50%)和 **26-2**(Rt = 3.09 min, 20 mg, 收率：50%)，均為白色固體。

【0174】 化合物 **26-1**，為白色固體。MS (ESI): 430.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.83 (s, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0175】 化合物 **26-2**，為白色固體。MS (ESI): 430.1 [M+1]<sup>+</sup>。

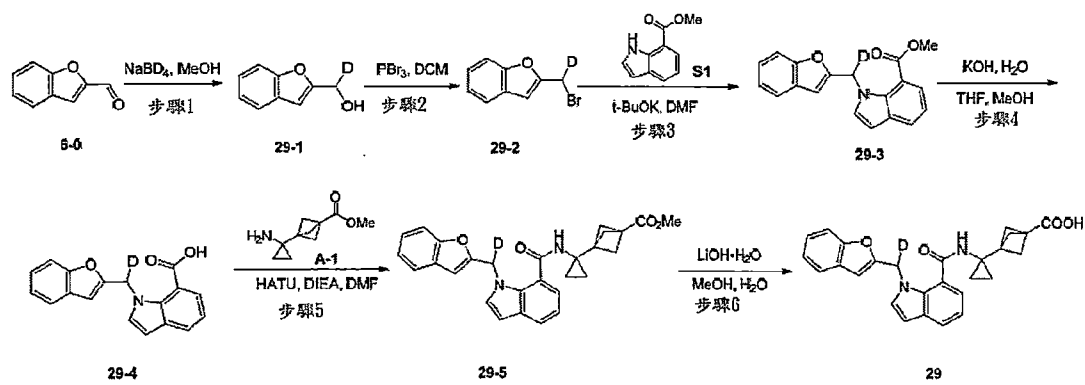
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.83 (s, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0176】 按照實施例 23 中描述的方法，用適當的化合物作為起始原料，獲得以下實施例化合物：

| 實施例 | 化學名稱                                                                        | MS (ESI):<br>[M+1] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27  | 3-(1-(1-(((5-氟苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸      | 460.1                           | δ: 12.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 0.64-0.61 (m, 2H), 0.51-0.48 (m, 2H) |
| 28  | 3-(1-(1-(((5-(三氟甲基)苯並呋喃-2-基)甲基)-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 | 510.4                           | δ: 12.19 (s, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.30 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.63 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 0.46 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)                                        |

【0177】 實施例 29

3-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基-d)-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 29



【0178】 步驟 1：苯並呋喃-2-基甲烷-d-醇 29-1 的合成

在反應瓶中，依次加入化合物 6-0(3 克, 20.5 mmol) 和無水甲醇 (40 ml)，冷卻至 0℃，將硼氫化鈉-d<sub>4</sub> (0.545 g, 14.4 mmol) 分批加入其中，保持溫度低於 25

°C。加料完畢，在室溫下攪拌 1 小時。反應完畢，減壓蒸除溶劑，加入 1N HCl 水溶液 (15 ml)，室溫攪拌 5 分鐘，然後用飽和碳酸氫鈉水溶液調 pH 至 8-9，乙酸乙酯(10 ml x 3)萃取，合併的有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得黃色油狀的化合物 **29-1**(3.0 g)。MS (ESI): 150.1 [M+1]<sup>+</sup>。

**【0179】 步驟 2：2-(溴甲基-d)苯並呋喃 **29-2** 的合成**

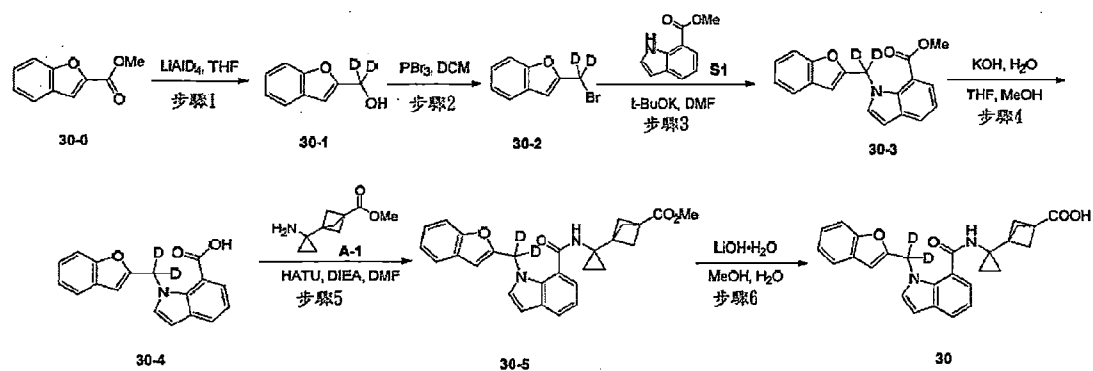
在反應瓶中，依次加入化合物 **29-1**(2.47 g, 16.7 mmol)和乾燥的二氯甲烷(32 ml)，冷卻至 0°C。將三溴化磷(1.72 mL, 18.4 mmol)緩慢滴加其中，加料完畢，升溫至室溫攪拌 1 小時。經 TLC 監測(石油醚：乙酸乙酯=9：1)反應完畢，用飽和碳酸氫鈉水溶液調 pH 至 8-9，二氯甲烷(10 ml x 3)萃取，合併的有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得黃色油狀的化合物 **29-2**(3.31 g，收率：95%)。直接用於下一步的反應。

然後，按照實施例 6 中描述的方法，由化合物 **29-2** 替換化合物 **6-2**，得到化合物 **29**，為白色固體。MS (ESI): 442.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.52 - 0.49 (m, 2H)。

**【0180】 實施例 30**

3-(1-(1-(1-苯並呋喃-2-基甲基-d<sub>2</sub>)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **30**



【0181】 步驟 1：苯並呋喃-2-基甲烷-d<sub>2</sub>-醇 **30-1** 的合成

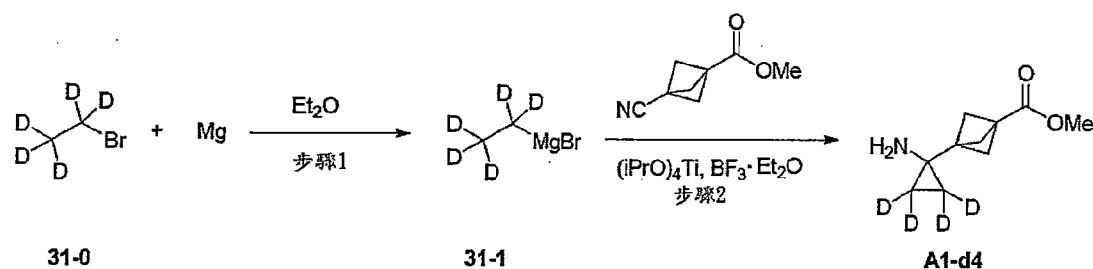
在反應瓶中，加入苯並呋喃-2-羧酸甲酯 **30-0** (1.9 g, 10.8 mmol) 和四氫呋喃 (50 mL)，在氮氣保護下攪拌，冰浴冷卻至 0 °C。將四氫鋁鋰-d<sub>4</sub> (2.2 g, 54.10 mmol) 分批慢慢加入其中，保持溫度在 0 °C。加料完畢，繼續在 0 °C 下攪拌 1 小時。依次將水 (2 mL)，15% 氫氧化鈉水溶液 (2 mL) 和水 (4 mL) 慢慢滴加到反應液中，保持溫度在 0 °C，滴加完畢，升至室溫，繼續攪拌 1 小時。過濾，收集濾液，無水硫酸鈉乾燥，得化合物 **30-1** (1.48 g, 收率：91%)，為無色油狀物。MS (ESI): 151.2 [M+1]<sup>+</sup>。

