

(21) 申請案號：110148064

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 22 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/12/23

美國

63/130,123

2021/03/22

美國

63/164,095

2021/12/07

美國

63/265,052

(71) 申請人：美商瑞卡瑞思 IP 控股有限責任公司 (美國) RECURIUM IP HOLDINGS, LLC (US)

美國

(72) 發明人：張 國寶 ZHANG, GUOBAO (US)；黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；

班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN DUANE (US)；赫格德 薩伊 葛迦納

HEGDE, SAYEE GAJANAN (US)

(74) 代理人：陳長文

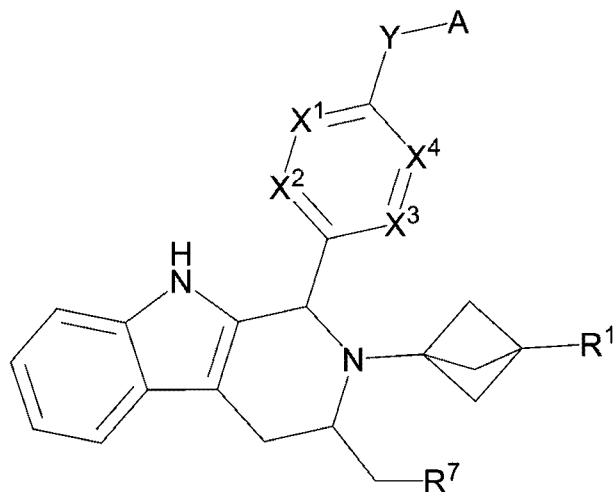
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：2 共 185 頁

(54) 名稱

雌激素受體調節劑

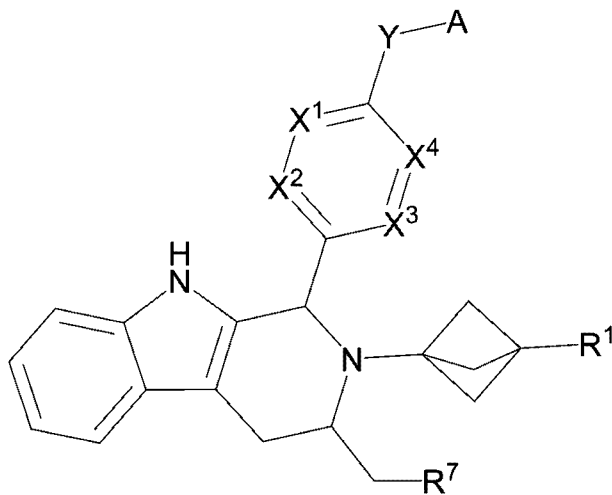
(57) 摘要

式(I)化合物係雌激素受體 $\alpha$ 調節劑，其中式(I)中之變數係描述於本揭露中。此類化合物，以及其醫藥上可接受之鹽及組成物可用於治療雌激素受體 $\alpha$ 依賴性的及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的疾病或病況，包括特徵為過度細胞增生之病況，諸如乳癌。



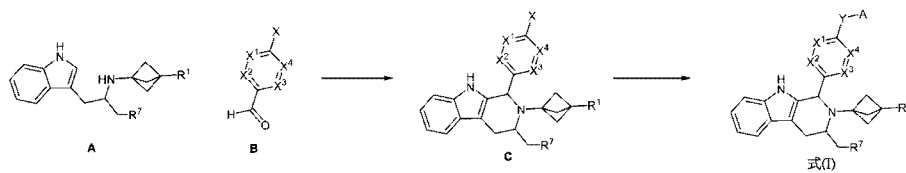
式(I)

Compounds of Formula (I) are estrogen receptor alpha modulators, where the variables in Formula (I) are described in the disclosure. Such compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions that are estrogen receptor alpha dependent and/or estrogen receptor alpha mediated, including conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as cancer.



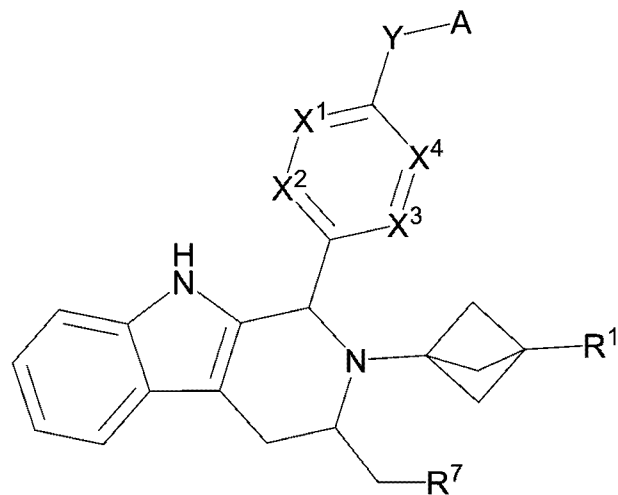
**Formula (I)**

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式(I)

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

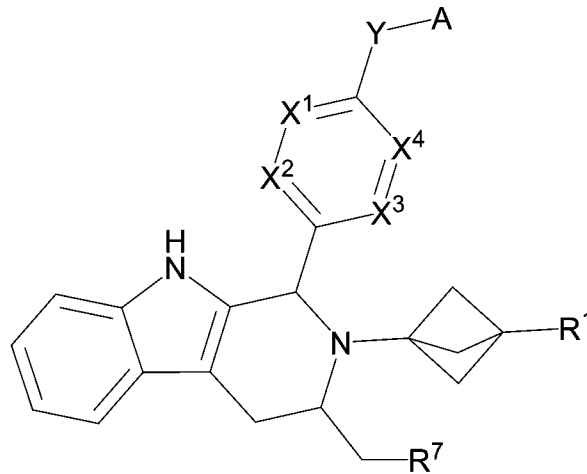
雌激素受體調節劑

### 【英文發明名稱】

ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

### 【中文】

式(I)化合物係雌激素受體 $\alpha$ 調節劑，其中式(I)中之變數係描述於本揭露中。此類化合物，以及其醫藥上可接受之鹽及組成物可用於治療雌激素受體 $\alpha$ 依賴性的及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的疾病或病況，包括特徵為過度細胞增生之病況，諸如乳癌。

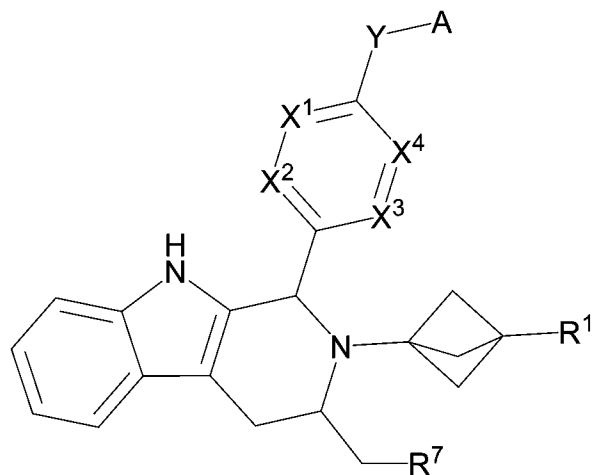


式(I)

### 【英文】

Compounds of Formula (I) are estrogen receptor alpha modulators, where the variables in Formula (I) are described in the disclosure. Such compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions that are estrogen receptor alpha dependent and/or estrogen receptor alpha mediated, including conditions characterized by excessive cellular

proliferation, such as cancer.



**Formula (I)**

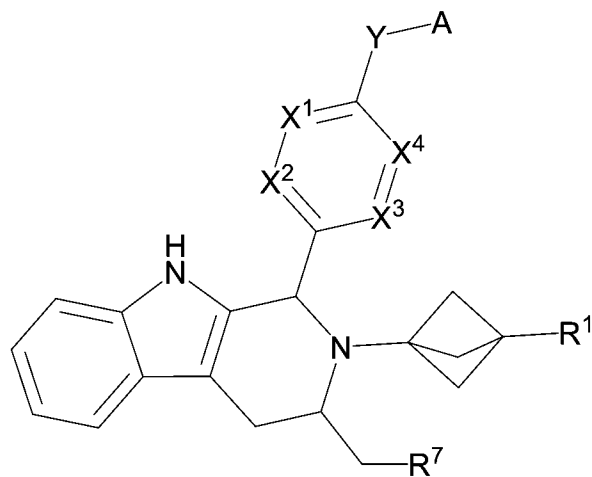
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



**式(I)**

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

雌激素受體調節劑

### 【英文發明名稱】

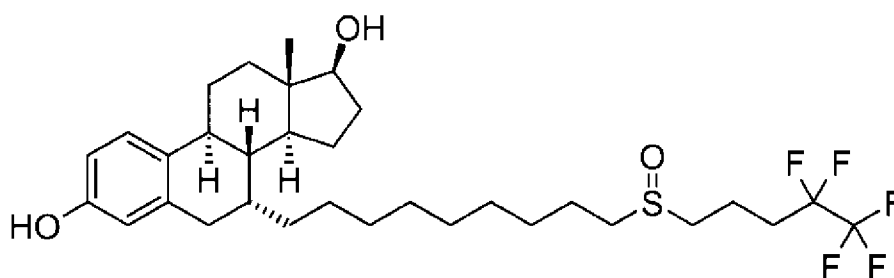
ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

### 【技術領域】

【0001】 本申請案係關於作為雌激素受體 $\alpha$ 調節劑的化合物及使用其等治療特徵為過度細胞增生之病況（諸如癌症）的方法。

### 【先前技術】

【0002】 許多癌細胞表現雌激素受體(estrogen receptor, ER)，且具有由雌激素調節的生長特徵。已發展出一些靶向ER的乳癌藥物療法。在許多情況下，該等藥物係選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)或選擇性雌激素受體降解劑(selective estrogen receptor degrader, SERD)，其對ER具有促效及/或拮抗效應。例如，氟維司群(fulvestrant)係用於治療轉移性乳癌的藥物。其對ER- $\alpha$ 具有拮抗效應，且被視為SERD。氟維司群具有下列化學結構：



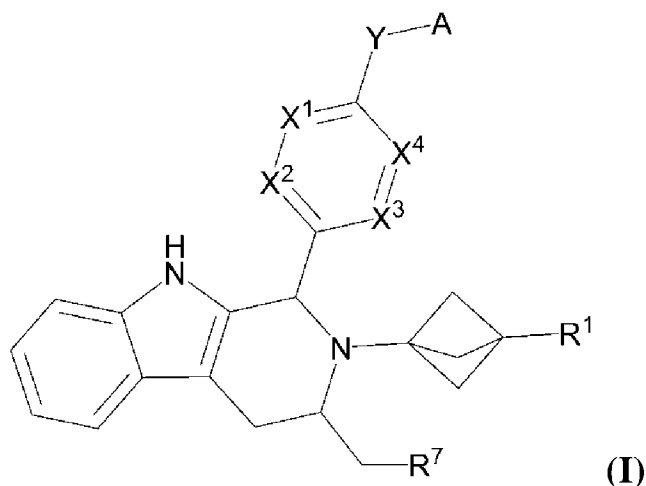
氟維司群

【0003】 亦已知許多其他 SERM 及 SERD。參見例如 WO 2017/172957。然而，仍長期感到需要耐受良好的口服給藥之SERD或

SERM，其等可用於研究及治療具有由雌激素調節的生長特徵之增生性病  
症（諸如乳癌），尤其是具有腦部轉移之乳癌。

【發明內容】

【0004】 各種實施例提供一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之  
鹽，該化合物具有以下結構：



其中：

各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及 $X^4$ 獨立地係N或 $CR^2$ ；

Y係鍵、烯基（諸如 $C_{1-6}$ 烯基或 $C_{1-3}$ 烯基）、 $-O(CR^3R^4)_m-$ 、或  
 $NH(CR^5R^6)_n-$ ；

$R^1$ 係選自H、F、OH、CN、烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）、  
鹵烷基（諸如 $C_{1-6}$ 鹵烷基或 $C_{1-3}$ 鹵烷基）、烷氧基（諸如 $C_{1-6}$ 烷氧基或  
 $C_{1-3}$ 烷氧基）、醯胺、或羥烷基（諸如 $C_{1-6}$ 羥烷基或 $C_{1-3}$ 羥烷基）；

各 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 獨立地係H、鹵素（諸如F、Cl、或  
Br）、烷氧基（諸如 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-3}$ 烷氧基）、或烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷  
基或 $C_{1-3}$ 烷基）；

$R^7$ 係H或鹵素（諸如F、Cl、或Br）；

m及n各係0、1、或2；且

A係可選地經1或多個選自下列之取代基所取代的雜環基（諸如吡啶基或吡咯啉基）：鹵素、CN、OH、烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）、烯基（諸如C<sub>1-6</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烯基）、炔基（諸如C<sub>1-6</sub>炔基或C<sub>1-3</sub>炔基）、環烷基（諸如C<sub>3-6</sub>環烷基）、鹵烷基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基）、鹵烷基胺基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基胺基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基胺基）、鹵烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基或C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基）、羥烷基（諸如C<sub>1-6</sub>羥烷基或C<sub>1-3</sub>羥烷基）、或氰烷基（諸如C<sub>1-6</sub>氰烷基或C<sub>1-3</sub>氰烷基）。

**【0005】** 各種實施例提供一種醫藥組成物，其包含有效量的式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

**【0006】** 各種實施例提供一種治療方法，該方法包含

識別需要治療疾病或病況的對象，該疾病或病況係雌激素受體 $\alpha$ 依賴性及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的；及

向該對象投予有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物。

**【0007】** 以下更詳細地描述這些及其他實施例。

#### **【圖式簡單說明】**

**【0008】**

〔圖1〕繪示用於製備式(I)化合物之通用反應方案。

〔圖2〕顯示AZD-9833及GDC-9545之化學結構。

#### **【實施方式】**

相關申請案之交互參照

**【0009】** 本申請案主張2020年12月23日提出申請之美國臨時專利申

請案第63/130,123號；2021年3月22日提出申請之美國臨時專利申請案第63/164,095號；及2021年12月7日提出申請之美國臨時專利申請案第63/265,052號。各前述申請案之揭示內容特此以全文引用之方式併入本文中。

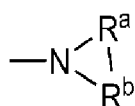
## 定義

**【0010】** 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

**【0011】** 每當基團經描述為「可選地經取代的 (optionally substituted)」時，該基團可未經取代或經一或多個指示取代基取代。同樣，當基團經描述為「未經取代或經取代的 (unsubstituted or substituted)」時，若經取代，則（多個）取代基可選自一或多個指示的取代基。若沒有指示取代基，則係意指所示的「可選地經取代的 (optionally substituted)」或「經取代的 (substituted)」基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列的基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、環烷基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、經單取代的胺基、及經二取代的胺基。

【0012】如本文中所使用，「C<sub>a</sub>至C<sub>b</sub>」中之「a」及「b」係整數，其係指基團中之碳原子數目。所指示的基團可包括性(inclusive)的含有「a」至「b」個碳原子。因此，「C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基」係指所有具有1至4個碳之烷基，亦即 CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、及(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-。如果未指定「a」及「b」，則假定此等定義中描述之最寬範圍。

【0013】如果將兩個「R」基團描述為「一起(taken together)」，則該等R基團及其等所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環。例如但不限於，如果將NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基團之R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>指示為「一起」，則表示其等係彼此共價鍵結以形成環：



【0014】如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指完全飽和之脂族烴基。烷基部份可為支鏈或直鏈。支鏈烷基之實例包括但不限於異丙基、二級丁基、三級丁基、及類似者。直鏈烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、及類似者。烷基可具有1至30個碳原子（每當其出現於本文中時，諸如「1至30」的數值範圍係指在給定範圍內之各個整數；例如，「1至30個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、至多且包括30個碳原子所組成，雖然本定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「烷基」）。烷基亦可係具有1至12個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。烷基可係經取代的或未經取代的。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」係一或多個氫原子已經一或多個鹵素原子所取代的烷基。同

樣地，「羥烷基(hydroxyalkyl)」係一或多個氫原子已經一或多個羥基所取代的烷基。同樣地，「氰烷基(cyanoalkyl)」係一或多個氫原子已經一或多個氰基所取代的烷基。

**【0015】** 本文中所使用之用語「烯基(alkenyl)」係指含有（多個）碳雙鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、及類似者。烯基可係未經取代或經取代的。

**【0016】** 本文中所使用之用語「炔基(alkynyl)」係指含有（多個）碳三鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及類似者。炔基可係未經取代或經取代的。

**【0017】** 如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和的（無雙鍵或三鍵）單環或多環烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋環烷基(bridged cycloalkyl)」係指其中環烷基含有連接非相鄰原子的一或多個原子的鍵聯的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。環烷基可在一個（或多個）環中含有3至30個原子，在一個（或多個）環中含有3至20個原子，在一個（或多個）環中含有3至10個原子，在一個（或多個）環中含有3至8個原子，或在一個（或多個）環中含有3至6個原子。環烷基可係未經取代或經取代的。典型單環烷基包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。稠合環烷基之實例係十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基、及十四氫蒽基；架橋環烷基之實例係雙環[1.1.1]戊基、

金剛烷基、及降莖烷基(norbornanyl)；而螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

**【0018】** 如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 $\pi$ -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。環烯基可在（多個）環中含有3至10個原子，或在（多個）環中含有3至8個原子。當包含二或更多個環時，環可用稠合、架橋或螺合方式連接在一起。環烯基可係未經取代或經取代的。

**【0019】** 如本文中所使用，「環炔基(cycloalkynyl)」係指在至少一個環中含有一或多個三鍵之單環或多環烴環系統。如果有多於一個三鍵，則三鍵在所有環中無法形成完全離域 $\pi$ -電子系統。環炔基可在（多個）環中含有6至10個原子，或在（多個）環中含有6至8個原子。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。環炔基可係未經取代的或經取代的。

**【0020】** 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 $\pi$ -電子系統。芳基中的碳原子數目可有所變化。例如，芳基可係C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、或C<sub>6</sub>芳基。芳基的實例包括但不限於苯、萘、及藜。芳基可係經取代或未經取代的。

**【0021】** 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指單環或多環芳環系統（具有完全離域的 $\pi$ -電子系統之環系統），其含有一或多個雜原子（例如，1、2、或3個雜原子），亦即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及硫。雜芳基之（多個）環中的原子數目可有所變化。例如，雜




係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。雜環基及雜脂環基可以在（多個）環中含有3至30個原子、在（多個）環中含有3至20個原子、在（多個）環中含有3至10個原子、在（多個）環中含有3至8個原子、在（多個）環中含有3至6個原子。此外，雜脂環中之任何氮可為四級銨化的。雜環基或雜脂環基團可係未經取代的或經取代的。此類「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧硫雜環戊烷(1,3-oxathiolane)、1,3-二硫雜環戊烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷(1,3-dithiolane)、1,4-氧硫雜環己烷、四氫-1,4-噻吡、2H-1,2-噁吡、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧嘧啶、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三吡、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌吡、吡咯啶、氮吡、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺、及其苯并稠合類似物（例如，苯并咪唑啶酮、四氫噻啉、及/或3,4-亞甲基二氧基苯基）。螺雜環基之實例包括2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.4]辛烷、及2-氮雜螺[3.4]辛烷。

**【0023】** 如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳烷基之低級伸烷基及芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於苄基、2-

苯基烷基、3-苯基烷基、及萘基烷基。

【0024】如本文中所使用，「雜芳烷基(heteroaralkyl)」及「雜芳基(烷基) (heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳烷基之低級伸烷基及雜芳基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基、及咪唑基烷基、及其苯并稠合類似物。

【0025】「雜脂環基(烷基) (heteroalicycyl(alkyl))」及「雜環基(烷基) (heterocycyl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接之雜環基或雜脂環基（作為取代基）。(雜脂環基)烷基之低級伸烷基及雜環基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【0026】如本文中所使用，「低級伸烷基(lower alkylene group)」係形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段的直鏈-CH<sub>2</sub>-繫鏈基團(tethering group)。實例包括但不限於亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、伸丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、及伸丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。低級伸烷基可藉由置換低級伸烷基之一或多個氫及/或藉由用環烷基取代同一碳上之兩個氫（例如， )來取代。

【0027】如本文中所使用，用語「羟基(hydroxy)」係指-OH基團。

【0028】如本文中所使用，「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR，其中R係本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷

氧基之非限制性列表係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。烷氧基可係經取代或未經取代的。

**【0029】** 如本文中所使用，「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、及雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可係經取代或未經取代的。

**【0030】** 「氰基(cyano)」係指「-CN」基團。

**【0031】** 如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴、及碘。

**【0032】** 「硫羰基(thiocarbonyl)」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。硫羰基可係經取代或未經取代的。

**【0033】** 「O-胺甲醯基(O-carbamy1)」係指「-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基團，其中R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

**【0034】** 「N-胺甲醯基(N-carbamy1)」係指「ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-」基團，其中R及R<sub>A</sub>可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

**【0035】** 「O-硫胺甲醯基(O-thiocarbamy1)」係指「-OC(=S)-N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基團，其中R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷

基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0036】 「N-硫胺甲醯基(N-thiocarbamyl)」係指「 $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中R及 $\text{R}_A$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0037】 「C-醯胺基(C-amido)」係指「 $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)-}$ 」基團，其中 $\text{R}_A$ 及 $\text{R}_B$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。C-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0038】 「N-醯胺基(N-amido)」係指「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中R及 $\text{R}_A$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0039】 「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」係指「 $\text{-SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)-}$ 」基團，其中 $\text{R}_A$ 及 $\text{R}_B$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0040】 「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」係指「 $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中R及 $\text{R}_A$ 可獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0041】 「O-羧基(O-carboxy)」基團係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文所定義。O-羧基可係經取代或未經取代的。

【0042】 用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代或未經取代的。

【0043】 「硝基(nitro)」係指「 $-\text{NO}_2$ 」基團。

【0044】 「次磺醯基(sulfenyl)」基團係指「 $-\text{SR}$ 」基團，其中R可係氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0045】 「亞磺醯基(sulfinyl)」基團係指「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基團，其中R可係與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0046】 「磺醯基(sulfonyl)」係指「 $\text{SO}_2\text{R}$ 」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義者相同。磺醯基可係經取代或未經取代的。

【0047】 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中一或多個氫原子經鹵素置換的烷基（例如，單鹵烷基、二鹵烷基、及三鹵烷基）。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、及2-氟異丁基。鹵烷基可係經取代或未經取代的。

【0048】 如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷氧基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、

及三鹵烷氧基)。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可係經取代或未經取代的。

**【0049】** 如本文中所使用，用語「胺基(amino)」係指 $-NH_2$ 基團。

**【0050】** 「經單取代的胺基(mono-substituted amino)」基團係指「 $-NHR$ 」基團，其中R可係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所定義。經單取代的胺基可係經取代的或未經取代的。經單取代胺基之實例包括但不限於 $-NH$ (甲基)、 $-NH$ (苯基)、及類似者。

**【0051】** 「經二取代的胺基(di-substituted amino)」基團係指「 $-NR_A R_B$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)，如本文中所定義。經二取代的胺基可係經取代的或未經取代的。經二取代胺基之實例包括但不限於 $-N$ (甲基) $_2$ 、 $-N$ (苯基)(甲基)、 $-N$ (乙基)(甲基)、及類似者。

**【0052】** 如果未指定取代基的數目(例如，鹵烷基)，則可能存在一或多個取代基。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一個實例，「 $C_1-C_3$ 烷氧基苯基( $C_1-C_3$  alkoxyphenyl)」可包括一或多個相同或不同之含有一、二、或三個原子的烷氧基。

**【0053】** 如本文中所使用，基表示具有單個未成對電子之物種，使得含有該基之物種可共價鍵結至另一種物種。因此，在此上下文中，基不一定是自由基。相反地，基表示較大分子之特定部分。用語「基

(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0054】如本文中所使用，當化學基團或單元包括星號(\*)時，該星號指示該基團或單元對另一結構的附接點。

【0055】如本文中所使用，「鍵聯基(linking group)」係指示為具有多個用於連接至二或更多個其他基團之開放價(open valencies)的基團。例如，通式 $-(\text{CH}_2)_n-$ 之低級伸烷基（其中 $n$ 係在1至10範圍中）係鍵聯基之實例，其在本文中別處描述為經由其末端碳原子來連接分子鏈段。鍵聯基之其他實例包括 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-$ 、及 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$ ，其中各 $n$ 係0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。所屬技術領域中具有通常知識者將會認知到，對於某些鍵聯基（諸如 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ ）， $n$ 可係零，在此情況下鍵聯基單純就是 $-\text{O}-$ 。所屬技術領域中具有通常知識者亦將會認知到，在本文中指稱非對稱鍵聯基時將被理解為指稱該基團之所有位向（除非另有說明）。例如，在本文中指稱 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 時將被理解為同時指稱 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 及 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 兩者。

【0056】用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸（例如，氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸（諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽）。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水楊酸、2-側氧戊二酸、或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合

物與鹼反應以形成鹽而獲得，鹽諸如胺鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽、鉀鹽、或鋰鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣或鎂鹽）、碳酸鹽、碳酸氫鹽、有機鹼（諸如二環己基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲基胺、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺、環己基胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及與胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。針對式(I)化合物，所屬技術領域中具有通常知識者理解，當鹽係藉由基於氮之基團（例如，NH<sub>2</sub>）的質子化而形成時，基於氮之基團可與正電荷締合（例如，NH<sub>2</sub>可變成NH<sub>3</sub><sup>+</sup>）並且該正電荷可由帶負電荷之相對離子（諸如Cl<sup>-</sup>）來平衡。

**【0057】** 應理解，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R-組態、或S-組態、或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的、或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物（可定義為E或Z）之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

**【0058】** 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

**【0059】** 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氕之

任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

**【0060】** 應理解，本文中所述之方法及組合包括結晶形式（亦稱為多形體，其包括相同元素組成的化合物之不同晶體堆積排列）、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似者）之溶劑合形式存在。在其他實施例中，本文描述之化合物以非溶劑合形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可與醫藥上可接受的溶劑（例如水、乙醇、或類似物）在結晶製程期間形成。當溶劑係水時即形成水合物，當溶劑係醇時即形成醇合物。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，針對本文中所提供之化合物及方法的目的，將溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

**【0061】** 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間之各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

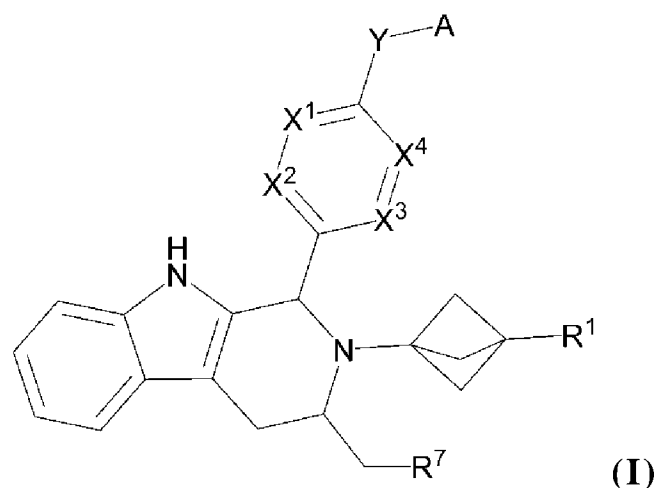
**【0062】** 本申請案及其變體特別是隨附之申請專利範圍中所使用之用語及短語，除非另有明確說明，否則應解讀為開放形式而非限制形式。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation/including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包含式或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於

提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表；且用語如「較佳地 (preferably)」、「較佳的 (preferred)」、「所欲 (desired/desirable)」及類似意義文字的使用，不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能而言係關鍵、必要、甚或重要的，反而只是意圖強調可在一具體實施例中利用或不利用之替代或額外特徵。此外，用語「包含 (comprising)」應與片語「至少具有 (having at least)」或「至少包括 (including at least)」同義地解釋。當用於製程之上下文中時，用語「包含 (comprising)」意指製程包括至少列舉之步驟，但可包括額外步驟。當用於化合物、組成物、或裝置之上下文中時，用語「包含」意指化合物、組成物、或裝置至少包括所列舉特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。同樣地，不應將以連接詞「及 (and)」連接之一群項目解讀為每一個該些項目皆必需存在於該群組中，反而應解讀為「及/或 (and/or)」，除非另有明確說明。類似地，不應將以連接詞「或 (or)」連接之一群項目解讀為該群組之中必需有互相排他性，反而應解讀為「及/或 (and/or)」，除非另有明確說明。

**【0063】** 關於在本文中使用的實質上任何複數及/或單數用語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一 (a或an)」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

化合物

**【0064】** 本文中揭示之一些實施例係關於式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽。



**【0065】** 在各種實施例中，式(I)化合物可用於改善、治療及/或診斷雌激素受體依賴性的及/或雌激素受體介導的疾病或病況。在一實施例中，疾病係癌症。在一實施例中，癌症係轉移性癌症。在一實施例中，癌症係乳癌。在一實施例中，乳癌係已轉移至至少一個選自腦、肝、骨、及肺之器官的轉移性乳癌。在一實施例中，轉移性乳癌係已轉移至腦之乳癌。在一實施例中，式(I)化合物係選擇性雌激素受體調節劑(SERM)。在一實施例中，式(I)化合物係選擇性雌激素受體降解劑(SERD)。關於各種治療用途及方法的額外細節係描述於本文別處。

**【0066】** 在各種實施例中，式(I)中之變數 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及 $X^4$ 各獨立地係N或 $CR^2$ 。在一實施例中， $X^1$ 係N；且 $X^2$ 、 $X^3$ 、及 $X^4$ 各係 $CR^2$ 。在一實施例中， $X^2$ 係N；且 $X^1$ 、 $X^3$ 、及 $X^4$ 各係 $CR^2$ 。在一實施例中， $X^1$ 及 $X^2$ 各係N；且 $X^3$ 及 $X^4$ 各係 $CR^2$ 。在一實施例中， $X^1$ 及 $X^3$ 各係N；且 $X^2$ 及 $X^4$ 各係 $CR^2$ 。

**【0067】** 在各種實施例中，式(I)之變數Y係鍵、烯基（諸如 $C_{1-6}$ 烯基或 $C_{1-3}$ 烯基）、 $-O(CR^3R^4)_m-$ 、或 $-NH(CR^5R^6)_n-$ 。在一實施例中，Y係鍵。在一實施例中，Y係烯基。例如，在一實施例中，Y係 $C_{1-6}$ 烯基（例如， $C_{1-3}$ 烯基）。在一實施例中，Y係 $-O(CR^3R^4)_m-$ ，其中m係0、1、或

2。在一實施例中，Y係-NH(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>-，其中n係0、1、或2。

**【0068】** 在各種實施例中，式(I)中之變數R<sup>1</sup>係選自H、F、OH、CN、烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）、鹵烷基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基）、烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>烷氧基）、醯胺、或羥烷基（諸如C<sub>1-6</sub>羥烷基或C<sub>1-3</sub>羥烷基）。在一實施例中，R<sup>1</sup>係H。在一實施例中，R<sup>1</sup>係F。在一實施例中，R<sup>1</sup>係OH。在一實施例中，R<sup>1</sup>係CN。在一實施例中，R<sup>1</sup>係烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）。在一實施例中，R<sup>1</sup>係鹵烷基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基）。在一實施例中，R<sup>1</sup>係烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，例如甲氧基）。在一實施例中，R<sup>1</sup>係醯胺。在一實施例中，R<sup>1</sup>係羥烷基（諸如C<sub>1-6</sub>羥烷基或C<sub>1-3</sub>羥烷基）。

**【0069】** 在各種實施例中，式(I)中之變數R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>各獨立地係H、鹵素（諸如F、Cl、或Br）、烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>烷氧基）、或烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）。在一實施例中，R<sup>2</sup>係H。在一實施例中，R<sup>2</sup>係鹵素（諸如F、Cl、或Br）。在一實施例中，R<sup>2</sup>係烷氧基。例如，在一實施例中，R<sup>2</sup>係C<sub>1-6</sub>烷氧基（例如，C<sub>1-3</sub>烷氧基）。在一實施例中，R<sup>2</sup>係烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）。在一實施例中，R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>中之至少一者係H。在一實施例中，R<sup>3</sup>係鹵素（諸如F、Cl、或Br）且及R<sup>4</sup>係H。在一實施例中，R<sup>3</sup>係烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）且R<sup>4</sup>係H。在一實施例中，R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>中之至少一者係H。在一實施例中，R<sup>5</sup>係鹵素（諸如F、Cl、或Br）且R<sup>6</sup>係H。在一實施例中，R<sup>5</sup>係烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）且R<sup>6</sup>係H。在一實施例中，R<sup>7</sup>係H。在另一個實施例中，R<sup>7</sup>係鹵素（諸如F、Cl、或Br）。

**【0070】** 在各種實施例中，式(I)中之變數A係可選地經1或多個選自

下列之取代基所取代的雜環基（諸如吡啶基或吡咯啉基）：鹵素、CN、OH、烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）、烯基（諸如C<sub>1-6</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烯基）、炔基（諸如C<sub>1-6</sub>炔基或C<sub>1-3</sub>炔基）、環烷基（諸如C<sub>3-6</sub>環烷基，例如環丙基）、鹵烷基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基）、鹵烷基胺基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基胺基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基胺基）、鹵烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基或C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基）、羥烷基（諸如C<sub>1-6</sub>羥烷基或C<sub>1-3</sub>羥烷基）、或氰烷基（諸如C<sub>1-6</sub>氰烷基或C<sub>1-3</sub>氰烷基）。在一實施例中，A係未經取代3至6員含N雜環基。在一實施例中，A係未經取代吡啶基。在一實施例中，A係未經取代吡咯啉基。

**【0071】** 在各種實施例中，式(I)中之變數A係經下列所取代之3至6員含N雜環基（諸如吡啶基或吡咯啉基）：F、CN、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基胺基、C<sub>1-3</sub>氟烷氧基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、或C<sub>1-3</sub>氰烷基。在一實施例中，A經F所取代。例如，在一實施例中，A係經F所取代之吡啶基或經F所取代之吡咯啉基。在一實施例中，A係經CN所取代。例如，在一實施例中，A係經CN所取代之吡啶基或經CN所取代之吡咯啉基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>烷基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>烷基所取代之吡啶基或經C<sub>1-3</sub>烷基所取代之吡咯啉基。在一實施例中，A經C<sub>3-6</sub>環烷基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>3-6</sub>環烷基（諸如環丙基）所取代之吡啶基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>氟烷基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>氟烷基所取代之吡啶基或經C<sub>1-3</sub>氟烷基所取代之吡咯啉基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>氟烷基胺基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>氟烷基胺基所取代之吡啶基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>氟烷氧基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>氟烷氧基所取代之

吡啶基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>羥烷基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>羥烷基所取代之吡啶基或經C<sub>1-3</sub>羥烷基所取代之吡咯啶基。在一實施例中，A經C<sub>1-3</sub>氰烷基所取代。例如，在一實施例中，A係經C<sub>1-3</sub>氰烷基所取代之吡啶基或經C<sub>1-3</sub>氰烷基所取代之吡咯啶基。

**【0072】** 在各種實施例中，式(I)化合物係如本文表1中所述之化合物。

#### 製造方法

**【0073】** 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可由具有通常知識者使用已知技術以各種方式製備，如本文提供之詳細技術作為引導。例如，在一實施例中，式(I)化合物係根據圖1中所彙總及以下實例中所述之通用反應方案來製備。圖1中所示之通用化學結構中的變數係如本文別處關於式(I)所述。

#### 治療用途及方法

**【0074】** 如本文所述，一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如本文所述之醫藥組成物可用於抑制細胞生長。在一實施例中，細胞係經識別為具有介導該細胞之生長特徵的雌激素受體。細胞生長可藉由使該細胞與有效量的下列中至少一者接觸來抑制：本文所述之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如本文別處所述之醫藥組成物。一或多種化合物、或其醫藥上可接受之鹽的此類接觸可用各種方式且在不同位置進行，包括但不限於離開活的對象（例如，在實驗室、診斷、及/或分析設置中）或靠近活的對象（例如，在例如人類之動物內或其外部部分上）。例如，一實施例提供一種治療對象之方法，其包含識別需要治療雌激素受體依賴性的及/或雌激素受體介導的疾病或病況（諸如癌症）之對象；及向

該對象投予有效量的一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如本文別處所述之醫藥組成物。另一個實施例提供一種一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物（如本文別處所述）在用於治療雌激素受體 $\alpha$ 依賴性的及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的疾病或病況（諸如癌症）之藥劑的製造之用途。

**【0075】** 疾病或病況（其係雌激素受體 $\alpha$ 依賴性及/或雌激素 $\alpha$ 受體介導的，且因此適合使用本文所述之化合物、組成物、及方法治療）之非限制性實例包括乳癌及婦癌。例如，此類疾病或病況可包括下列癌症中之一或多者：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、及子宮頸癌。一實施例提供一種一或多種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物（如本文別處所述）在治療乳癌及婦癌（在製造用於該治療的藥劑）之用途，乳癌及婦癌包括例如下列中之一或多者：乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、及子宮頸癌。在各種實施例中，化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物係用於轉移性癌症（諸如轉移性乳癌）的治療方法（或用於製造用於該治療的藥劑）。在此類治療方法及用途之各種實施例中，轉移性乳癌係已轉移至至少一個選自腦、肝、骨、及肺之器官的乳癌。在一實施例中，轉移性乳癌係已轉移至腦之乳癌。在一實施例中，轉移性乳癌係已轉移至肝之乳癌。在一實施例中，轉移性乳癌係已轉移至骨之乳癌。在一實施例中，轉移性乳癌係已轉移至肺之乳癌。

**【0076】** 如本文中所述，式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如本文別處所述之醫藥組成物可藉由各種方法投予至此類對象。在本文所述之任何用途或方法中，投予可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的各種途徑，包括但不限於口服、靜脈內、肌肉內、外用(topical)、皮

下、全身、及/或腹膜內投予至有需要之對象。

【0077】如本文中所使用，用語「治療(treat, treating, treatment, therapeutic)」及「療法(therapy)」不必然意指完全治癒或消除雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病況。可將疾病或病況之任何非所欲的徵象或症狀有任何程度的任何減輕視為治療及/或療法。另外，治療可包括可使對象對福祉或外觀的整體感覺惡化之行動。

【0078】用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」及「有效量(effective amount)」用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化化合物或醫藥製劑的量。例如，化合物、鹽、或組成物之治療有效量可為預防、減輕、或改善雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病況的症狀、或延長受治療對象之存活所需的量。此反應可發生在組織、系統、動物、或人類中，且包括減輕受治療的雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病況的徵象或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。作為劑量所需之本文揭示之化合物的治療有效量將取決於投予途徑、受治療的動物類型（包括人類）、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

【0079】用於治療所需的式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽的量將不僅隨著所選特定化合物或鹽而變化，且亦隨著投予途徑、雌激素受體依賴性的及/或雌激素受體介導的疾病或病況之性質及/或症狀、及患者的年齡及病況而變化，而最終將由主治醫師或臨床醫師來決定。在投予醫藥上可接受之鹽的情況下，劑量可以游離鹼計算。所屬技術領域中具有通常