然後，按照實施例 6 中描述的方法，由化合物 **30-1** 替換化合物 **6-1**，得到化合物 **30**，為白色固體。MS (ESI): 443.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 1.76 (s, 6H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.52 - 0.49 (m, 2H)。

【0182】 實施例 31

3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-1H-吡啶-7-甲醯胺基)環丙基-2,2,3,3-d<sub>4</sub>)雙環 [1.1.1] 戊烷-1-羧酸 **31**



**【0183】 步驟 1：氘代格氏試劑的合成**

在裝有回流管的乾燥的圓底燒瓶中加入乙醚(50 ml)、溴乙烷-d5 (5.6 g, 50 mmol)和鎂條(1.32 g, 55 mmol)。所得混合物在氮氣下攪拌並在反應混合物中加入少量的碘加熱至回流。當多數的鎂條都消耗完後，反應停止加熱。所得氘代格氏試劑 **31-1** 用作下一步反應之用。

**【0184】 步驟 2：3-(1-胺基環丙基-2,2,3,3-d4)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯的合成**

在氮氣保護及-20℃的溫度下，向3-氰基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(3.0 g, 20 mmol)的甲苯(50 mL)溶液中加入四異丙氧基鈦(5.9 g, 21 mmol, 6 mL, 95%純度)。然後在氮氣保護及-20℃的溫度下，在30分鐘內逐滴加入化合物**31-1**(1 M, 42 mL, 42 mmol)，保持溫度在-20 ~ -10℃之間。攪拌30分鐘後，逐滴加入BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(6 g, 42 mmol, 5.2 mL)並在-20℃下攪拌30分鐘，然後在25℃下攪拌12小時。TLC(板1：石油醚/乙酸乙酯= 3/1)顯示原料(R<sub>f</sub> = 0.61)已經消耗完畢，TLC(板2：石油醚/乙酸乙酯= 1/1)顯示有一個主要產品(R<sub>f</sub> = 0.24)形成。在0℃下緩慢加入鹽酸水溶液(1N, 30 mL)將反應混合物淬滅，然後棄去分離的有機層。在0℃下用10 M 氫氧化鈉水溶液將水相鹼化至pH ~ 12 並用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。將合併的有機層濃縮，得到殘餘物，將其藉由管柱色譜(二氧化矽，石油

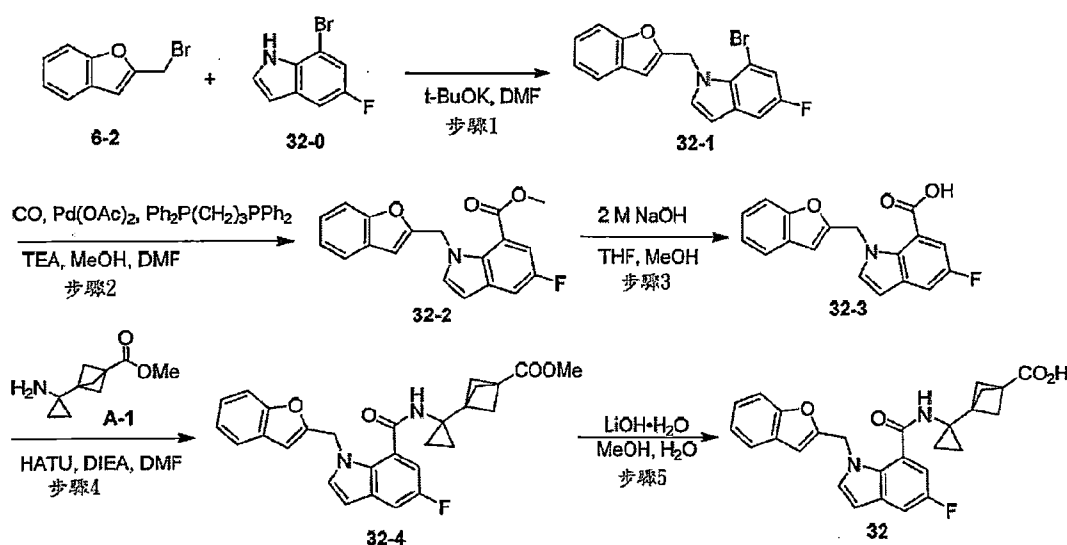
醚/乙酸乙酯= 20/1 至 1/1)純化，得到3-(1-胺基環丙基-2,2,3,3-d4)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(1.2 g, 6.4 mmol, 32%收率)，為黃色固體。MS (ESI): 186.1 [M+1]<sup>+</sup>。

然後，按照實施例 6 中描述的方法，由 3-(1-胺基環丙基-2,2,3,3-d4)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **A1-d4** 替換化合物 **A1**，得到化合物 **31**，為灰白色固體。MS (ESI): 445.1 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.76 (s, 6H)。

### 【0185】 實施例 32

3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **32**



### 【0186】 步驟 1：1-(苯並呋喃-2-基甲基)-7-溴-5-氟-1H-吡咯 **32-1** 的合成

在反應瓶中，加入化合物 **6-2**(251 mg, 1.17 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，在攪拌下冰浴冷卻至 0℃，隨後依次加入第三丁醇鉀(171 mg, 1.52 mmol)和 7-溴-5-氟-1H-吡咯 **32-0**(295 mg, 1.40 mmol)，加料完畢後，室溫攪拌 1 小時。

反應完畢後，將反應液倒入水中，乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得粗品，經矽膠管柱[沖提劑：石油醚-乙酸乙酯(20:1-10:1)]純化，得化合物 **32-1**(390 mg，收率：96.5%)為黃色油狀物。MS (ESI): 344.1[M+1]<sup>+</sup>。

【0187】 步驟 2：1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-羧酸甲酯 **32-2** 的合成