知識者將理解，在某些情況下，可能需要以超過或甚至遠超過本文所述劑量範圍之量投予本文所揭示之化合物，以有效且積極地治療特別具侵襲性之雌激素受體依賴性的及/或雌激素受體介導的疾病或病況。

**【0080】** 然而，通常，合適之劑量將常常在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。例如，合適之劑量可在每天約0.10 mg/kg至約7.5 mg/kg體重之範圍內，諸如每天約0.15 mg/kg至約5.0 mg/kg接受者體重、每天約0.2 mg/kg至4.0 mg/kg接受者體重。化合物可以單位劑型投予；例如，每單位劑型含有1至500 mg、10至100 mg、或5至50 mg的活性成分。

**【0081】** 所欲劑量可便利地以單一劑量呈現，或呈以適當間隔投予之分開劑量，例如，以每天二、三、四、或更多個亞劑量。亞劑量本身可進一步劃分成例如多次不連續的寬鬆間隔開投予。

**【0082】** 如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知的，欲投予之有用體內劑量及具體投予模式將取決於年齡、體重、病痛嚴重性、及所治療之哺乳動物物種、所採用之具體化合物、及採用此等化合物之具體用途而有所變化。有效劑量水準（即達到所欲效果所需之劑量水準）的判定可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法來達成，例如，人體臨床試驗、體內研究、及體外研究。例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之有用劑量可藉由比較其體外活性及在動物模型中之體內活性來判定。此比較可藉由與已建立之藥物（諸如氟維司群）比較來進行。

**【0083】** 劑量及時間間隔可經個別地調節，以提供足以維持調節效應之活性部份之血漿水準或最小有效濃度(MEC)。各化合物之MEC將有所不同，但可自體內及/或體外數據估計。達成MEC所需之劑量將取決於個體特徵及投予途徑。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定來判定血漿濃

度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來判定。組成物應使用維持血漿水準高於MEC達10至90%的時間、較佳地介於30至90%之間的時間且最佳的是介於50至90%之間的時間的方案投予。在局部投予或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

**【0084】** 應注意的是，主治醫師會知道如何及何時因毒性或器官功能異常而終止、中斷、或調整投予。相反地，主治醫師亦會知道若臨床反應不充足（排除毒性），則將治療調整至較高水平。管理所關注病症時投予劑量之量值將隨待治療的雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病況的嚴重性及投予途徑而有所變化。雌激素受體依賴性及/或雌激素受體介導之疾病或病況的嚴重性可例如部分地藉由標準預後評估方法來評估。此外，劑量且可能給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重、及反應而有所變化。與以上討論之計畫類似的計畫可用於獸醫學。

**【0085】** 可使用已知方法評估本文揭示之化合物、鹽、及組成物之功效及毒性。例如，特定化合物或共用某些化學部份之化合物亞組之毒物學可藉由判定對細胞系（例如哺乳動物且較佳人類細胞系）之體外毒性來建立。此類研究之結果通常可預測在動物（例如哺乳動物）或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型（諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴）中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法（例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗）來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

#### 醫藥組成物

**【0086】** 本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可包括

有效量的一或多種本文所述之化合物（例如式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽）及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

**【0087】** 用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文中所揭示之一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分（諸如稀釋劑或載劑）之混合物。醫藥組成物促進化合物向生物體之投予。醫藥組成物亦可藉由使化合物與無機或有機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸）反應來獲得。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。

**【0088】** 用語「生理上可接受之(physiologically acceptable)」定義載劑、稀釋劑、或賦形劑，其不會消除化合物之生物活性及性質，亦不會對預期遞送組成物之動物引起明顯損傷或損害。

**【0089】** 如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物併入細胞或組織中之化合物。例如（但不限於），二甲基亞砜(DMSO)係經常利用的載劑，其促進許多有機化合物被攝入對象的細胞或組織中。

**【0090】** 如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏明顯藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見形式的稀釋劑為緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液之pH及等滲性之磷酸鹽緩衝鹽水。

**【0091】** 如本文中所使用，「賦形劑(excipient)」係指基本上惰性的物質，其經添加至醫藥組成物中以向該組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。例如，諸如抗氧化劑及金

屬螯合劑之穩定劑係賦形劑。在一實施例中，醫藥組成物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑(diluent)」係一種類型的賦形劑。

**【0092】** 在本文中描述之醫藥組成物本身可向人類患者投予，或可以其中彼等與其他活性成分（如在組合療法中）、或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組成物向人類患者投予。適當配方取決於選擇的投予途徑。用於本文所述之化合物的配方及投予之技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

**【0093】** 在本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封、包封、或製錠製程。此外，所含有的活性成分之量可有效達成其意圖目的。在本文中揭示之醫藥組合中使用的許多化合物可提供為含有醫藥上相容的相對離子之鹽。

**【0094】** 所屬技術領域存在多種投予化合物、鹽、及/或組成物之技術，包括但不限於口服、直腸、肺、外用、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內、及眼內注射。

**【0095】** 亦可以局部而非全身方式投予化合物、鹽、及/或組成物，例如經由將通常呈貯劑或持續釋放配方之化合物直接注射或植入至感染區域中。另外，可以標靶藥物遞送系統（例如塗佈組織特異性抗體之脂質體）投予化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。例如，可能需要鼻內或肺遞送以靶向呼吸疾病或病況。

**【0096】** 所欲時，組成物可呈現於可含有一或多個（含有活性成分之）單位劑型之包裝或分配裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，例如

泡殼包裝。包裝或分配器裝置可隨附投予說明。包裝或分配器亦可隨附與該容器相關聯之通知來規範藥品的製造、使用、或銷售，通知之形式係由政府機構規定，該通知反映該機構核准該藥物形式用於人類或獸醫投予。舉例來說，該通知可為美國食品與藥品管理局批准用於處方藥的標籤或產品仿單。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中配製的本文描述之化合物及/或鹽的組成物、置於適當容器中並標示用來治療所指示之病況。

### 實例

**【0097】** 額外實施例係進一步詳細描述於下列實例中，其不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範圍。

### 化合物

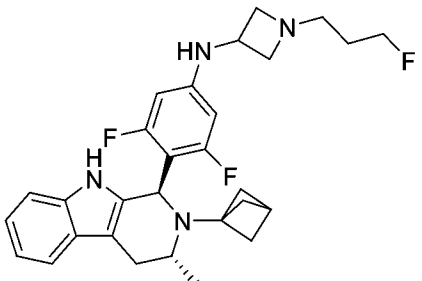
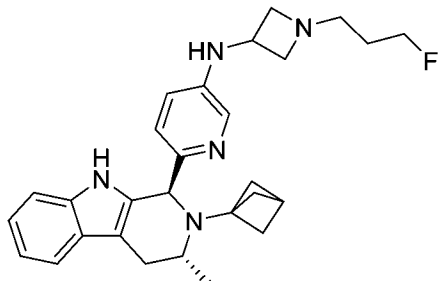
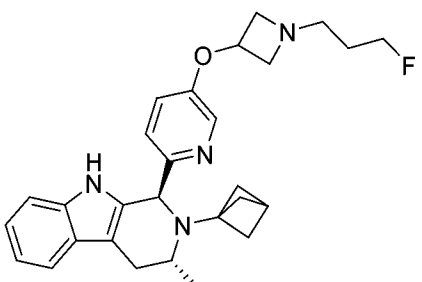
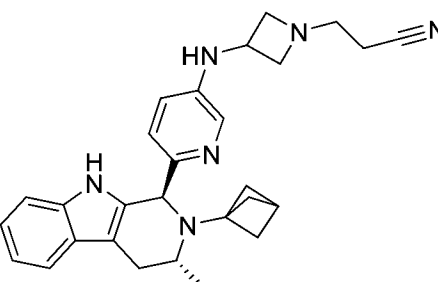
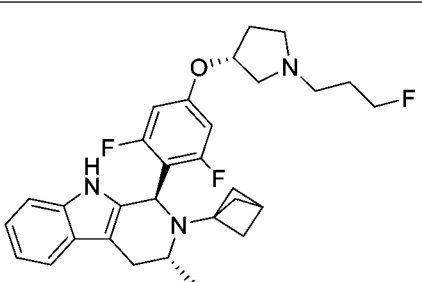
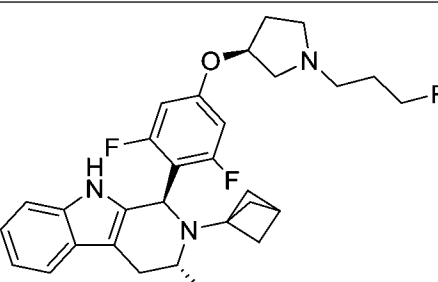
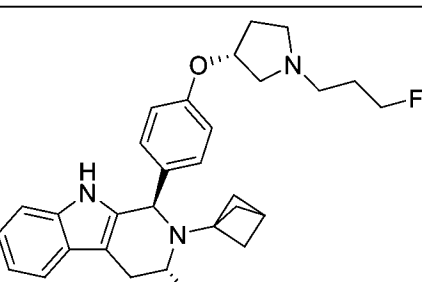
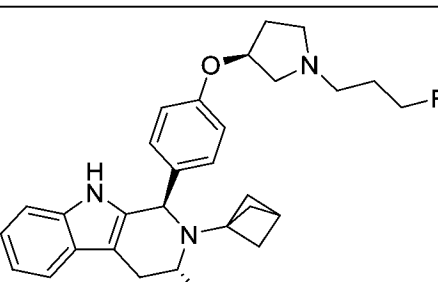
**【0098】** 表1所繪示之式(I)化合物可以各種方式使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術來製備，如本文提供之詳細教示作為引導。例如，表1所繪示之式(I)化合物可根據圖1所繪示之通用反應方案來製備，如以下通用程序所述。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，表1所示之式(I)及許多結構係非立體特定的且/或係繪示為具有未填滿之價，因此泛指同位素及/或立體化學變型，包括外消旋物、非鏡像異構物、鏡像異構物、及/或氘化版本，其可根據本文所提供之指引來製備。

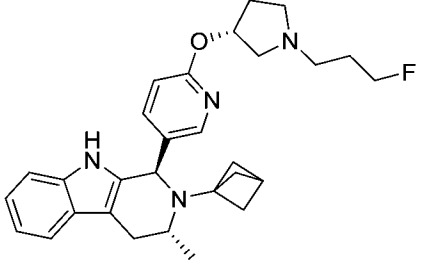
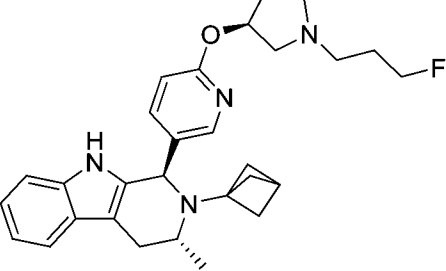
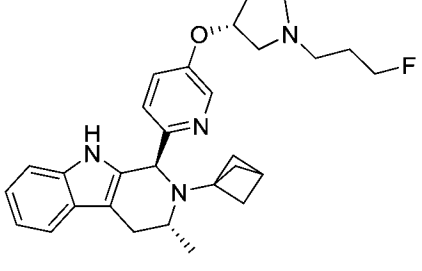
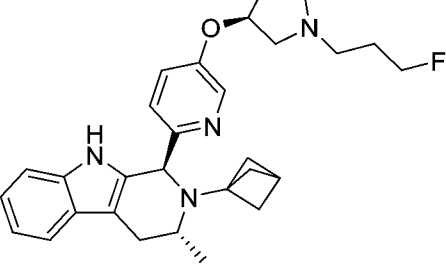
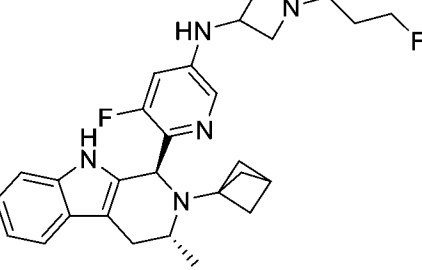
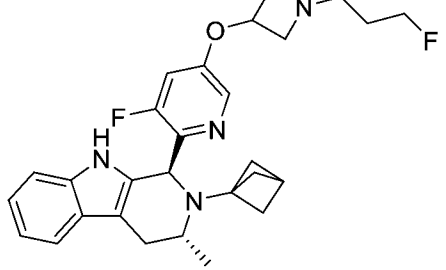
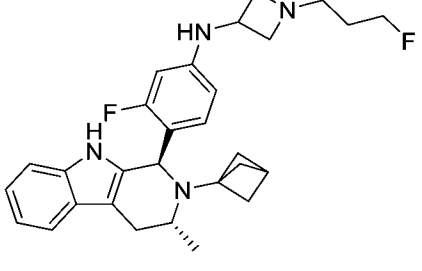
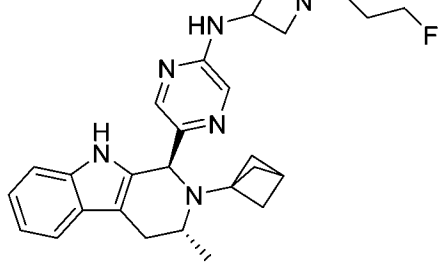
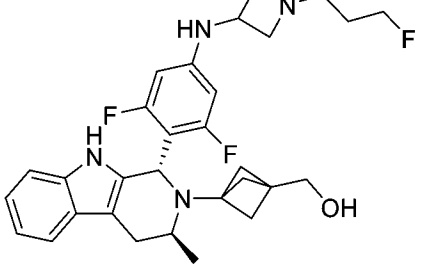
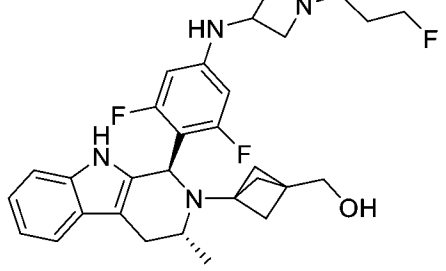
通用程序：

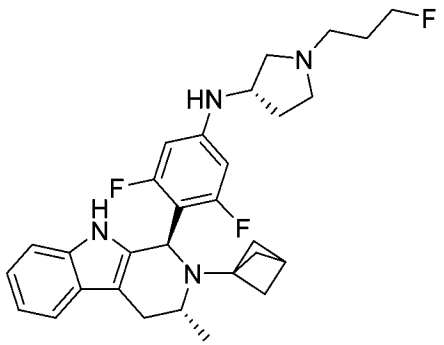
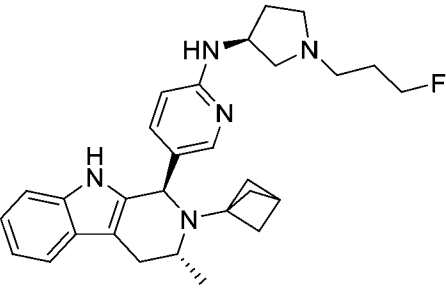
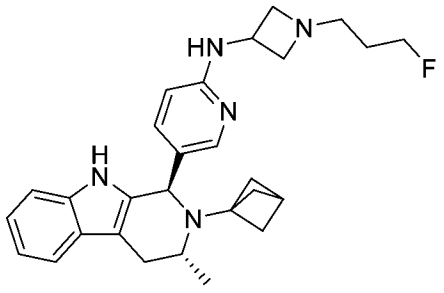
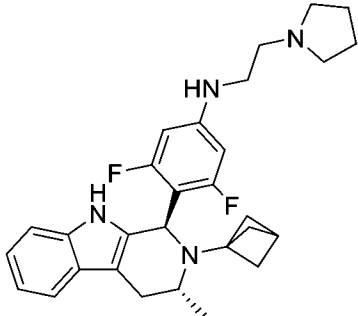
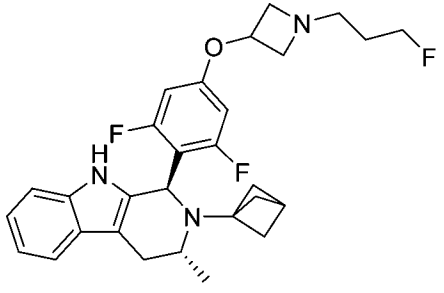
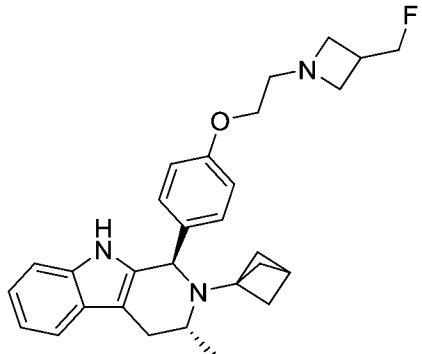
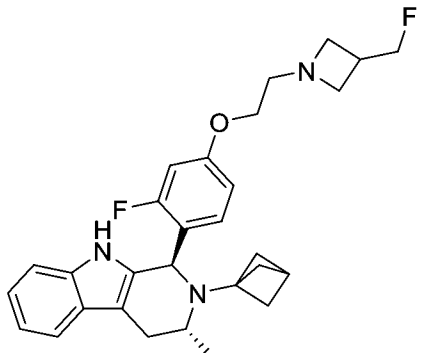
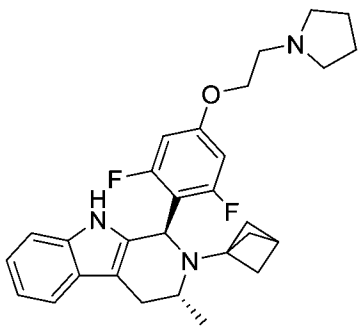
**【0099】 步驟1：**中間物A係根據專利公開案第WO 2017172957 A1號所述之程序來製備。皮克特-施彭格勒(Pictet-Spengler)反應係以類似於專利公開案第WO 2017172957 A1號所述之方式來進行。簡言之，將甲苯中之中間物A及醛B與各種量的酸混合。在90°C至130°C之各種溫度下將反應攪拌3至12小時。

【0100】 步驟2：第二步驟係藉由Pd或Cu催化之烏耳曼(Ullman)、巴哈法(Buchwald)反應、或藉由光延(Mitsunobu)或烷化反應來進行，如專利公開案第WO 2016097072號所述。

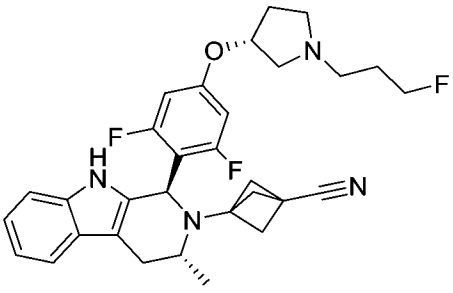
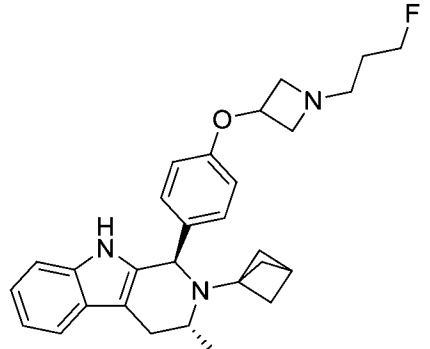
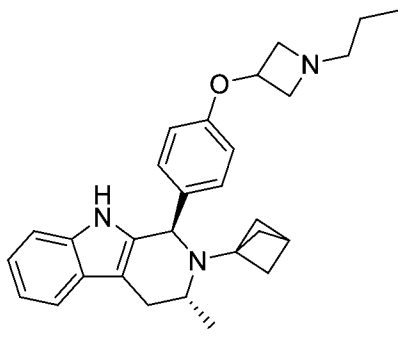
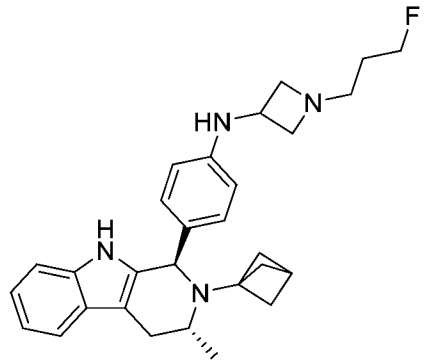
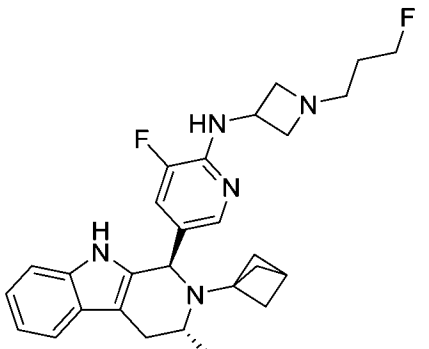
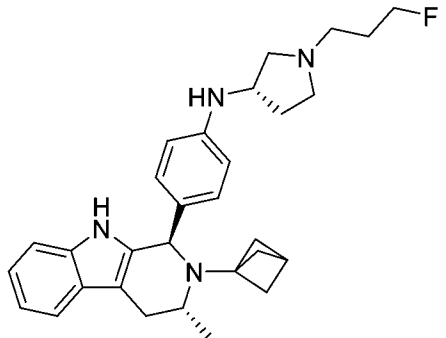
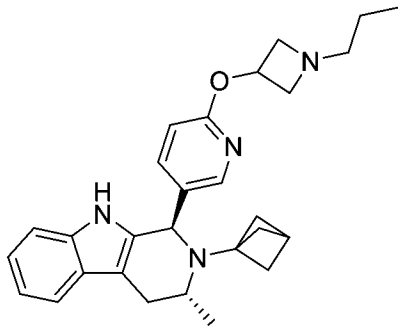
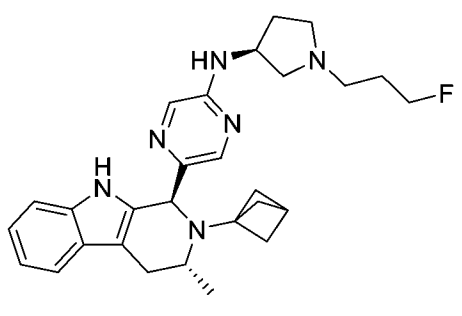
表1

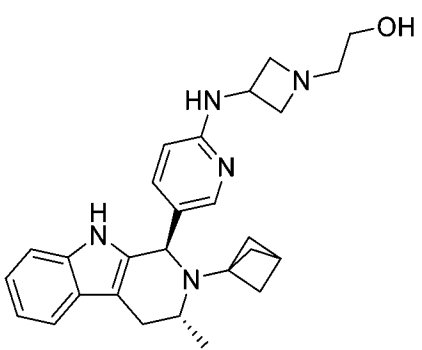
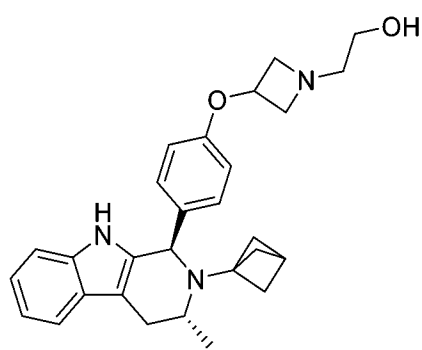
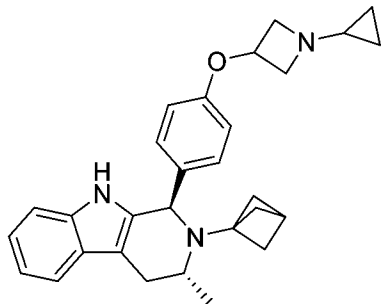
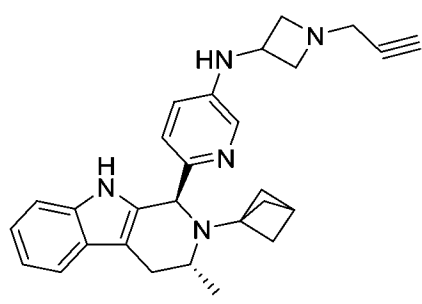
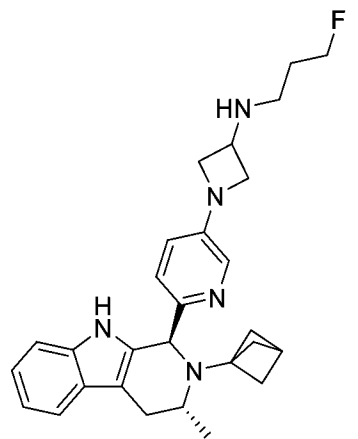
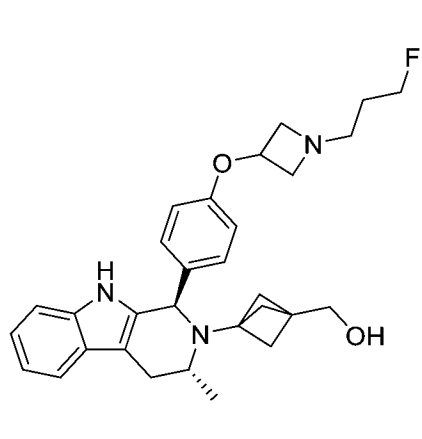
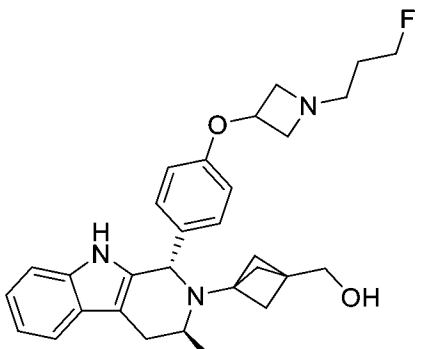
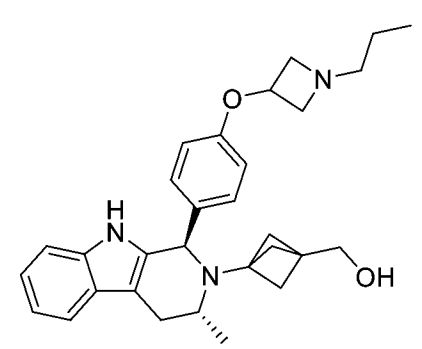
編號	化合物結構	編號	化合物結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

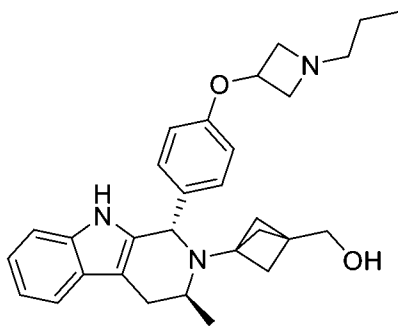
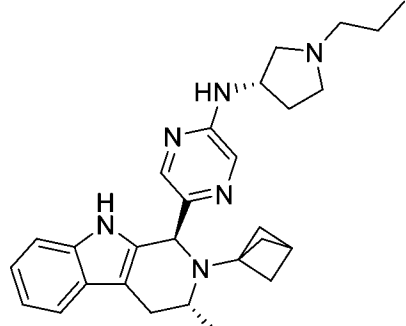
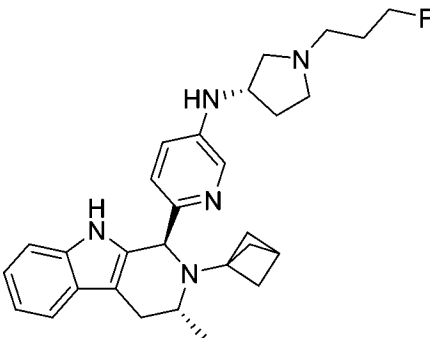
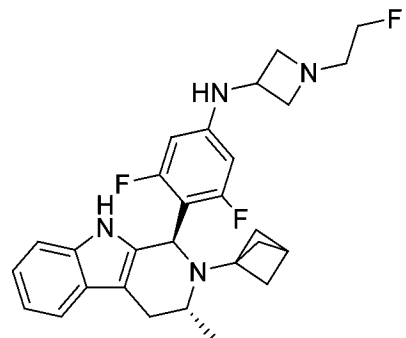
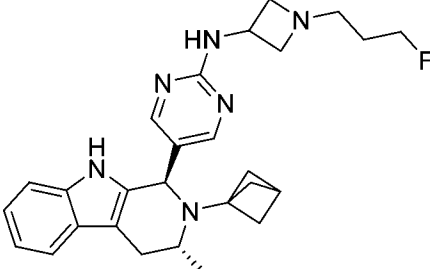
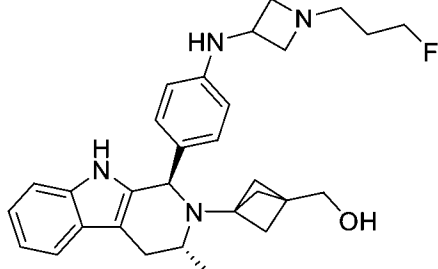
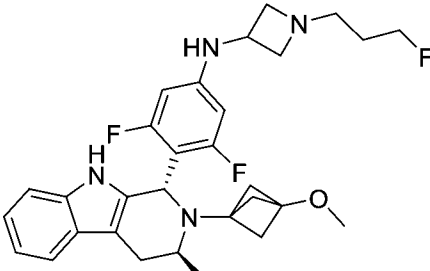
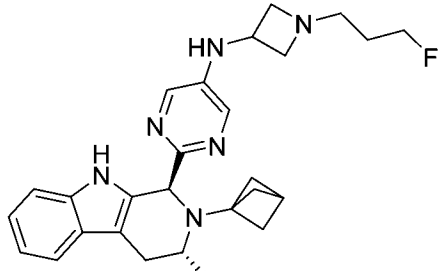
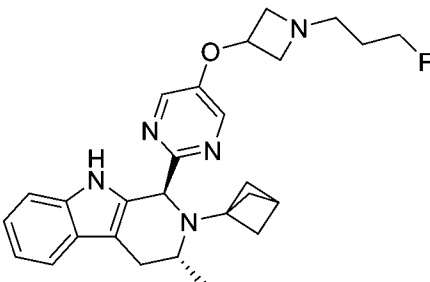
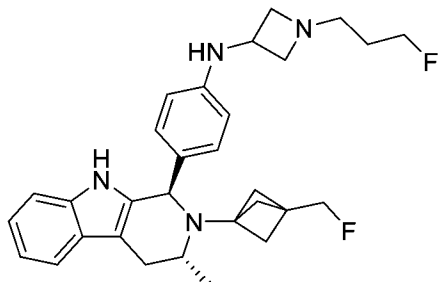
編號	化合物結構	編號	化合物結構
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

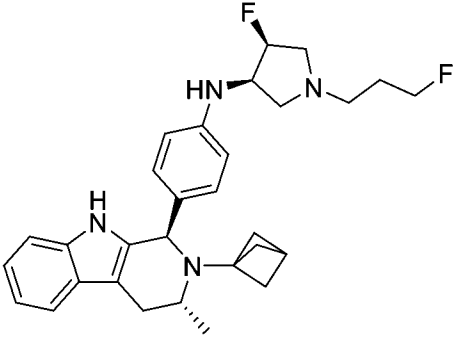
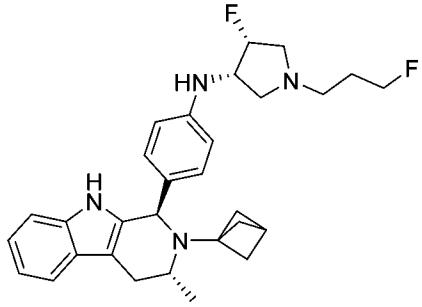
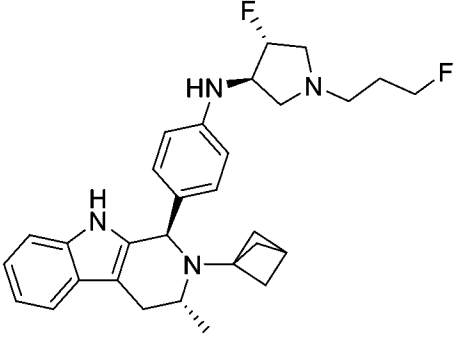
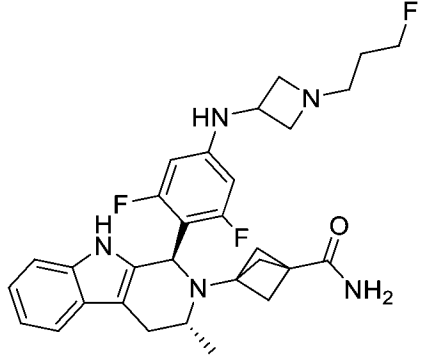
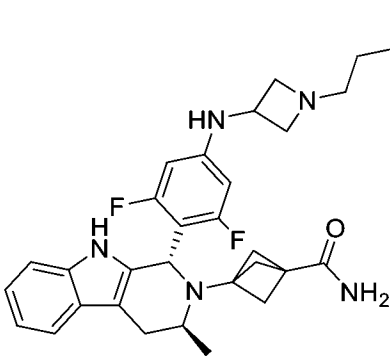
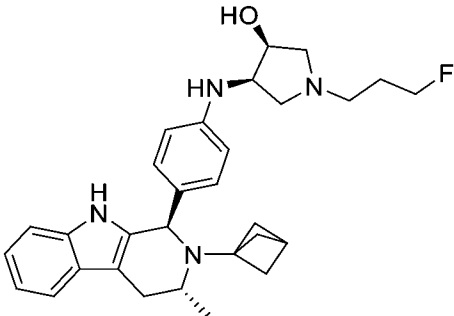
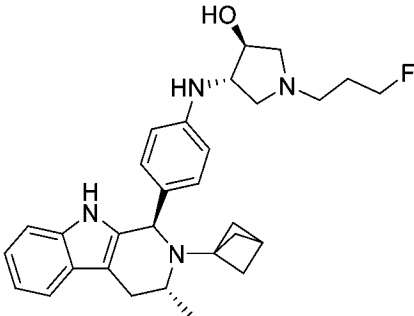
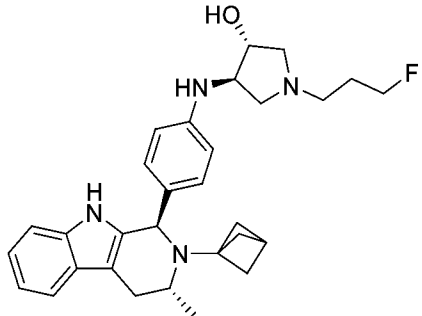
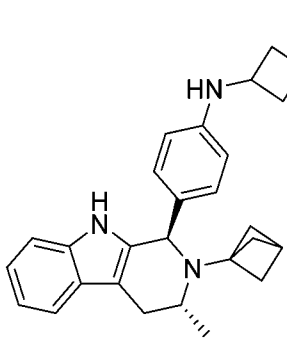
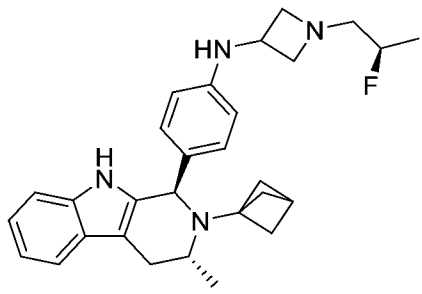
編號	化合物結構	編號	化合物結構
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

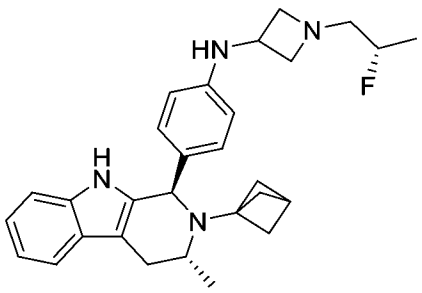
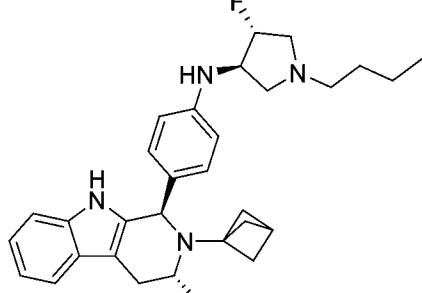
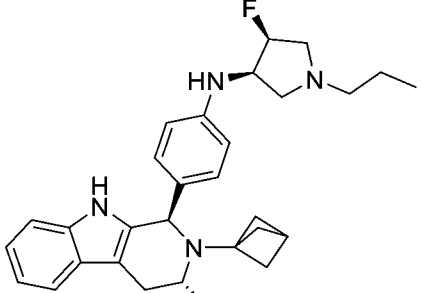
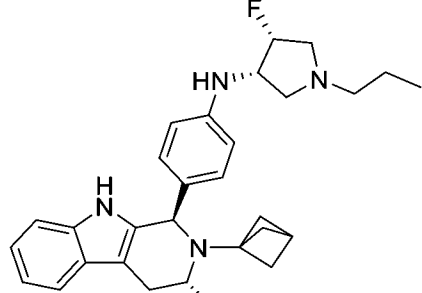
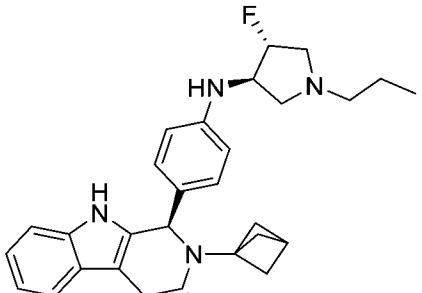
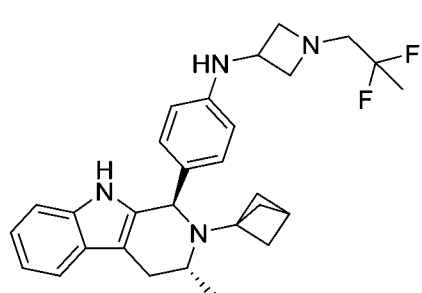
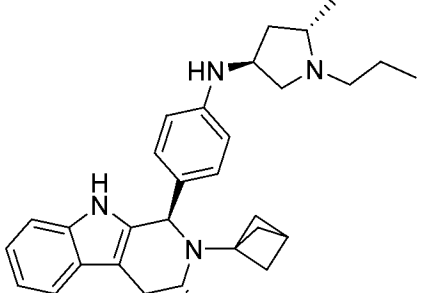
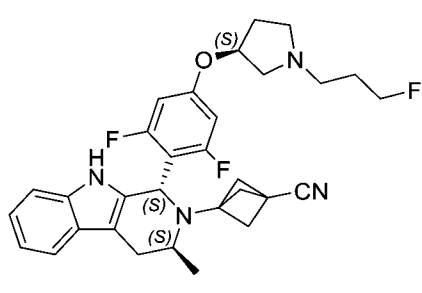
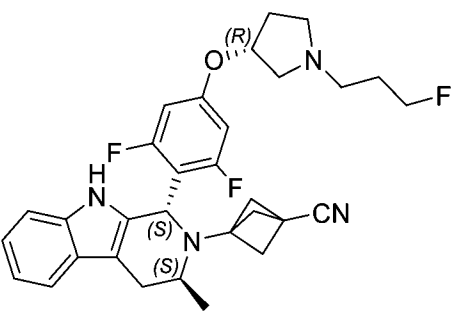
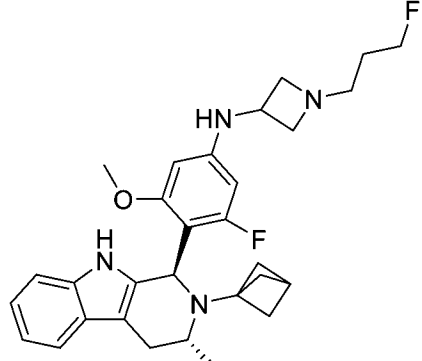
編號	化合物結構	編號	化合物結構
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82A	