在反應瓶中，依次加入化合物 **32-1**(390 mg，1.14 mmol)，醋酸鈹(26 mg，0.12 mmol)，1,3-雙(二苯基磷)丙烷(47 mg，0.12 mmol)，甲醇(5 mL)，N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)和三乙胺(344 mg，3.41 mmol)，用一氧化碳氣球置換三次，在一氧化碳環境下 90°C 攪拌 48 小時。反應完畢後，將反應液倒入水中，乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得粗品，經矽膠管柱[沖提劑：石油醚-乙酸乙酯(30:1-1:1)]純化，得化合物 **32-2**(173 mg，收率：47.1%)為黃色油狀物。MS (ESI): 324.1[M+1]<sup>+</sup>。

【0188】 步驟 3：1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-羧酸 **32-3** 的合成

在反應瓶中，依次加入化合物 **32-2**(173 mg，0.54 mmol)，四氫呋喃(5 mL)，甲醇(5 mL)和 2 M NaOH(1.34 mL，2.68 mmol)，室溫攪拌過夜。反應完畢後，減壓蒸除溶劑後，加入水(5 mL)，然後用 1 M HCl 水溶液調 pH 至 1-2，過濾，濾餅用水洗，得化合物 **32-3**(156 mg，收率：94.5%)為黃色固體。MS (ESI): 310.0[M+1]<sup>+</sup>。

步驟 4：3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 **32-4** 的合成

在反應瓶中，依次加入化合物 **32-3**(90 mg，0.29 mmol)，化合物 **A-1**(63 mg，0.35 mmol)，HATU(133 mg，0.35 mmol)，N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)和 N,N-二異丙

基乙胺(75 mg, 0.58 mmol), 室溫攪拌過夜。反應完畢後, 將反應液倒入水中, 乙酸乙酯(10 mL x 3)萃取, 有機相依次用水和飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 得粗品, 經矽膠管柱[沖提劑: 石油醚-乙酸乙酯(10:1-2:1)]純化, 得化合物 **32-4**(112 mg, 收率: 81.8%)為黃色固體。MS (ESI): 473.1[M+1]<sup>+</sup>。

【0189】 步驟 5: 3-(1-(1-(1-(苯並呋喃-2-基甲基)-5-氟-1H-吡咯-7-甲醯胺基)環丙基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸 **32** 的合成

在反應瓶中, 依次加入化合物 **32-4**(112 mg, 0.24 mmol), 甲醇(5 mL)和 2 M LiOH 水溶液(0.18 mL, 0.36 mmol), 加熱到 50 °C 攪拌過夜。反應完畢後, 減壓蒸除溶劑後, 加入水(4 mL), 然後用 1M HCl 水溶液調 pH 至 5-6, 過濾, 濾餅依次用水洗, 乾燥, 得化合物 **32**(15 mg, 收率: 13.9%), 為白色固體。MS (ESI): 459.1[M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.24 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 0.61 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 0.49 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

#### 【0190】 生物活性檢測

測試例 1: MCF7 cAMP 測定

a) 將 MCF7 細胞(ATCC, 6000 個細胞/孔/40μl)接種到具有培養基(含有 10% FBS 和 1X PS 的 DMEM)的 384 孔細胞培養板中, 在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下孵育過夜。

b) 移除培養基, 加入 40μl/孔無血清培養基, 在 37°C 和 5%CO<sub>2</sub> 下孵育 5 小時。

- c)改變為 18 $\mu$ L/孔 HBSS 緩衝液(Hepes 20 mM , 0.1% BSA , 500  $\mu$ M IBMX)。
- d)稀釋 DMSO 中的化合物，1/5 稀釋，9 + 0 劑量。
- e)將 2 $\mu$ L d)中的化合物加入到 98  $\mu$ L HBSS 緩衝液中。
- f)然後將 e)中 1 $\mu$ L/孔稀釋的化合物加入細胞中，最終起始濃度為 1 $\mu$ M，在 37°C 下孵育 1 小時。
- g)用 1 $\mu$ L/孔 PGE2(10 mM DMSO 儲液)刺激細胞，終濃度為 10 nM，DMSO 終濃度為 0.2%，在 37°C 下孵育 30 分鐘。
- h)孵育後，加入 10 $\mu$ L/孔 cAMP-d2 和 10 $\mu$ L/孔抗 cAMP，RT 1h。
- i)在 Envision 上讀取 HTRF 信號(665nm / 615nm)。

【0191】數據分析：

高控制：1  $\mu$ M E7046

低控制：DMSO

背景：30  $\mu$ L/孔裂解緩衝液+10  $\mu$ L/孔抗 cAMP

分析數據：原始日期 - 背景

抑制%：100-100  $\times$  (高控制 - 分析數據)/(高控制 - 低控制)

| ID     | MCF7 cAMP<br>IC <sub>50</sub> (nM) | ID       | MCF7 cAMP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|------------------------------------|----------|------------------------------------|
| E7046  | 11.2                               | 化合物 18   | 62.9                               |
| MF-766 | 1.3                                | 化合物 19   | 106.4                              |
| 化合物 1  | 2.4                                | 化合物 20   | 34                                 |
| 化合物 2  | 0.89                               | 化合物 20-5 | 14                                 |
| 化合物 3  | 7.8                                | 化合物 20-6 | 78                                 |
| 化合物 4  | 61                                 | 化合物 21   | 0.9                                |
| 化合物 5  | 5.5                                | 化合物 22   | 1.4                                |
| 化合物 6  | 1.1                                | 化合物 23   | 8.0                                |
| 化合物 7  | 0.13                               | 化合物 24   | 12                                 |
| 化合物 8  | 2.9                                | 化合物 25   | 1.5                                |
| 化合物 9  | 1.1                                | 化合物 26   | 60                                 |
| 化合物 10 | 72                                 | 化合物 26-1 | 30                                 |
| 化合物 11 | 30                                 | 化合物 26-2 | >100                               |
| 化合物 12 | 62.9                               | 化合物 27   | 1.2                                |
| 化合物 13 | 11.5                               | 化合物 28   | 1.5                                |
| 化合物 14 | 24.4                               | 化合物 29   | 1.5                                |
| 化合物 15 | 14.5                               | 化合物 30   | 1.1                                |
| 化合物 16 | 215                                | 化合物 31   | 1.2                                |
| 化合物 17 | 35                                 | 化合物 32   | 0.75                               |

【0192】 結果表明，本發明化合物具有優良的抑制 PGE2/EP4 信號傳導的活性。

【0193】 測試例 2：在肝細胞中的清除率測試

肝細胞種類：小鼠

產品目錄：M00505

種屬：ICR/CD-1

性別：雄性

來源：BioreoclmationIVT

【0194】 操作步驟：

1.工作溶液的準備

- a.在適當的溶劑(DMSO)中製備 10 mM 試驗化合物和陽性對照的儲備溶液。
- b.在單獨的錐形管中，將 198 $\mu$ L 50%乙腈/ 50%水和 2 $\mu$ L 10 mM 溶液混合，配製成 100 $\mu$ M 的測試化合物和陽性對照。

【0195】 2.肝細胞的製備

- a.將孵育培養基和肝細胞解凍培養基置於 37°C 水浴中，並在使用前加熱至少 15 分鐘
- b.從儲存中轉移一小瓶冷凍保存的肝細胞，確保小瓶保持在低溫，直到解凍過程發生。藉由將小瓶置於 37°C 水浴中並輕輕搖動小瓶 2 分鐘來解凍細胞。解凍完成後，用 70%乙醇噴霧小瓶，將小瓶轉移到生物安全櫃中。
- c.使用大口徑移液器吸頭將肝細胞轉移到含有解凍培養基的 50 mL 錐形管中。將 50 mL 錐形管置於離心機中並以 100g 旋轉 10 分鐘。完成旋轉後，吸出解凍培養基並在足夠的培養基中重懸肝細胞，產生 $\sim 1.5 \times 10^6$  個細胞/ mL。

**【0196】 3.穩定性測定步驟**

a.將 198 $\mu$ L 肝細胞移液到 96 孔未包被的平板的每個孔中。將平板置於培養箱中以使肝細胞升溫 10 分鐘。

b.將 2 $\mu$ L 的 100 $\mu$ M 測試化合物或陽性對照移液到 96 孔未包被的板的各孔中以開始反應。將培養皿放回培養箱中設定的時間點。

c.在 0、15、30、60、90 和 120 分鐘的時間點以 25 $\mu$ L 等分試樣轉移孔內容物。然後將等分試樣與 6 體積(150 $\mu$ L)含有內標 IS(100nM 阿普唑侖，200 nM 咖啡因和 100 nM 甲苯磺丁脲)的乙腈混合以終止反應。渦旋 5 分鐘。將樣品在 3220g 下離心 45 分鐘。將 100 $\mu$ L 上清液的等分試樣用 100 $\mu$ L 超純水稀釋，並將該混合物用於 LC / MS / MS 分析。所有孵育均一式兩份進行。

**d.數據分析**

**【0197】** 所有計算均使用 Microsoft Excel 進行。峰面積由提取的離子色譜圖確定。藉由化合物消失百分比對時間曲線的回歸分析確定母體化合物的體外半衰期( $t_{1/2}$ )

體外半衰期( $t_{1/2}$ )由斜率值  $k$  確定：

$$t_{1/2} = 0.693 / k$$

**【0198】** 使用以下等式(重複測定的平均值)將體外  $t_{1/2}$ (以分鐘計)轉化為體外的內在清除率( $CL_{int}$ ，以  $\mu$ L / min /  $0.5 \times 10^6$  細胞)：

$$CL_{int} = kV/N$$

$$V = \text{孵育體積}(0.2\text{mL})$$

$$N = \text{每孔肝細胞數}(0.1 \times 10^6 \text{個細胞})$$

| ID     | CLint<br>μL/min/10 <sup>6</sup> 細胞 |
|--------|------------------------------------|
| E7046  | 20.1                               |
| MF-766 | 12.5                               |
| 化合物 1  | 7.1                                |
| 化合物 2  | 19                                 |
| 化合物 6  | 2.9                                |
| 化合物 7  | 34                                 |
| 化合物 9  | 20                                 |
| 化合物 21 | 1.93                               |
| 化合物 25 | 1.35                               |

【0199】 結果表明，本發明化合物在肝細胞中具有優良的穩定性，從而具有優良的代謝穩定性。

【0200】 測試例 3：化合物 6 在小鼠體內對 CT-26 結腸直腸腫瘤的抑制作用

對於同種異體移植腫瘤功效研究：6 週齡雌性 BALB/c 小鼠，每隻皮下植入 1×10<sup>6</sup> CT26 癌細胞)(國家實驗細胞資源共享服務平臺，資源編號 3111CCCC)，當腫瘤達到約 60-80 mm<sup>3</sup> 時，攜帶腫瘤的小鼠被隨機分配到載體或治療組。化合物 6 以 10、30 或 150 mg/kg 的量在 0.5% MC 中懸浮液口服(p.o.)給藥，每天施用一次。對載體組的小鼠每天重複給與口服蒸餾水，其給予時間與化合物 6 相同。每週記錄 2-3 次腫瘤體積和體重。結果見第 1 圖和第 2 圖。

【0201】 從第 1 圖可以看出，在單藥情況下，不同劑量的化合物 6 和 E7046 對 CT-26 腫瘤生長有明顯的抑制作用，在同等劑量下，化合物 6 明顯優於 E7046。

【0202】 第 2 圖顯示化合物 6 和 E7046 對小鼠的體重沒有明顯的影響。

【0203】 測試例 4：化合物 6 和抗 PD-1 抗體單獨和聯合施用在小鼠體內對 CT-26 結腸直腸腫瘤的抑制作用

對於同種異體移植腫瘤功效研究：6 週齡雌性 BALB/c 小鼠，每隻皮下植入  $1 \times 10^6$  CT26 癌細胞，當腫瘤達到約  $60-80 \text{ mm}^3$  時，攜帶腫瘤的小鼠被隨機分配到載體或治療組。化合物 6 在單獨施用或者聯合施用時以 30 或 150 mg/kg 的量在 0.5% MC 中懸浮液口服(p.o.)給藥，每天施用一次。PD-1 在單獨施用或者聯合施用時，腹膜內給予抗 PD-1 抗體(Invivomab anti-mouse PD-1 (CD279)，Abcam 公司)，以 5 mg/kg 的量給藥，每 4 天一次，共 3 次(Q4D  $\times$  3)。對載體組和 PD-1 單獨給藥的小鼠，每天重複給與口服蒸餾水，其給予時間與化合物 6 相同。每週記錄 2-3 次腫瘤體積和體重。結果見第 3 圖和第 4 圖。

【0204】 從第 3 圖可以看出，化合物 6 在單獨施用或者和抗 PD-1 抗體聯合施用時，在小鼠體內對 CT-26 腫瘤生長有很好的抑制作用。

【0205】 第 4 圖 顯示化合物 6 在單獨施用和抗 PD1 抗體聯用時對小鼠的體重沒有明顯的影響。

【0206】 測試例 5：化合物 6 和抗 PD-1 抗體單獨和聯合用藥在小鼠體內對 EM-6 乳腺腫瘤的抑制作用

對於同種異體移植腫瘤功效研究：6 週齡雌性 BALB/c 小鼠，每隻皮下植入  $5 \times 10^5$  EMT-6 癌細胞，當腫瘤達到約  $60-80 \text{ mm}^3$  時，攜帶腫瘤的小鼠被隨機分配到載體或治療組。化合物 6 在單獨施用或者聯合施用時以 30 mg/kg 的量在 0.5%

MC 中懸浮液口服(p.o.)給藥，每天施用一次。PD-1 在單獨施用或者聯合施用時，腹膜內給予抗 PD-1 抗體(Invivomab anti-mouse PD-1 (CD279)，Abcam 公司)，在第一次給藥時，以 20 mg/kg 的量給藥，以後每 5 天一次，每次以 10mg/kg 的量給藥。對載體組和 PD-1 單獨給藥的小鼠，每天重複給與口服蒸餾水，其給予時間與化合物 6 相同。每週記錄 2-3 次腫瘤體積和體重。結果見第 5 圖和第 6 圖。