編號	化合物結構	編號	化合物結構
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

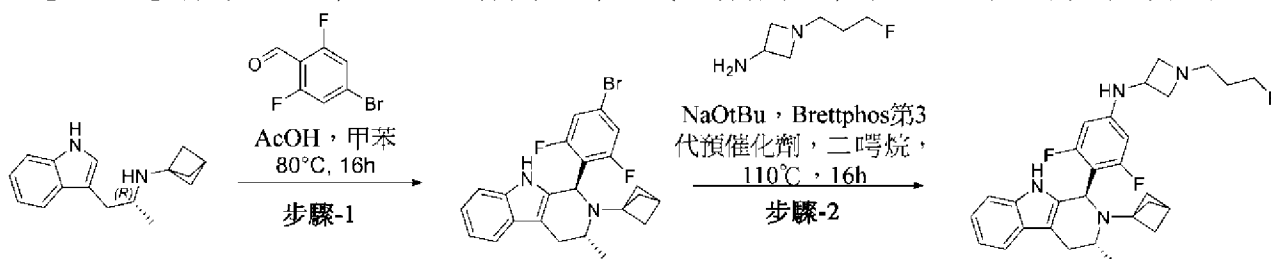


Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.01 – 3.99 (q, 1H), 3.45 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0102】 步驟2：在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(809 mg, 3.48 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加TFA (3 mL)。接著在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其蒸發，接著溶解於DCM中之10% MeOH中。接著在 $0^{\circ}\text{C}$ 下添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.8 g, 34.8 mmol)並且攪拌20分鐘然後過濾。將濾液濃縮而產出322 mg (2.44 mmol, 70%)的1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (q, 1H), 2.50 – 2.46 (m, 3H), 2.38 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H)。

### 實例1

N-(4-(((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物1)



【0103】 步驟1.向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(1 g, 4.16 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴-2,6-二氟苯甲醛(1.01 g, 4.58 mmol)，接著添加AcOH (0.36 mL, 6.24 mmol)並且在 $80^{\circ}\text{C}$ 下攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱

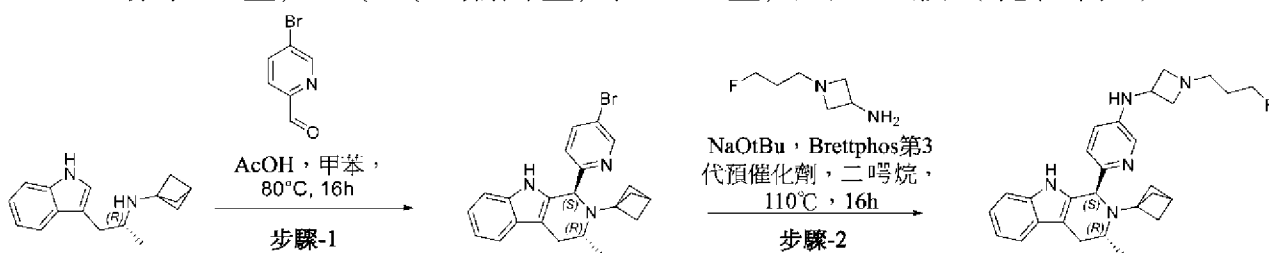
層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (700 mg 1.57 mmol, 38%產率)。MS (ESI)  $m/z$  443.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.52 (s, 1H), 7.41-7.37 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.77 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.07 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

**【0104】** 步驟2.向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(500 mg, 1.12 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(223.6 mg, 1.69 mmol)及Na*O**t*-Bu (188.2 mg, 1.96 mmol), 並將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(30.45 mg, 0.03 mmol)並將反應混合物再次除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後, 將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (158 mg, 0.31 mmol, 28%產率) (化合物1)。MS (ESI)  $m/z$  495.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.42 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H) 5.14 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H),

3.63 - 3.55 (m, 3H), 2.90 (dd,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 2.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 5H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

## 實例2

6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡唑-3-基)吡啶-3-胺 (化合物2)

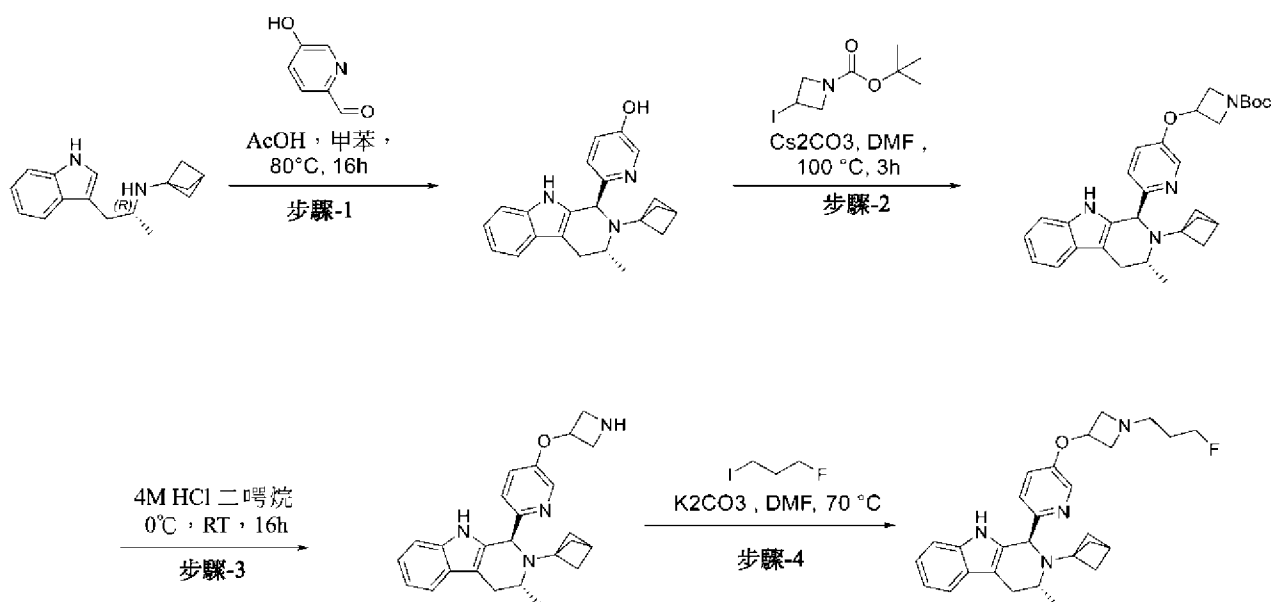


**【0105】** 步驟1：向(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(500 mg, 2.07 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加5-溴吡啶甲醛(424.5 mg, 2.28 mmol)，接著添加AcOH (0.18 mL, 3.10 mmol)，並在90°C下將所得混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並萃取至EtOAc (2x 50 mL)中。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出400 mg (0.98 mmol, 47%)的(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚。MS (ESI)  $m/z$  408.40 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.51 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.12 - 3.06 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0106】** 步驟2：向(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(400 mg, 0.98 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(194 mg, 1.47 mmol)、NaOt-Bu (188.2 mg, 1.96 mmol)，並將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。接下來添加Brettphos第3代預催化劑(44.39 mg, 0.05 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著將其加熱至110°C達16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2× 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出112.8 mg (0.24 mmol, 25%)的6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺(化合物**2**)。MS (ESI) *m/z* 460.57 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 3H), 6.80 – 6.77 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.68 (br, 2H), 3.52 (br, 1H), 2.96 – 2.92 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 2.75 (q, 2H), 2.61 – 2.44 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

### 實例3

(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(化合物**3**)



**【0107】** 步驟1：向(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(1 gm, 4.16 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加5-羥基吡啶甲醛(561.38 mg, 4.56 mmol)，接著添加AcOH (0.36 mL, 6.24 mmol)，並在80°C下將所得反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2x 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出220 mg (0.63 mmol, 15%)的6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-3-醇。MS (ESI) *m/z* 345.42 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.48 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 3H), 1.59 - 1.57 (m, 5H), 1.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

**【0108】** 步驟2：在室溫下向6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)吡啶-3-醇(220 mg, 0.63 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液添加3-碘吡啶-1-羧酸三級丁酯(216.35 mg,

0.76 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (307.89 mg, 0.94 mmol)。接著將其加熱至 $100^\circ\text{C}$ 達3小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應用水(30 mL)稀釋並用EtOAc ( $2 \times 30$  mL)萃取。收集合併之有機層，用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出155 mg (0.31 mmol, 49%)的3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯。MS (ESI)  $m/z$  501.55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.2 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.21 (s, 2H), 1.11 (d,  $J = 3.6$  Hz, 3H)。

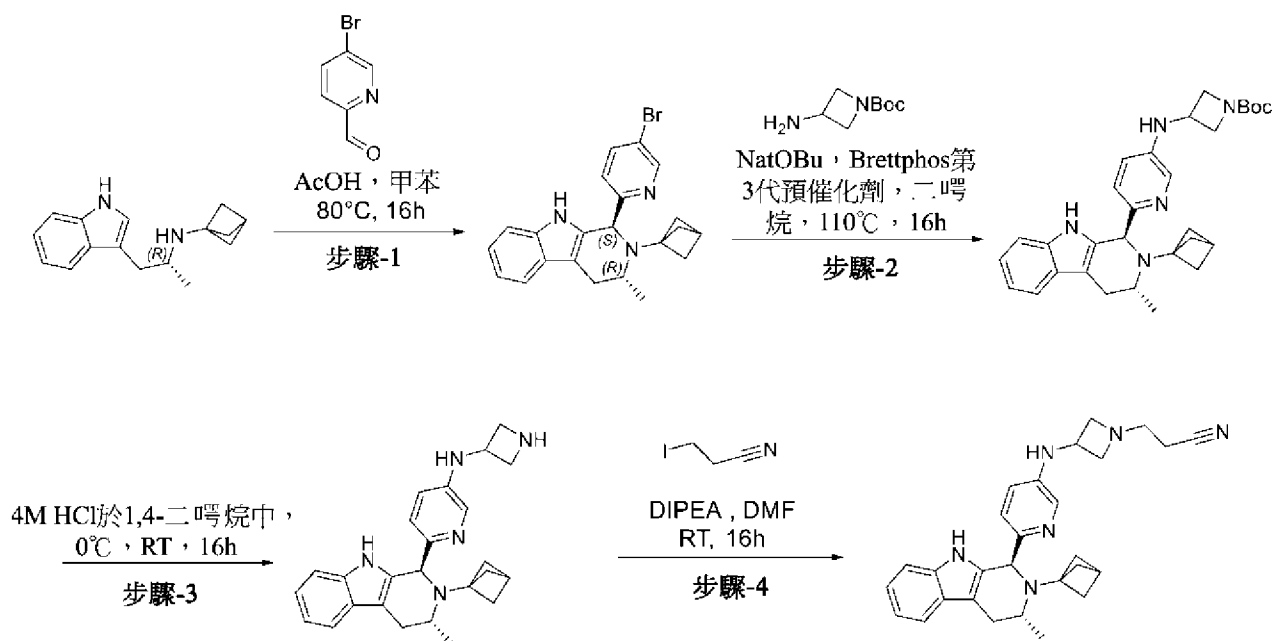
**【0109】** 步驟3：在 $0^\circ\text{C}$ 下向3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(155 mg, 0.31 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液添加1,4-二噁烷(2 mL)中之4M HCl。接著在室溫下將其攪拌16小時。在反應完成後，將其直接蒸發。將粗產物用二乙醚研製而產出200 mg (0.49 mmol, 量化產率)的(1*S*,3*R*)-1-(5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶。MS (ESI)  $m/z$  403.79  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.7 (s, 1H), 9.78-9.61 (m, 2H), 8.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.56

(s, 2H), 3.40-3.30 (m, 3H), 2.87 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.47 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

**【0110】** 步驟4：在室溫下向(1*S*,3*R*)-1-(5-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(200 mg, 0.49 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加1-氟-3-碘丙烷(103.25 mg, 0.54 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (203 mg, 1.49 mmol)。在70°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2× 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出62 mg (0.13 mmol, 27%)的(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(化合物3)。MS (ESI)  $m/z$  461.42 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.2 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 -7.15 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.50 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.72 - 3.73 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.73-1.52 (m, 5H), 1.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.30 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

#### 實例4

3-(3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶-1-基)丙腈(化合物4)



**【0111】** 步驟1：向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吲哚-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(5 g, 20.82 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液添加5-溴吡啶甲醛(3.75 g, 22.84 mmol)，接著添加AcOH (1.8 mL, 16.24 mmol)。在80°C下將所得混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至20%乙酸乙酯洗提來純化而供給(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(4.3 g, 10.53 mmol, 50%)。MS (ESI) *m/z* 408.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.3 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H)。7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02-2.97 (dd, *J* = 14 Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.23 (s, 1H)。1.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0112】 步驟2：向(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(4.3 g, 10.53 mmol)於二噁烷(45 mL)中之溶液添加NaO<sup>t</sup>Bu (4.0 g, 41.62 mmol)、Boc吡啶(1.82 g, 10.59 mmol)、Brettphos第3代預催化劑(289.3 mg, 0.31 mmol)，並使用氬氣將反應混合物除氣15分鐘。在110°C下將反應混合物加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應通過矽藻土墊過濾。收集濾液，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而供給3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g, 2.20 mmol, 20%)。MS (ESI) *m/z* 500.54 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.17 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.80-6.78 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 3H), 3.61-3.54 (m, 3H), 2.93 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0113】 步驟3：在0°C下向3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.1 g, 2.20 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加二噁烷(15 mL, 5.56 mmol)中之4M HCl。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物蒸發並用二乙醚(25 mL)接著戊烷(25 mL)洗滌而供給*N*-(吡啶-3-基)-6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-胺 (1.5 g, 3.44 mmol, 量化產率)。MS (ESI) *m/z* 400.30 [M+H]<sup>+</sup>。

【0114】 步驟4：向3-(3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶-1-基)丙腈(0.45 g, 1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液添加3-碘丙腈(0.22 g, 1.23 mmol)，接著添加DIPEA (1.9 g, 13.92 mmol)。接著在室溫下將所得反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物用冷水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給3-(3-((6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)胺基)吡啶-1-基)丙腈 (化合物4) (133.2 mg, 0.29 mmol, 22%)。MS (ESI) *m/z* 453.85 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.81-6.78 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.67-3.7 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.96-2.92 (dd, *J* = 4, 6.8 Hz, 1H), 2.85- 2.81 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 5H), 2.20 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

### 中間物2



【0115】 向吡咯啶-3-醇(5.0 g, 57.39 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(23.8 g, 172.17 mmol)，接著添加1-氟-3-碘丙烷(9.7 g, 68.86 mmol)，並在50°C下將所得反應混合物攪拌16小時。將反應混合物

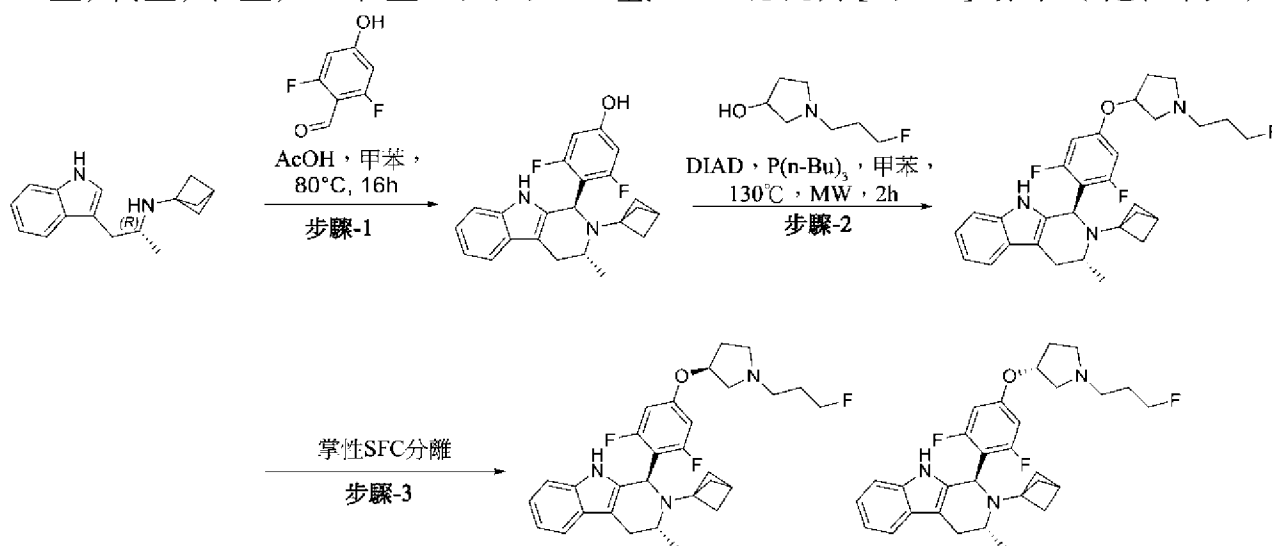
用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之40至45% EtOAc洗提來純化而供給1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (3.8 g, 25.81 mmol, 52%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.66- 4.64 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 1H.)

### 實例5

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物5)

### 實例6

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物6)



**【0116】** 步驟1：向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(1 g, 4.16 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(1.01 g, 4.58 mmol)，接著添加AcOH (0.36 mL, 6.24 mmol)，並在80°C下將所得反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷

第 51 頁(發明說明書)

卻至室溫，用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟酚(1.0 g, 2.63 mmol, 63%產率)。MS (ESI) *m/z* 381.41 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 6.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.73 (br, s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

**【0117】** 步驟2：在0°C下向4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟酚(1.2 g, 3.15 mmol)於甲苯(12 mL)中之溶液添加1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-醇(557.08 mg, 3.78 mmol)、三正丁基膦(1.27 g, 6.31 mmol)、及偶氮二羧酸二異丙酯(1.24 mL, 6.31 mmol)。接著將所得反應混合物加熱至130°C並在微波輻射下攪拌2小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(15 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(240 mg, 0.47 mmol, 15%)。MS (ESI) *m/z* 510.46 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.52 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.88 (s,

1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.4 (m, 1H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 6H), 1.57 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。

**【0118】** 步驟3：將(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(240 mg, 0.47 mmol)藉由掌性SFC純化而供給峰1 (化合物**5**, 80 mg) 及峰2 (化合物**6**, 75 mg) 。化合物**5**：MS (ESI)  $m/z$  510.56  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 6.59 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 6H), 1.75 (d,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H) 。化合物**6**：MS (ESI)  $m/z$  510.56  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 2H), 6.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.52 - 4.55 (m, 1H), 4.40 - 4.43 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.91 - 2.96 (m, 1H), 2.84 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.82 (m, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 6H), 1.58 (d,  $J = 9.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) 。化合物**5**及化合物**6**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例7

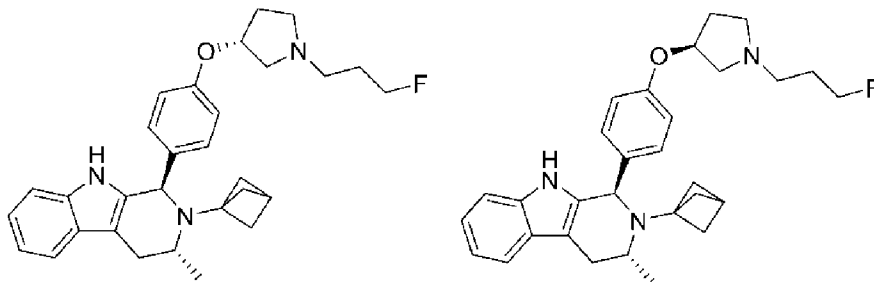
(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧

基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物7)

### 實例8

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧

基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物8)



**【0119】** 化合物7及8係依照類似於針對以上實例5及6所述者之程序來製備。化合物7：MS (ESI)  $m/z$  474.58  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.29 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.54-4.40 (dt,  $J_1=12$  Hz,  $J_2=5.6$  Hz, 2H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物8：MS (ESI)  $m/z$  474.58  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.3 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 3.45-3.31 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.83-1.71 (m, 6H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物7及化合物8之絕對立體化學係任意指派的。

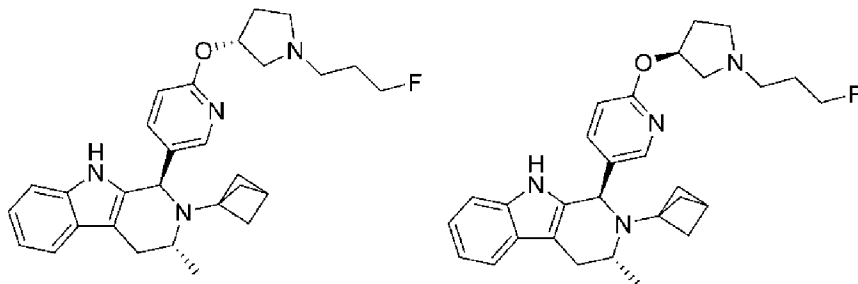
### 實例9

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧

基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**9**)

### 實例10

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**10**)



【0120】 化合物**9**及**10**係依照類似於針對實例**5**及**6**所述者之程序來製備。化合物**9**：MS (ESI)  $m/z$  475.49  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 6H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**10**：MS (ESI)  $m/z$  475.49  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 6H), 1.58 - 1.55 (m, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**9**及化合物**10**之絕對立體化學係任意指派的。

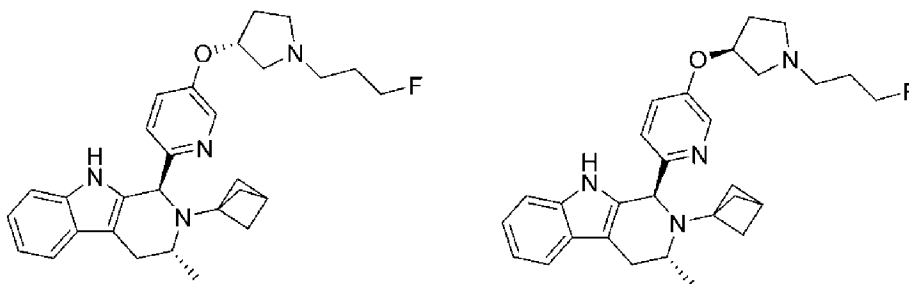
### 實例11

第 55 頁(發明說明書)

(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**11**)

### 實例12

(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**12**)

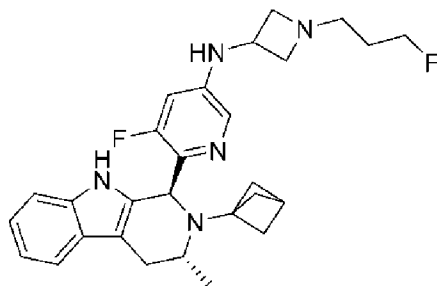


【0121】 化合物**11**及**12**係依照類似於針對實例**5**及**6**所述者之程序來製備。化合物**11**：MS (ESI)  $m/z$  475.49  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 6H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**12**：MS (ESI)  $m/z$  475.45  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.50 - 2.41 (m, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 6H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**11**及化合物**12**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例13

6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]

吡啶-1-基)-5-氟-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺 (化合物**13**)

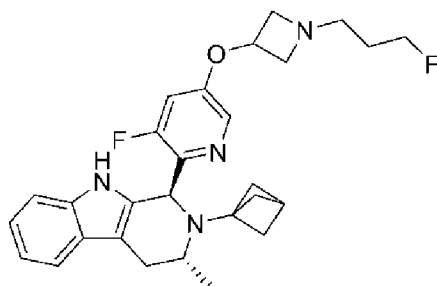


【0122】 化合物**13**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  478.39  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  10.35 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J=12.8$  Hz, 2 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.51 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.63 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.52-3.54 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 3H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 3H), 1.69-1.60 (m, 5H), 1.13 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H)。 $^{19}F$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -124.52 (d,  $J=12.0$  Hz, 1F) -217.68-218.07 (m, 1F)。

#### 實例14

(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(3-氟-5-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (化合物**14**)



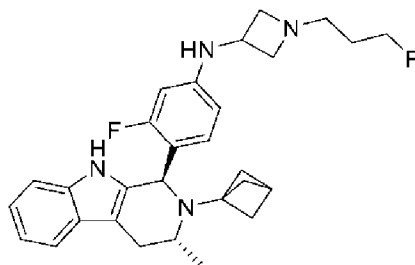
【0123】 化合物**14**係依照類似於針對實例**3**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  479.45  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.4 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (dd,  $J$

= 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.86 (q, 1H), 4.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.72 - 3.73 (m, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.78 - 1.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 5H), 1.14 (d, 3H)。

### 實例15

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物15)

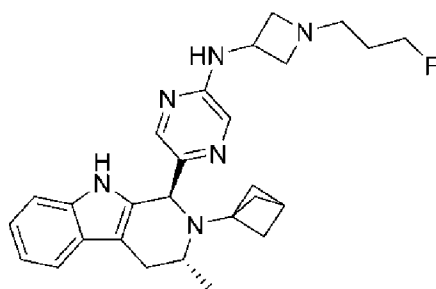


【0124】 化合物15係依照類似於針對實例1所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  477.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=19.6$  Hz, 1H), 7.032-6.9 (m, 2H), 6.62 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.30-6.15 (m, 3H) 5.14 (s, 1H), 4.50 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.75-1.59 (m, 8H), 1.23 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H),  $^{19}F$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -118.73 (s, 1F), -217.62-218.01 (m, 1F)。

### 實例16

5-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺 (化合物16)



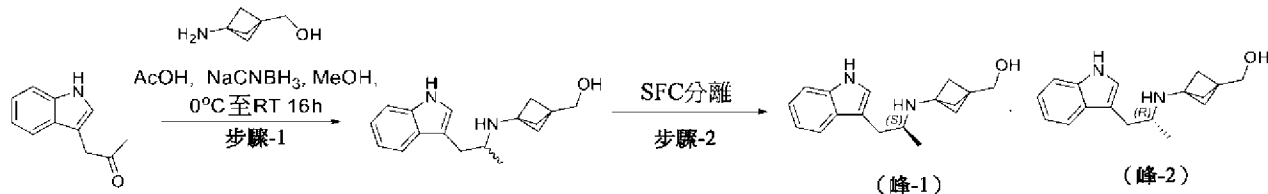
【0125】 化合物**16**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  461.08  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=14.8$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 4.9 (s, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 1H), 3.59-3.32 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.44-2.5 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.75-1.55 (m, 8H), 1.11 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H),  $^{19}F$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -218.32-217.93 (m, 1F)。

### 中間物**3A**、**3B**

(S)-(3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇

(R)-(3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇



【0126】 步驟1：向1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-酮(6 g, 34.68 mmol)於MeOH (50 mL)中之攪拌溶液添加(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(1.01 g, 4.58 mmol)，接著添加AcOH (4.35 mL, 69.36 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。接著添加NaCNBH<sub>3</sub> (1.01 g, 4.58 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉

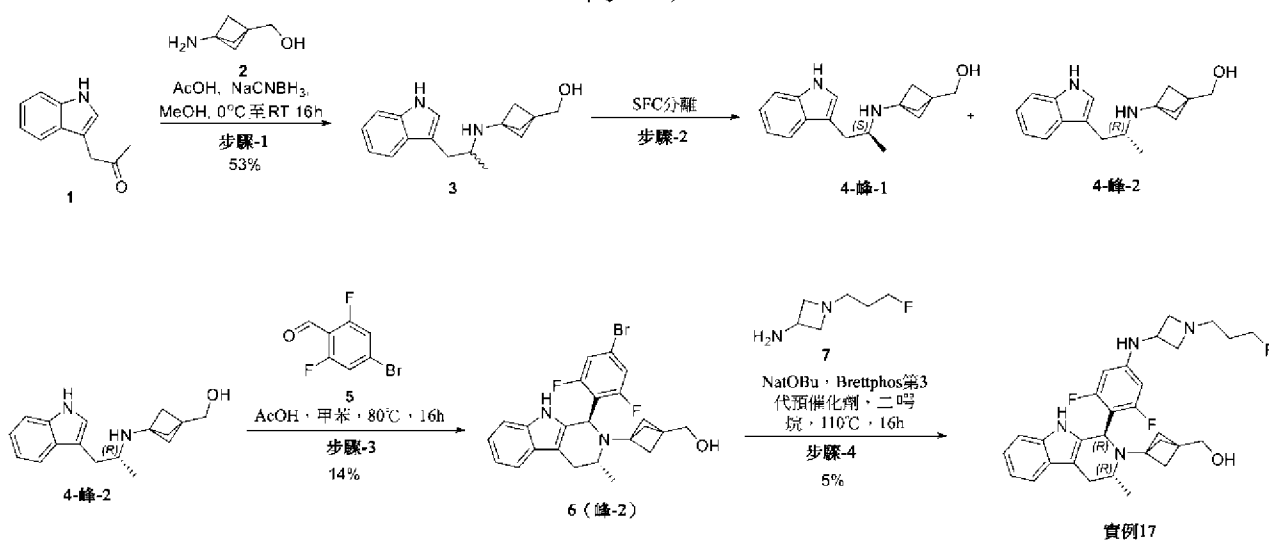
由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (5 g 18.5 mmol, 53%產率)。MS (ESI)  $m/z$  271.67 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.88 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd,  $J$  = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

**【0127】** 步驟2：將(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**3**, 外消旋) (5 g, 18.55 mmol)藉由掌性SFC純化而供給(*S*)-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (中間物3A, 峰-1) (2 g, 9.25 mmol, 33%產率)及(*R*)-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (中間物3B, 峰-2) (2.05 g, 9.27 mmol, 34%產率)。中間物3A：MS (ESI)  $m/z$  271.67 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.77 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.94 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd,  $J$  = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (br, 1H) 1.62 (m, 6H), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。中間物3B：MS (ESI)  $m/z$  271.67 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.78 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.41 (d,  $J$  = 5.2 Hz,

2H), 3.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd,  $J = 14.0, 5.2$  Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (br, 1H) 1.61 (m, 6H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。中間物3A及中間物3B之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例17

(3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(化合物17)



【0128】步驟1：向1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-酮(1) (6 g, 34.68 mmol) 於MeOH (60 mL)中之攪拌溶液添加(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(2) (3.95 g, 34.64 mmol)，接著添加AcOH (4.35 mL, 69.36 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌3小時。接著添加NaCNBH<sub>3</sub> (4.35 g, 69.22 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之10至15% MeOH洗提來純化而供給(3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(3) (5 g 18.5 mmol, 53%產率)。MS (ESI)  $m/z$  271.67

[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0129】 步驟2：將(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**3**，外消旋) (5 g, 18.55 mmol)藉由掌性SFC純化而供給(S)-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**4峰-1**) (2 g, 9.25 mmol, 33%產率)及(R)-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**4峰-2**) (2.05 g, 9.27 mmol, 34%產率)。**4峰-1**：MS (ESI) *m/z* 269.43 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.94 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (br, 1H) 1.62 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。**4峰-2**：MS (ESI) *m/z* 269.38 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.78 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (br, 1H) 1.61 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。中間物**4峰-1**及中間物**4峰-2**之絕對立體化學係任意指派的。

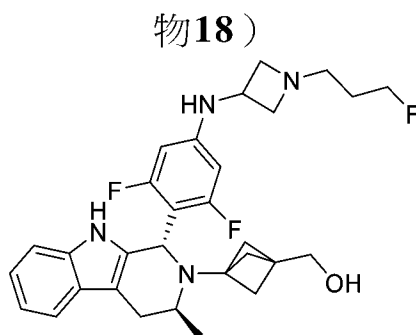
【0130】 步驟3：向(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**4峰-2**) (2 g, 18.55 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液添加4-溴-2,6-二氟苯甲醛(**5**) (2.05 g, 9.36 mmol)，接著添加AcOH (0.7 mL, 12.24 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給(3-((1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**6峰-2**) (500 mg 1.05 mmol, 14.28%產率)。MS (ESI) *m/z* 473.34 [M+1]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H)。

【0131】 步驟4：向(3-((1*R*,3*R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**6峰-2**) (500 mg, 1.05 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(**7**) (223.6 mg, 1.69 mmol)及NaOt-Bu (188.2 mg, 1.96 mmol)，並將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(30.45 mg, 0.03 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之

有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(化合物**17**) (61 mg, 0.11 mmol, 10%產率)。MS (ESI) *m/z* 525.33 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 3.95 (q, 1H), 3.64 - 3.57 (br, 4H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H)。

### 實例18

(3-((1*S*,3*S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(化合物**18**)



**【0132】** 化合物**18**係依照類似於針對實例**17**所述者之程序使用步驟3中之中間物**4峰-1**來製備。化合物**18**：MS (ESI) *m/z* 525.33 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 3.95 (q, 1H), 3.64 - 3.57 (br, 4H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (dd, *J* = 6.4,

2.4 Hz, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H)。化合物**17**及化合物**18**之絕對立體化學係任意指派的。

### 中間物4



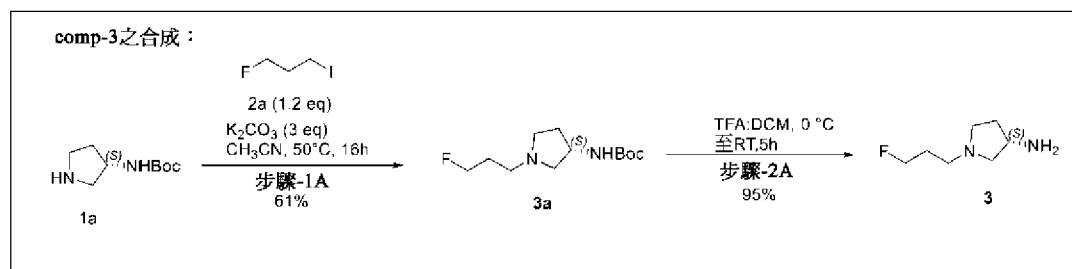
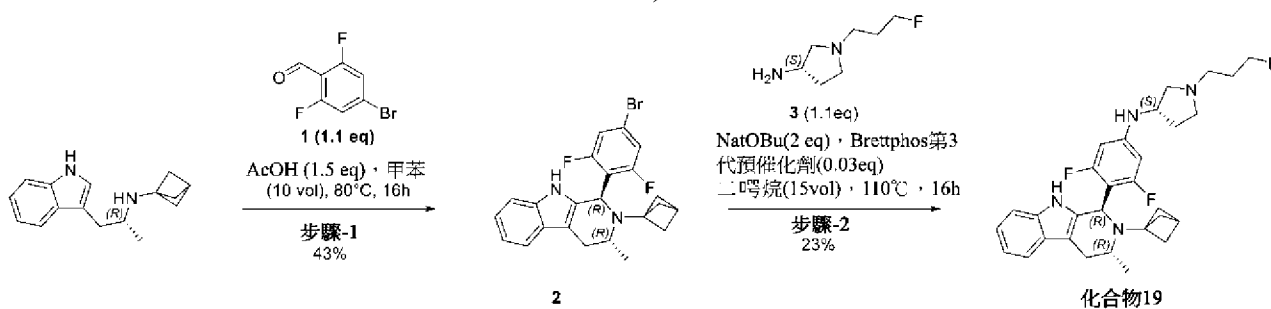
**【0133】** 步驟1：在RT下向(S)-吡咯啉-3-基胺甲酸三級丁酯(2 g, 10.73 mmol)於ACN (20.0 mL)中之攪拌溶液添加 $K_2CO_3$  (4.44 g, 32.19 mmol)及1-氟-3-碘丙烷(2.42 g, 12.87 mmol)。將反應混合物加熱至50°C歷時16小時。在反應完成後，將其用水(50 mL)稀釋並用10% MeOH於DCM (3× 50 mL)萃取。收集有機層，用 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出1.6 g (6.49 mmol, 61%)的(S)-(1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.95 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

**【0134】** 步驟2：在0°C下向(S)-(1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯(1.6 g, 6.49 mmol)於DCM (16 mL)中之攪拌溶液添加TFA (4 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其蒸發，接著將殘餘物溶解於DCM中之10% MeOH。接著在0°C下添加將 $K_2CO_3$  (8.95 g, 64.9 mmol)並將混合物攪拌50分鐘然後過濾。將濾液濃縮而產出900 mg (6.15 mmol, 95%)的(S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺。 $^1H$  NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.52 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H) 1.83-1.73 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 1H)。

### 實例19

(*S*)-*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺 (化合物19)



【0135】 步驟1A：在RT下向(*S*)-吡咯啉-3-基胺甲酸三級丁酯(2 g, 10.73 mmol)於ACN (20.0 mL)中之攪拌溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.44 g, 32.19 mmol)及1-氟-3-碘丙烷(2.42 g, 12.87 mmol)。將反應混合物加熱至50°C歷時16小時。在反應完成後，將其用水(50 mL)稀釋並用10% MeOH於DCM (3× 50 mL)萃取。收集有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出1.6 g (6.49 mmol, 61%)的(*S*)-(1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯(3a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.95 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.53 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J*=6.0 Hz,

1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

**【0136】** 步驟2A：在0°C下向(S)-(1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯(**3a**) (1.6 g, 6.49 mmol)於DCM (16 mL)中之攪拌溶液添加TFA (4 mL)。接著在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其蒸發，接著溶解於DCM中之10% MeOH中。接著在0°C下添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.95 g, 64.9 mmol)並將混合物攪拌50分鐘然後過濾。將濾液濃縮而產出900 mg (6.15 mmol, 95%)的(S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺(**3**)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.52 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.40 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H) 1.83-1.73 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 1H)。

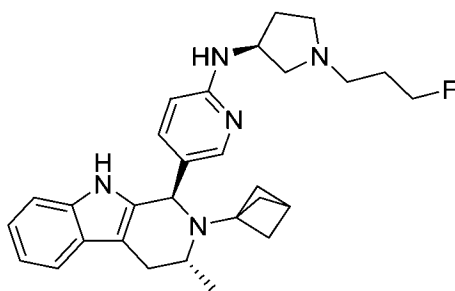
**【0137】** 步驟1：向(R)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(400 mg, 1.66 mmol)於甲苯(8 mL)中之攪拌溶液添加4-溴-2,6-二氟苯甲醛(**1**) (424.5 mg, 1.83 mmol)，接著添加AcOH (0.14 mL, 2.49 mmol)。在90°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2× 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出310 mg (0.69 mmol, 47%)的(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**)。MS (ESI) *m/z* 443.36 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.52 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.23-2.25

(d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J=9.2$  Hz, 3H), 1.57 (d,  $J=9.2$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。