【0207】從第 5 圖可以看出，化合物 6 在單獨施用或者和抗 PD-1 抗體聯合用藥時，在小鼠體內對 EMT-6 乳腺腫瘤有很好的抑制作用。

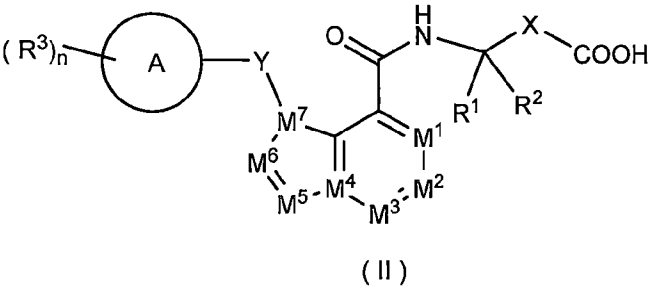
【0208】第6圖 顯示化合物6在單獨施用和抗PD1抗體聯用時對小鼠的體重沒有明顯的影響。

#### 【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，



其中：

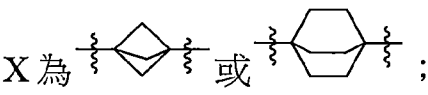
M<sup>1</sup>、M<sup>3</sup>、M<sup>5</sup>和 M<sup>6</sup>均為 CH；

M<sup>2</sup>為 C-R<sup>4</sup>；

M<sup>7</sup>為 N 原子；

M<sup>4</sup>為 C 原子；

環 A 為 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 員雜芳基；



Y 為 C<sub>1-4</sub> 伸烷基，該 C<sub>1-4</sub> 伸烷基視需要被一個或多個 D 原子所取代；

R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 烷基，該 C<sub>1-4</sub> 烷基視需要被一個或多個 D 原子所取代； R<sup>2</sup> 選自 H 原子、D 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基；或者 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 與其相連接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 環烷基，其中該 C<sub>3-6</sub> 環烷基視需要被一個或多個 D 原子所取代；

R<sup>3</sup> 相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子、鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，其中該 C<sub>1-4</sub> 烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基各自獨立地視需要被選自 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵素和羥基中的一個或多個取代基所取代；

$R^4$  選自 H 原子、D 原子、鹵素、羥基和  $C_{1-4}$  烷基；以及

$n$  為 0、1 或 2；

3-6 員雜環基指包含 3 至 6 個環原子，其中 1-3 個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是 0、1 或 2) 的雜原子的飽和或部分不飽和單環烴系統；

5-10 員雜芳基指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 10 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。

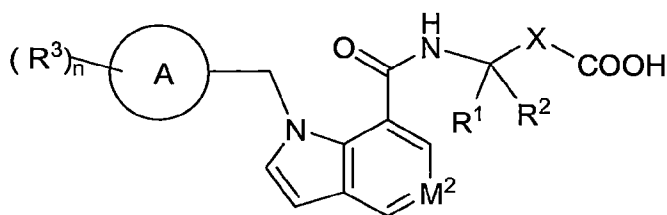
【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $Y$  為  $C_{1-4}$  伸烷基。

【第3項】如申請專利範圍第 2 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $Y$  為亞甲基。

【第4項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  和  $R^2$  相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子和  $C_{1-4}$  烷基；或者  $R^1$  和  $R^2$  與其相連接的原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基。

【第5項】如申請專利範圍第 4 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  和  $R^2$  與其相連接的原子一起形成環丙基。

【第6項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其為通式(III)所示的化合物：



(III)

或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

$R^1$  為  $C_{1-4}$  烷基； $R^2$  選自 H 原子、D 原子和  $C_{1-4}$  烷基；或者  $R^1$  和  $R^2$  與其相連接的原子一起形成  $C_{3-6}$  環烷基；

$M^2$  為  $C-R^4$ ；

$R^4$  選自 H 原子、D 原子和鹵素；

X、環 A、 $R^3$  和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

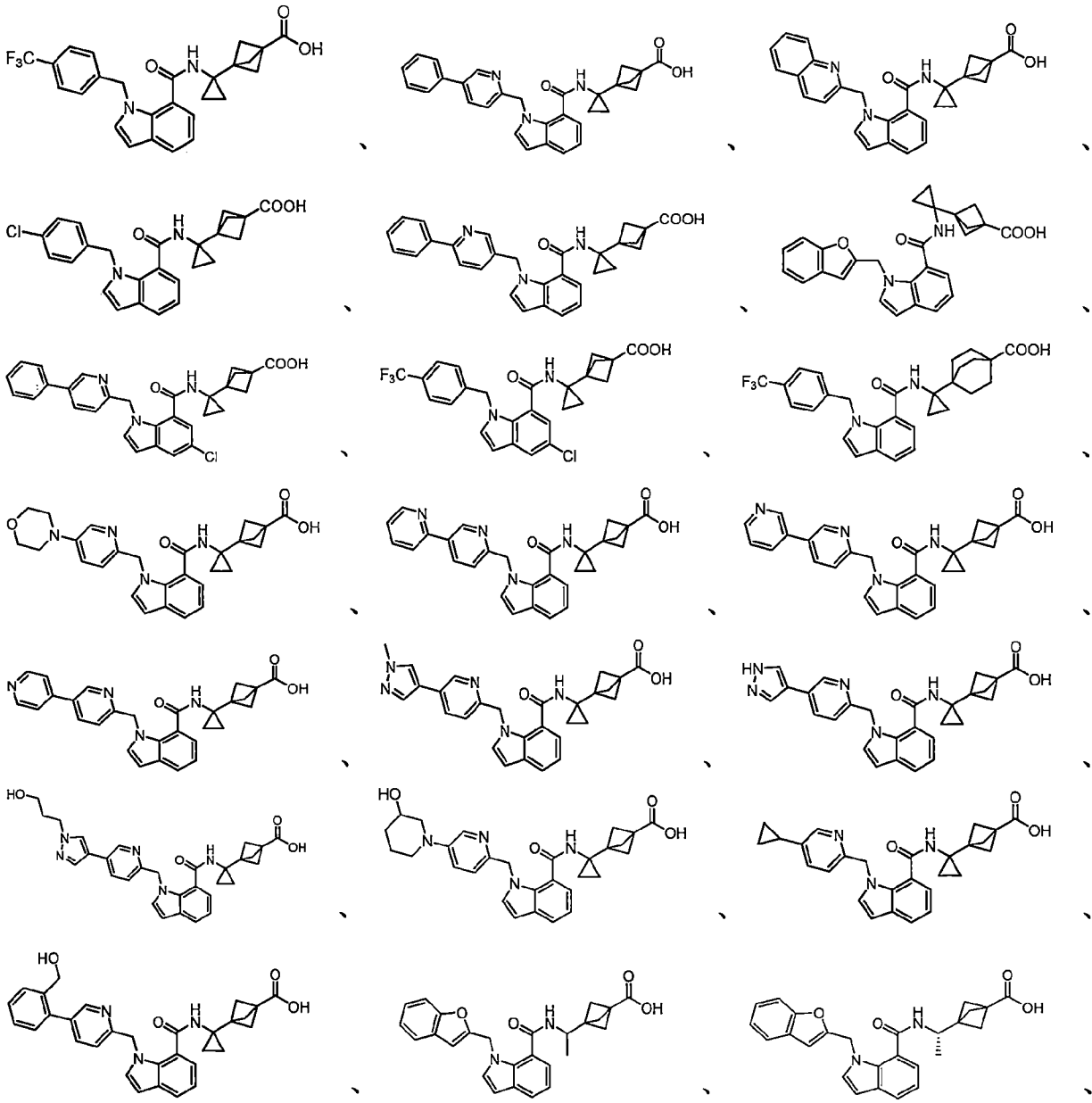
【第7項】如申請專利範圍第 6 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  和  $R^2$  與其相連接的原子一起形成環丙基。