**【0138】** 步驟2：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(2) (310 mg, 0.69 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液添加(*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺(3) (113 mg, 0.76 mmol)、NaOt-Bu (133 mg, 1.38 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。接下來添加Brettphos第3代預催化劑(18.75 mg, 0.02 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著將其加熱至110°C達16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2× 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出62 mg (0.12 mmol, 23%)的(*S*)-*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺(化合物19)。MS (ESI)  $m/z$  508.97 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.42 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 6.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.89-2.90 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 5H), 2.23-2.34 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 5H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

## 實例20

5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)吡啶-2-胺(化合物20)

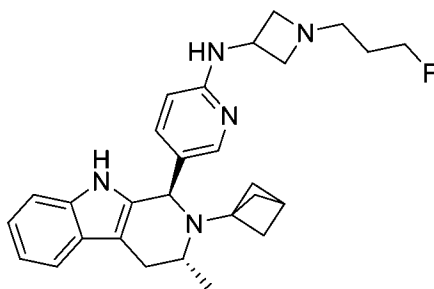


【0139】 化合物**20**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  474.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.3 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.53 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.53 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J=6$  Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.45-2.22 (m, 5H), 2.16 (s, 2H), 1.83-1.73 (m, 5H), 1.59 (d,  $J=9.2$  Hz, 4H), 1.09 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。

### 實例21

5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺 (化合物**21**)



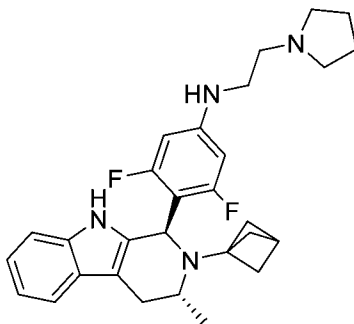
【0140】 化合物**21**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  460.59  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.42 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.52 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m,

2H), 3.58 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.74 (q, 2H), 2.56-2.42 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.66 (m, 5H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

### 實例22

4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟-N-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苯胺 (化合物**22**)

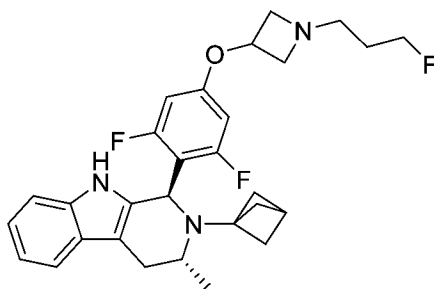


【0141】 化合物**22**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  477.26  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.42 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.16 (d,  $J=12.4$  Hz, 2H), 6.08 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.56 (t,  $J=13.2$  Hz, 2H), 2.50-2.46 (m, 5H), 2.25 (s, 1H), 1.77 (d,  $J=8.8$  Hz, 3H), 1.68-1.58 (m, 7H), 1.06 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。

### 實例23

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**23**)

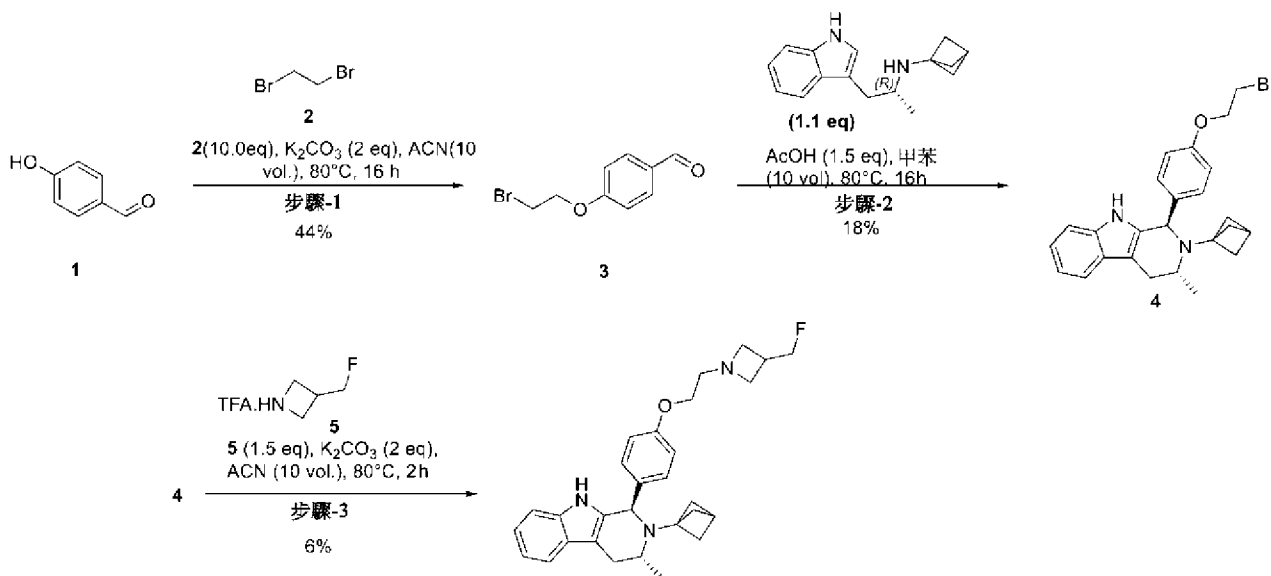


第 70 頁(發明說明書)

【0142】 化合物**23**係依照針對實例**3**所述之程序來製備。MS (ESI)  $m/z$  496.61 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.40 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.56 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.82 (br, 2H), 1.78 - 1.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.59 - 1.56 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例24

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚 (化合物**24**)



【0143】 步驟1：在室溫下向4-羥基苯甲醛(**1**) (5.0 g, 40.983 mmol) 於ACN (50 mL)中之溶液添加1,2-二溴乙烷(**2**) (77.1 g, 409.83 mmol)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.3 g, 81.96 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。反應進度係藉由TLC及LCMS來監測。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 75 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產

物藉由矽膠管柱層析法藉由用8至7% EA/PE洗提來純化而供給4-(2-溴乙氧基)苯甲醛(**3**) (2.2 g, 17.90 mmol, 44%)。MS (ESI)  $m/z$  231.04 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.86 – 7.84 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 3.67 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H)。

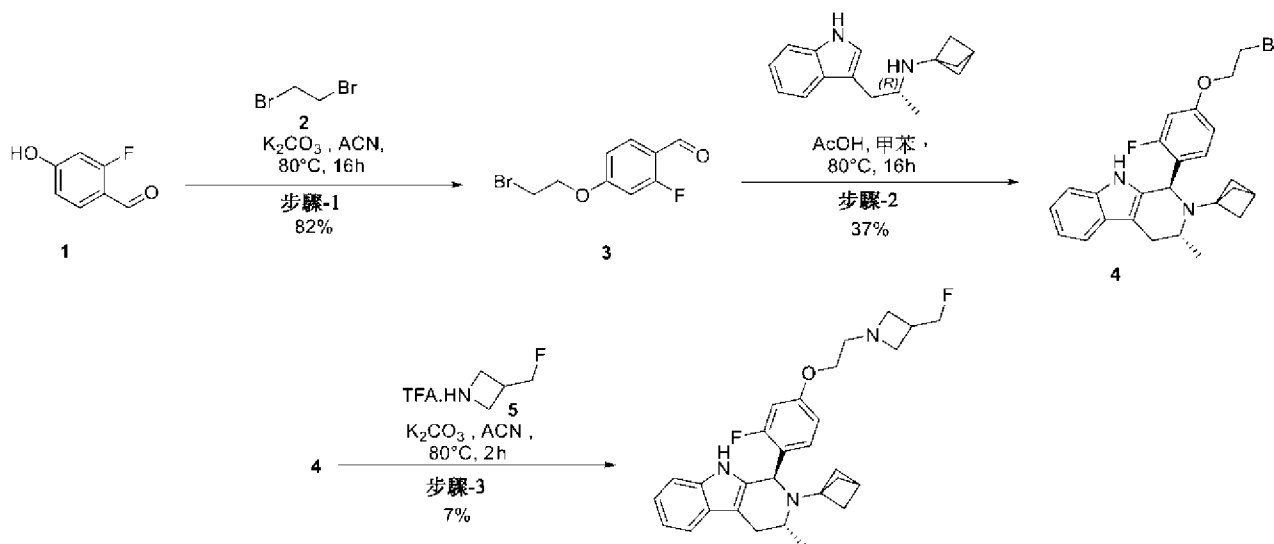
【0144】 步驟2：向4-(2-溴乙氧基)苯甲醛(**3**) (500 mg, 2.183 mmol) 於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加AcOH (0.22 mL, 3.275 mmol)，接著添加(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(786 mg, 3.275 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液接著鹽水溶液洗滌，並用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用10至15% EA洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-溴乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**4**) (180 mg, 398 mmol, 18%)。MS (ESI)  $m/z$  497.08 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 6.92 (m, 6H), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.24 (br, 2H), 3.66 (br, 3H), 3.11 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.76 (d, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.22 (m, 6H)。

【0145】 步驟3：在室溫下向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-溴乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**4**) (180 mg, 0.4 mmol)於ACN (3 mL)中之溶液添加2,2,2-三氟-1-(3-(氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)乙-1-酮(**5**) (111 mg, 0.6 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0.8 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌2小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將

反應用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(化合物**24**) (10.9 mg, 23.72 μmol, 6%)。MS (ESI) *m/z* 458.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 3H), 6.99 – 6.9 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (q, 1H), 3.58 (br, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

### 實例25

(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2-氟-4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(化合物**25**)



**【0146】** 步驟1：向2-氟-4-羥基苯甲醛(2.0 g, 14.27 mmol)於乙腈(20 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(3.93 g, 28.54 mmol)，接著添加1,2-二

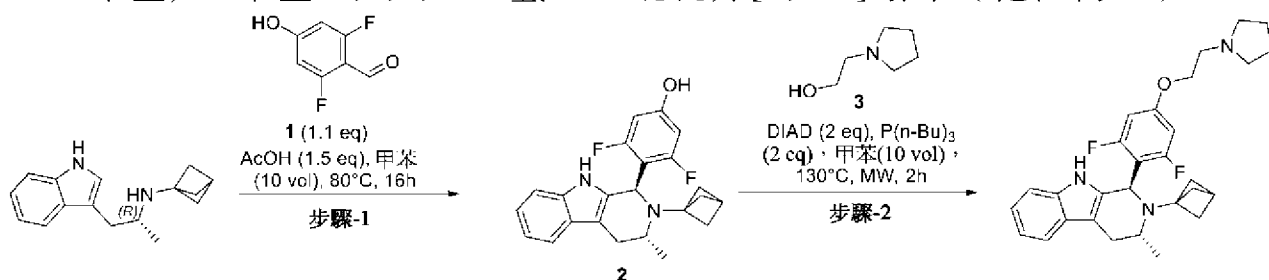
溴乙烷(12.31 ml, 14.22 mmol)，並在80°C下將所得反應混合物攪拌16小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之40至45% EtOAc洗提來純化而供給4-(2-溴乙氧基)-2-氟苯甲醛(**3**) (2.9 g, 11.73 mmol, 產率= 82%)。MS (ESI) *m/z* 247.05 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 1H), 6.68 – 6.48 (m, 1H), 4.35 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H)。

**【0147】** 步驟2：向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(500 mg, 2.08 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加4-(2-溴乙氧基)-2-氟苯甲醛(**3**) (462.56 mg, 1.87 mmol)，接著添加AcOH (0.8 mL, 3.12 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並萃取至EtOAc (2 × 100 mL)中。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之5至7% MeOH洗提來純化而供給(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**4**) (350 mg, 0.74 mmol, 產率= 37%)。MS (ESI) *m/z* 469.18 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0148】 步驟3：向(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(2-溴乙氧基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(300 mg, 0.63 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(176.39 mg, 1.27 mmol)，接著添加3-(氟甲基)吡啶(175.89 mg, 0.94 mmol)。在80°C下將所得反應混合物攪拌2小時。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出16 mg (0.033 mmol, 產率= 7%) 的(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2-氟-4-(2-(3-(氟甲基)吡啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物25)。MS (ESI) *m/z* 476.27 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

### 實例26

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物26)



【0149】 步驟1：向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-

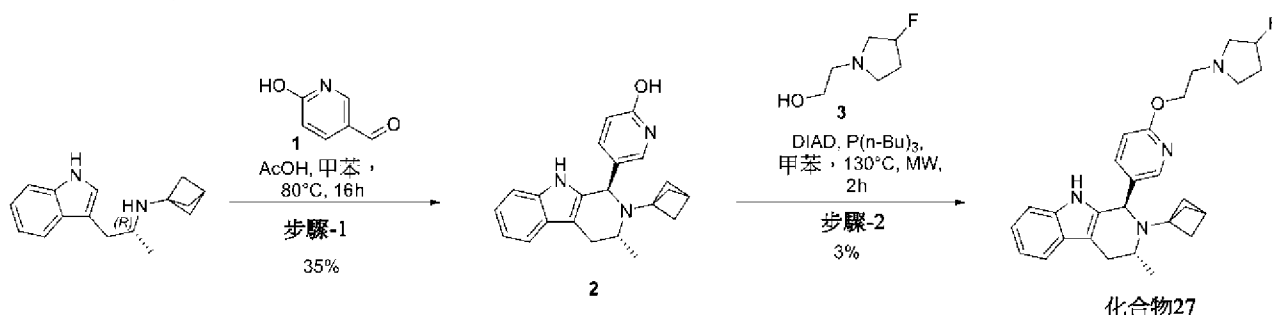
1-胺(500 mg, 2.07 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(**1**) (327.8 mg, 2.07 mmol), 接著添加AcOH (0.25 mL, 3.52 mmol)。在80°C下將所得反應混合物攪拌16小時。在反應完成後, 將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 40 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟酚(**2**) (330 mg, 0.86 mmol, 42% 產率)。MS (ESI) *m/z* 381.68 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.62 (br, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H)。

**【0150】** 步驟2: 在0°C下向4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟酚(**2**) (330 mg, 0.86 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液添加2-(吡咯啶-1-基)乙-1-醇(**3**) (420 mg, 0.95 mmol)、三正丁基磷(347.99 mg, 1.72 mmol)、及偶氮二羧酸二異丙酯(0.34 mL, 1.72 mmol)。接著在微波輻射下將所得反應混合物加熱至130°C達2小時。在反應完成後, 將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(15 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。收合併之有機層, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(2,6-二氟-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶 (化合物

**26**) (60.4 mg, 0.12 mmol, 14.58%)。MS (ESI)  $m/z$  477.90  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.52 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.59 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.07 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.58 (q, 1H), 2.92 (dd,  $J = 11.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.77 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.67 - 2.49 (m, 5H), 2.24 (s, 1H), 1.78 - 1.76 (d, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例27

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**27**)



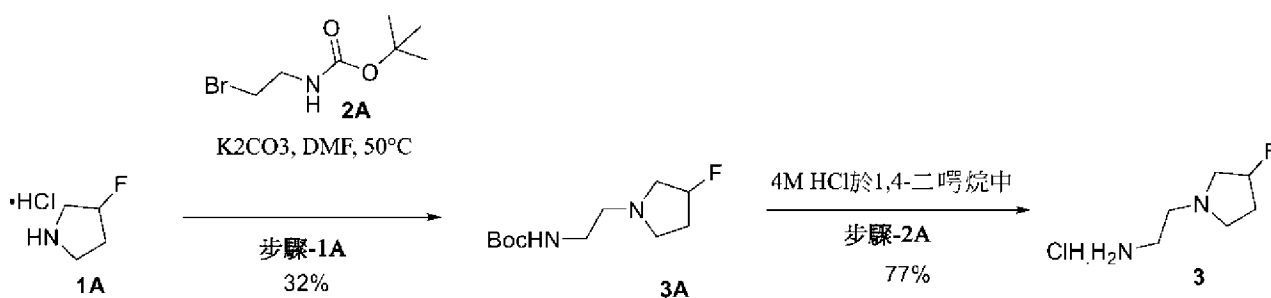
**【0151】** 步驟1：向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(5 g, 20.82 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液添加6-羥基菸鹼醛(**1**) (2.81 g, 18.68 mmol)，接著添加AcOH (1.8 mL, 16.24 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之5至7% MeOH洗提來純化而供給5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-2-醇(**2**) (2.5 g, 13.8 mmol, 35%)。MS (ESI)  $m/z$  346.40  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.47 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.24 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 4H), 2.27 (s, 1H), 1.79 (t,  $J = 15.6$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0152】** 步驟2：向5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-2-醇(2) (500 mg, 1.44 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-醇(3) (319.1 mg, 2.17 mmol)，接著添加DIAD (0.28 ml, 1.13 mmol)及P(n-Bu)<sub>3</sub> (0.35 ml, 1.13 mmol)。接著在130°C下在微波輻射下將所得反應混合物加熱2小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(化合物27) (16 mg, 0.034 mmol, 3%)。MS (ESI)  $m/z$  459.36 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.50 -7.48 (m, 1H), 7.6 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.38 – 5.10 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 5H), 2.79 – 2.61 (m, 2H), 2.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.76 – 1.73 (m, 4H), 1.57 (t,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 中間物5

### 2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-胺



【0153】 步驟1：在室溫下向3-氟吡咯啉(**1A**) (300 mg, 3.36 mmol) 於DMF (5 mL)中之溶液添加 $K_2CO_3$  (929 mg, 6.73 mmol)及(2-溴乙基)胺甲酸三級丁酯(**2A**) (905 mg, 4.04 mmol)。在 $50^\circ C$ 下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應用水(10 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH( $2 \times 20$  mL)萃取。收集合併之有機層，用 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之5至6% MeOH洗提來純化而供給(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酸三級丁酯(**3A**) 250 mg (0.60 mmol, 32%)。MS (ESI)  $m/z$  233.23  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.69 (s, 1H), 5.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.04 – 2.99 (q, 4H), 2.86 – 2.77 (m, 4H), 2.64 – 2.43 (m, 6H), 2.33 – 2.16 (q, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

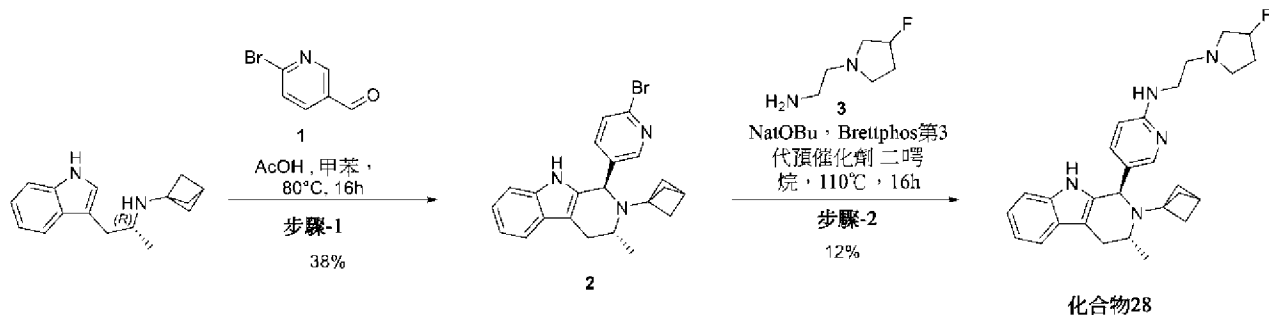
【0154】 步驟2：向(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酸三級丁酯(**3A**) (250 mg, 1.07 mmol)於冷卻至 $0^\circ C$ 的二噁烷(4 mL)中之溶液添加1,4-二噁烷(4 mL)中之4M HCl。接著在室溫下將反應混合物攪拌3小時。在反應完成後，將其蒸發。將殘餘物溶解於DCM中之10% MeOH中。接著在 $0^\circ C$ 下添加 $K_2CO_3$  (740 mg, 5.36 mmol)，並將混合物攪拌20分鐘然後過濾。將濾液蒸發而產出2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-胺 (中間物**5**) (110 mg 0.82 mmol, 77%)。MS (ESI)  $m/z$  133.06  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 – 8.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 5.38 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.12 (br,