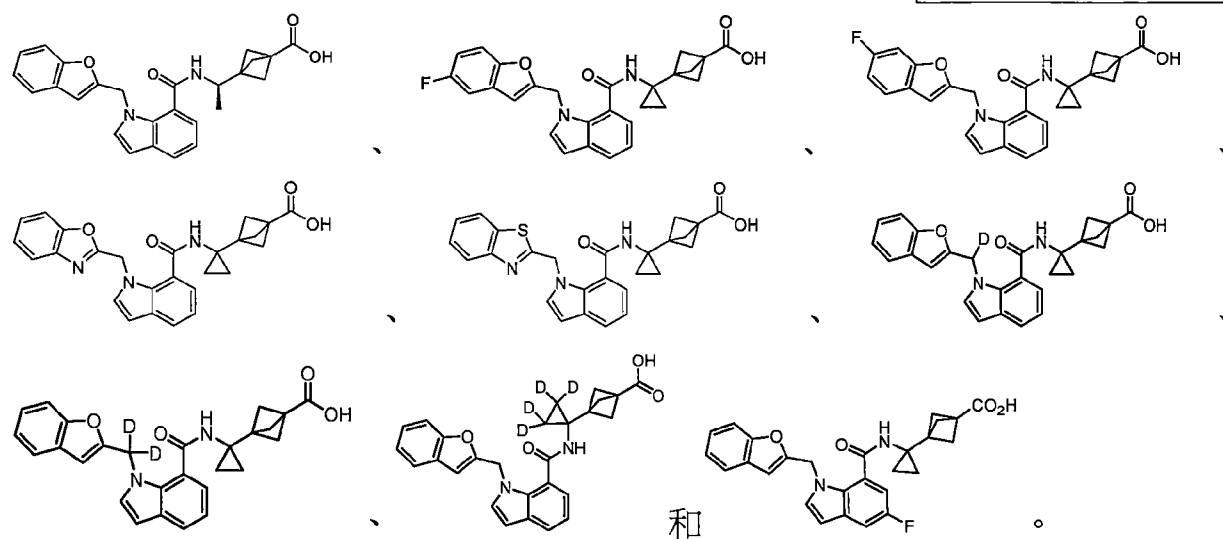
【第8項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中環 A 選自苯基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、嗎啉基、吡唑、環丙基、異噁唑、苯並噁唑和苯並噻唑。

【第9項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^3$  相同或不同，且各自獨立地選自 H 原子、D 原子、鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、氟  $C_{1-4}$  烷基、苯基、

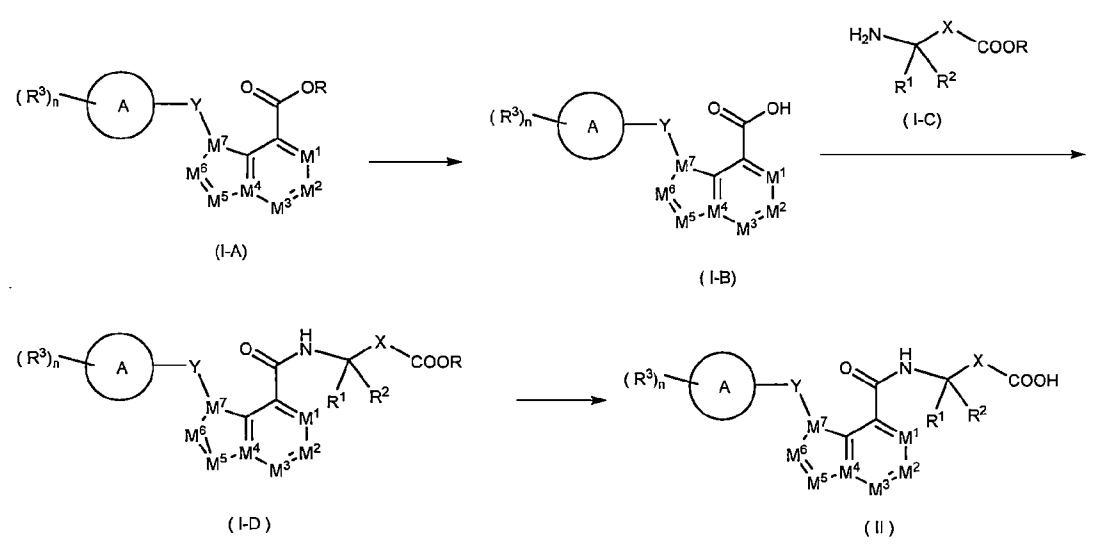
經基 C<sub>1-4</sub> 烷基取代的苯基、嗎啉基、吡啶基、吡唑基、C<sub>1-4</sub> 烷基取代的吡唑基、  
經基 C<sub>1-4</sub> 烷基取代的吡唑基、環丙基、異噁唑基、哌啶基和經基取代的哌啶基。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異  
構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽，該通式(II)所  
示的化合物選自：





【第11項】一種製備如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽的方法，其包括：



通式(I-A)的化合物水解得到通式(I-B)的化合物，該通式(I-B)的化合物和通式(I-C)的化合物發生縮合反應得到通式(I-D)的化合物，該通式(I-D)的化合物水解脫去 R 之後得到通式(II)的化合物；

其中：

R 為 C<sub>1-4</sub> 烷基；

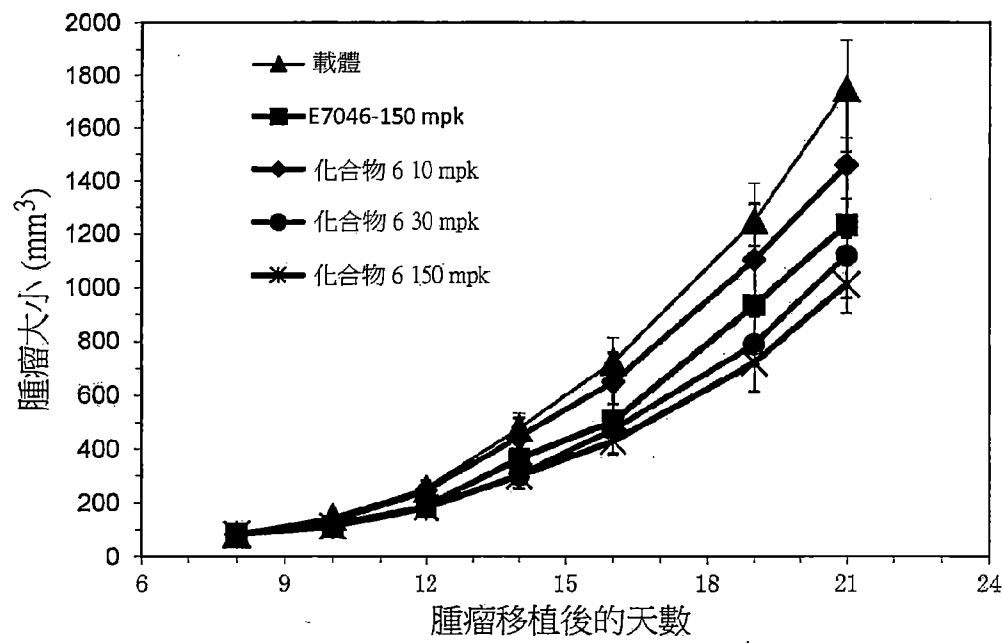
M<sup>1</sup> 至 M<sup>7</sup>、環 A、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

【第12項】一種醫藥組成物，其包含治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽以及藥學上可接受的載體。

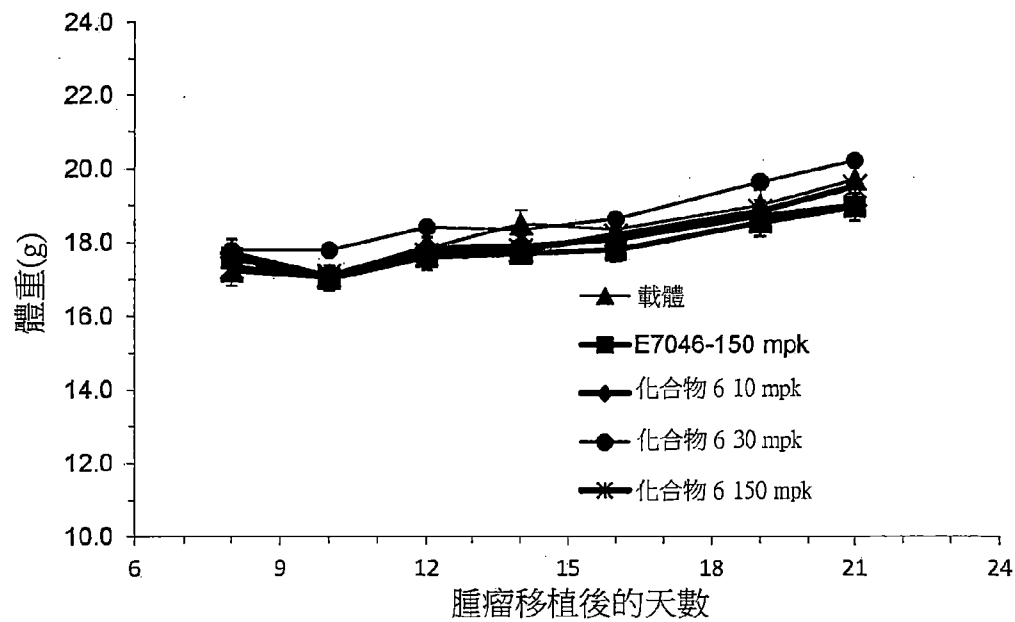
【第13項】如申請專利範圍第 12 項所述的醫藥組成物，其進一步包含抗體，其中該抗體選自易普利姆瑪單抗、曲美利木單抗(Tremelimumab)、派姆單抗、納武單抗、阿特珠單抗(Atezolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、德瓦魯單抗、匹地利單抗(Pidilizumab)、塞米普利單抗(Cemiplimab)、特瑞普利單抗、信迪利單抗、卡瑞利株單抗和替雷利株單抗。

【第14項】一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述的通式(II)所示的化合物或其對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其藥學上可接受的鹽或如申請專利範圍第 12 至 13 項中任一項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備治療癌症的藥物，其中該癌症選自乳腺癌和結腸直腸癌。

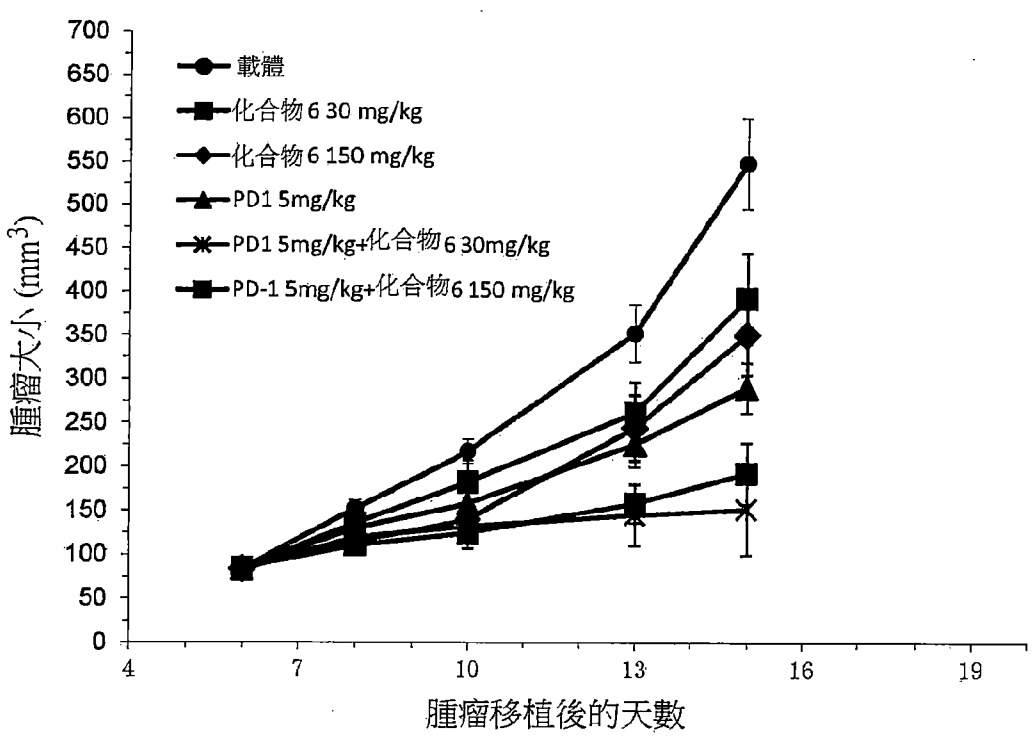
【發明圖式】



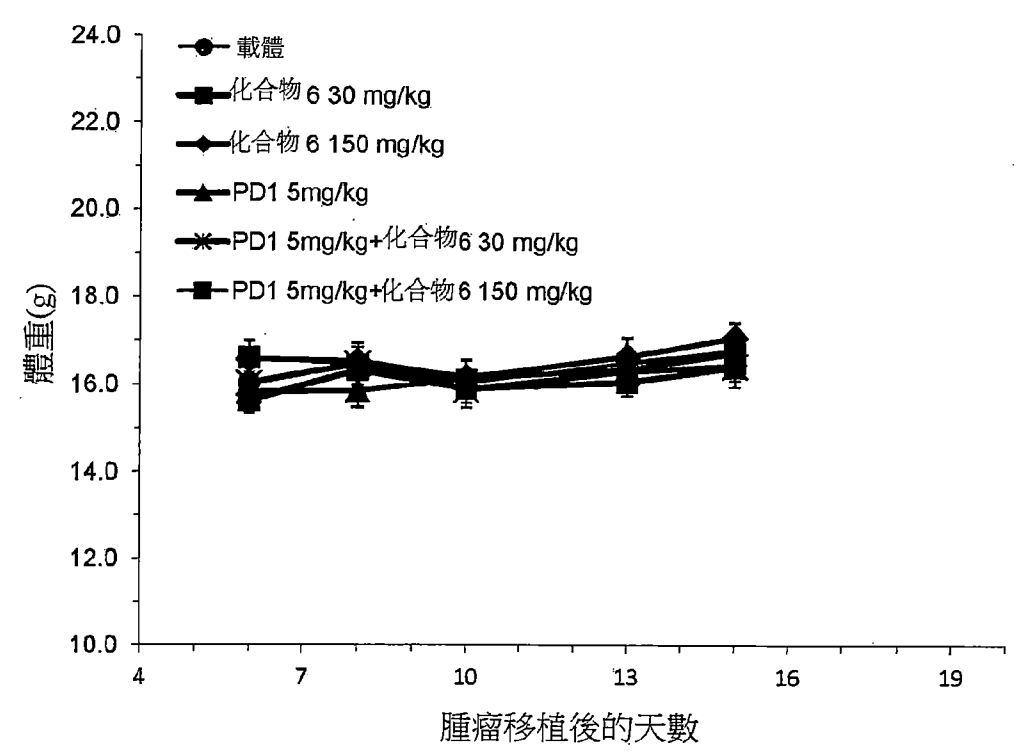
【第1圖】



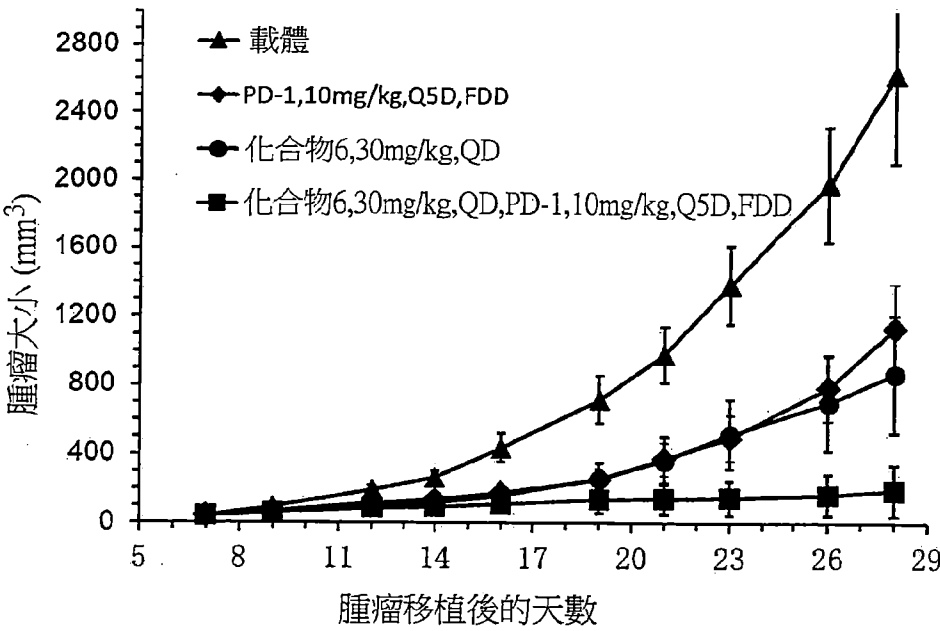
【第2圖】



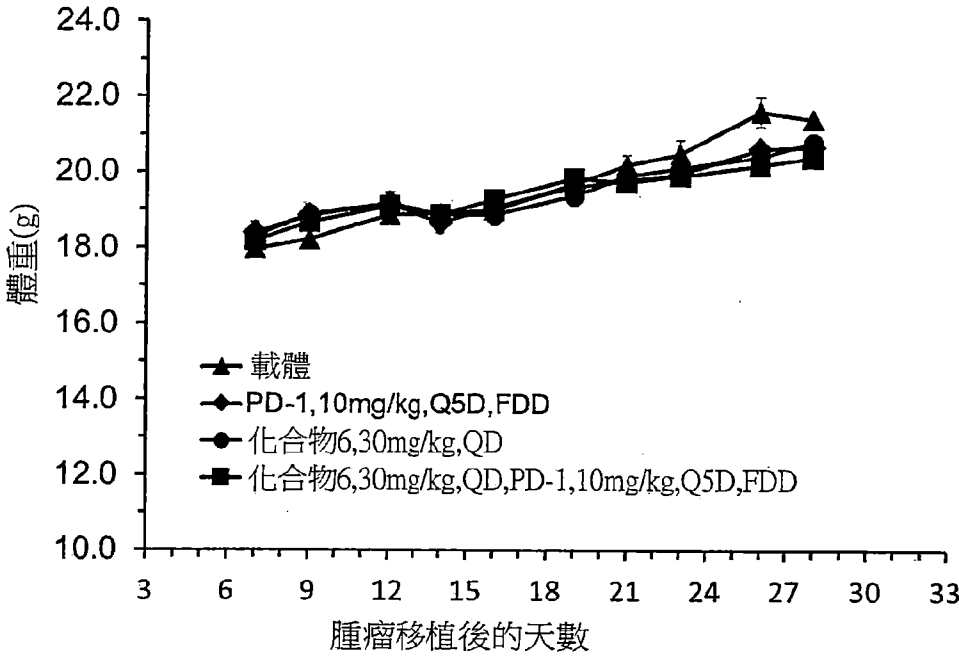
【第3圖】



【第4圖】



【第5圖】



【第6圖】