第 79 頁(發明說明書)

2H), 3.31 – 2.67 (br, 13H), 2.20 – 1.91 (br, 4H)。

### 實例28

5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)吡啶-2-胺 (化合物28)



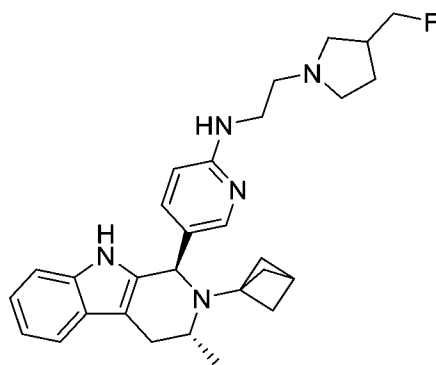
**【0155】** 步驟1：向(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴-5-氟吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(500 mg, 2.07 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加6-溴菸鹼醛(1) (425 mg, 2.28 mmol)，接著添加AcOH (0.17 mL, 3.11 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之3至6% EtOAc洗提來純化而供給(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2) (320 mg 0.98 mmol, 38%產率)。MS (ESI) *m/z* 408.21 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.54 – 3.52 (q, 1H), 3.01 – 2.96 (dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.62 – 2.57 (dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* =

9.2 Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

**【0156】** 步驟2：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (150 mg, 0.36 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液添加2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙-1-胺 (中間物**5**) (53 mg, 0.40 mmol)及NaOt-Bu (70.6 mg, 0.73 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(9.9 mg, 0.011 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(20 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-(2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙基)吡啶-2-胺 (化合物**28**) (20.1 mg, 0.043 mmol, 12%產率)。MS (ESI)  $m/z$  460.54 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.29 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 – 7.13 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.38及5.11 (t, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.56 – 3.48 (br, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 4H), 2.36 (q, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)

### 實例29

5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-(2-(3-(氟甲基)吡咯啉-1-基)乙基)吡啶-2-胺 (化合物**29**)

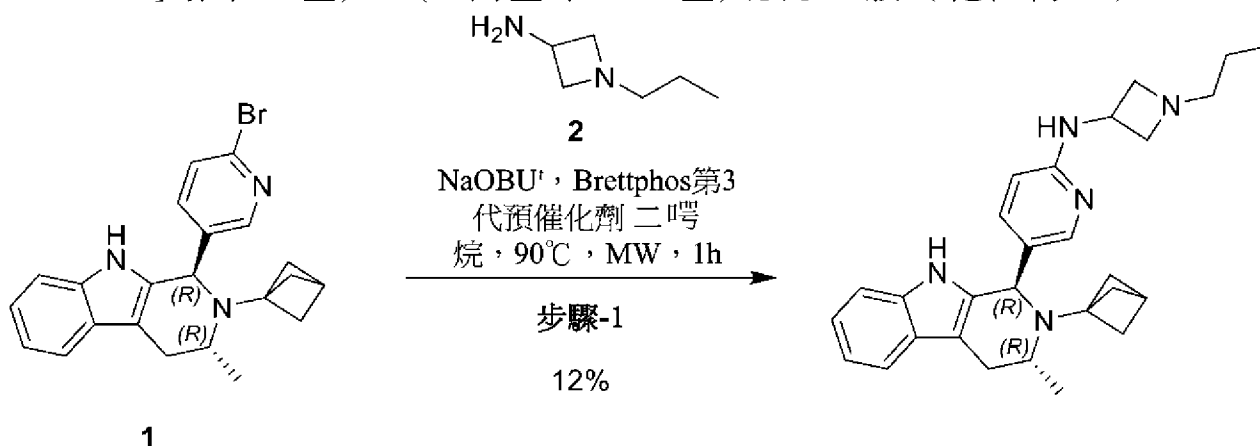


【0157】 化合物**29**係依照類似於針對實例**1**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  474.43  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.38 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.38 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.54 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (q, 2H), 2.94 – 2.85 (dd,  $J = 12.8, 2.8$  Hz, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 7H), 2.35 (t, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H)。

### 實例30

5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-*N*-(1-丙基吡咯-3-基)吡啶-2-胺 (化合物**30**)

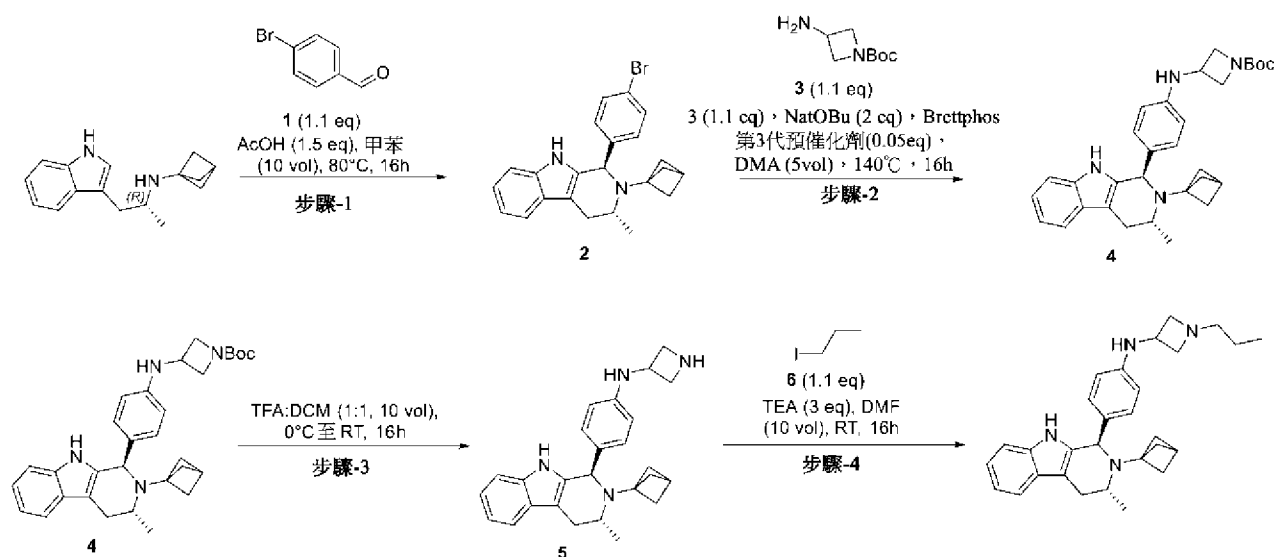


【0158】 向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(**1**) (80 mg, 0.195 mmol)於1,4-二噁

烷(1 mL)中之溶液添加1-丙基吡啶-3-胺(2) (33.5 mg, 0.29 mmol)及NaO<sup>t</sup>Bu (37.7 mg, 0.39 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。接下來添加Brettphos第3代預催化劑(8.9 mg, 0.009 mmol)，並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在微波輻射下將其加熱至90°C達1小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。收集合併之有機層，用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到粗產物，將其藉由RP製備型HPLC純化而產出5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-(1-丙基吡啶-3-基)吡啶-2-胺(化合物30) (10.5 mg, 12%)。MS (ESI) *m/z* 442.40 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19–7.15 (m, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.38–4.29 (q, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 2.95–2.90 (dd, *J* = 4.4 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.73–2.66 (m, 3H), 2.56–2.42 (m, 3H), 2.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.30–1.23 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

### 實例31

*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-1-丙基吡啶-3-胺(化合物31)



**【0159】** 步驟1：向(*R*)-*N*-(1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(0.5 g, 2.07 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴苯甲醛(**1**) (322 mg, 2.28 mmol)，接著添加AcOH (0.18 mL, 3.1 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之2% MeOH洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (233 mg, 0.64 mmol, 31%)。MS (ESI) *m/z* 407.3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.46 (q, 1H), 2.92 -2.71 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

**【0160】** 步驟2：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (0.47 g, 1.29 mmol)於

DMA (5 mL)中之溶液添加3-胺基吡啶-1-羧酸三級丁酯(**3**) (438 mg, 1.55 mmol)及NaOt-Bu (188.2 mg, 1.96 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(30.45 mg, 0.03 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在微波輻射下在110°C下將其加熱1小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至15% EtOAc洗提來純化而供給3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(**4**) (343 mg, 0.66 mmol, 51%)。MS (ESI) *m/z* 500.56 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.3 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 2H), 3.67 (br, 2H), 3.50 (br, 1H), 3.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.89 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0161】 步驟3：向在0°C下冷卻的3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(**4**) (340 mg, 0.65 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液以逐滴方式添加TFA (2 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其直接蒸發。接著將其用二乙醚研製而產出260 mg (0.57 mmol, 量化產率)的*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-

吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)吡啶-3-胺(5)。MS (ESI)  $m/z$  399.35  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.96 (br, 1H), 10.37 (br, 1H), 7.49 (br, 2H), 7.34 (br, 2H), 7.18 – 6.98 (br, 4H), 6.67 – 6.58 (br, 2H), 5.70 (br, 1H), 4.36 (br, 1H), 4.25 (br, 1H), 3.38 (q, 3H), 2.98 – 2.72 (br, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.77 (br, 2H), 1.45 (br, 4H), 1.28 (br, 3H), 1.22 – 1.03 (br, 5H), 0.84 (m, 1H)。

**【0162】** 步驟4：在室溫下向*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)吡啶-3-胺(5) (260 mg, 0.57 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加1-碘丙烷(6) (94.4 mg, 0.68 mmol)、TEA (236 mg, 1.71 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出70.4 mg (0.15 mmol, 25%)的*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-1-丙基吡啶-3-胺(化合物31)。MS (ESI)  $m/z$  441.08  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.26 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.88 (q, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.49 – 3.41 (br, 1H), 2.92 – 2.83 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.76 – 1.71 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 – 1.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.31 – 1.24 (m, 3H), 1.21 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

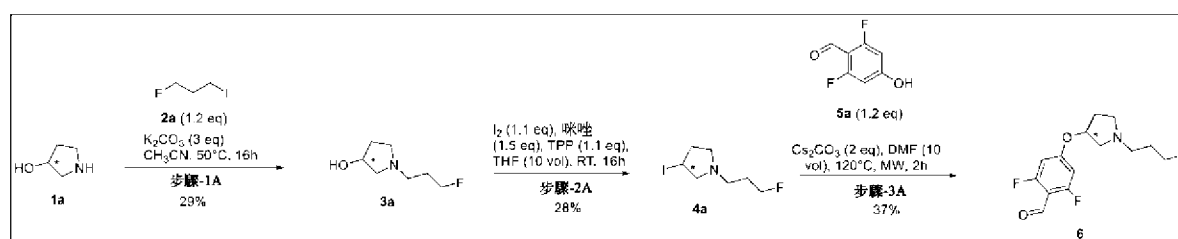
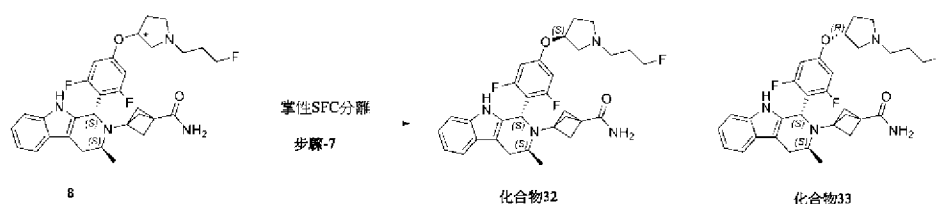
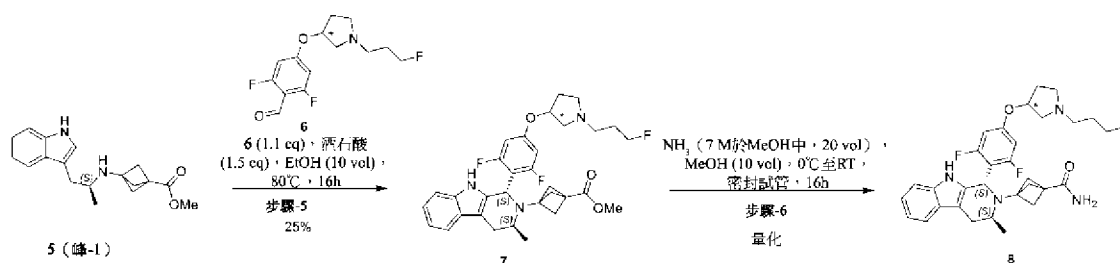
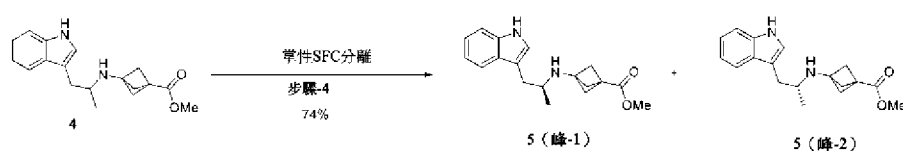
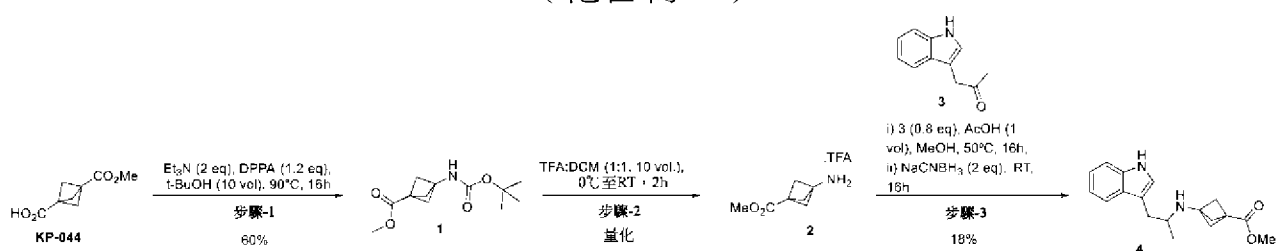
### 實例32

3-((1*S*,3*S*)-1-(2,6-二氟-4-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲

基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺  
(化合物32)

## 實例33

3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-  
甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺  
(化合物33)



【0163】 步驟 1A：向吡咯啉-3-醇 (**1a**) (20 g, 229.56 mmol) 於 CH<sub>3</sub>CN (200 mL) 中之攪拌溶液添加 1-氟-3-碘丙烷 (**2a**) (51.8 g, 275.48 mmol)，接著添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 g, 688.68 mmol)。在 50°C 下將反應攪拌 16 小時。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水 (50 mL) 稀釋並用 10% MeOH/DCM (3 × 150 mL) 萃取。將合併之有機層用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並蒸發而供給 1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (**3a**) (10 g, 29% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.64 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.28-2.25 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.36 Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.51 (bs, 1H)。

【0164】 步驟 2A：向 1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (**3a**) (10 g, 67.94 mmol) 於 THF (100 mL) 中之攪拌溶液添加咪唑 (6.94 g, 101.94 mmol) 及 TPP (19.60 g, 74.73 mmol)，接著添加碘 (18.97 g, 74.73 mmol)。在室溫下將反應攪拌 16 小時。在完成後，將反應混合物用飽和硫代硫酸鈉 (20 mL) 淬熄並用 EtOAc (3 × 70 mL) 萃取。將合併之有機層用無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並蒸發而得到粗製殘餘物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法進一步純化 (用石油醚中之 10 至 20% EtOAc 洗提) 而供給 1-(3-氟丙基)-3-碘吡咯啉 (**4a**) (5 g, 28% 產率)。MS (ESI) *m/z* 258.09 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.56 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.18 (q, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H)。

【0165】 步驟 3A：向 1-(3-氟丙基)-3-碘吡咯啉 (**4a**) (975 mg, 3.797 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之攪拌溶液添加 2,6-二氟-4-羥基苯甲醛 (**5a**)

(0.719 g, 4.55 mmol), 接著添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.47 g, 7.58 mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 下將反應攪拌3小時。在完成後, 將反應混合物冷卻至室溫, 用水(15 mL)稀釋並用EtOAc ( $3 \times 20$  mL)萃取。將合併之有機層用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾並蒸發而得到粗製殘餘物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之30至40% EtOAc洗提來進一步純化而供給2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯甲醛(**6**) (400 mg, 37%)。MS (ESI)  $m/z$  288.13  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.1 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 5.017-5.010 (m, 1H), 4.53 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 3H)。

**【0166】** 步驟1: 向3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(10 g, 58.77 mmol)於 $t\text{-BuOH}$  (100 mL)中之攪拌溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (16.5 mL, 117.53 mmol), 接著添加二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA) (15.16 mL, 70.52 mmol)。在室溫下將反應攪拌2小時, 接著在 $90^\circ\text{C}$ 下16小時。在完成後, 將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋並用EtOAc ( $3 \times 50$  mL)萃取。將合併之有機層用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至20% EtOAc洗提來純化而供給3-((三級丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**1**) (9.5 g, 60%產率)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.62 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)。

**【0167】** 步驟2: 在 $0^\circ\text{C}$ 下向3-((三級丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**1**) (9.5 g, 39.37 mmol)於DCM (95 mL)中之溶液添加在 $0^\circ\text{C}$ 下之TFA (38 mL, 4 vol.)。在室溫下將反應攪拌2小時。在反應完成

後，將其直接蒸發。將殘餘物用二乙醚研製而供給11 g (46.18 mmol, 量化產率) 的3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯.TFA (2)。MS (ESI)  $m/z$  240.26 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.67 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

**【0168】** 步驟3：向1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-酮(3) (10.8 g, 62.34 mmol)於MeOH (60 mL)中之攪拌溶液添加3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯。TFA (2) (11 g, 46.18 mmol)，接著添加AcOH (11 mL, 1 vol.)。在室溫下將反應攪拌3小時。接著添加NaCNBH<sub>3</sub> (5.8 g, 92.36 mmol)，並在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在完成後，將反應混合物以NaHCO<sub>3</sub>之飽和溶液中和並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到粗製殘餘物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之10至15% MeOH洗提來進一步純化而供給3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(4) (2.5 g, 18%產率)。MS (ESI)  $m/z$  299.226 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.88 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (s,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.165 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.94 – 2.99(m, 1H), 2.83 – 2.78 (dd,  $J = 14.0, 5.2$  Hz, 1H), 2.52 – 2.55 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.955 – 2.00 (m, 6H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0169】** 步驟4：將3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (4, 外消旋) (2.5 g)藉由掌性SFC純化而供給(*S*)-3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯5 (峰-1) (1 g, 40%產率)及(*R*)-3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-

1-羧酸甲酯**5 (峰-2)** (1.1 g, 44%產率)。**5 (峰-1)** MS (ESI)  $m/z$  299.32 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.79 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.967 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 2.96 – 2.97 (brm, 1H), 2.78 – 2.83 (dd,  $J$  = 14 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.50 – 2.55 (m, 1H), 1.95 – 2.00 (m, 6H), 0.937 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。**5 (峰-2)** : MS (ESI)  $m/z$  299.32 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.79 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.967 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 2.96 – 2.97 (brm, 1H), 2.78 – 2.83 (dd,  $J$  = 14 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.50 – 2.55 (m, 1H), 1.95 – 2.00 (m, 6H), 0.937 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。中間物**5 (峰-1)** 及中間物**5 (峰-2)** 之絕對立體化學係任意指派的。

【0170】步驟5：向(*S*)-3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (**5峰-1**) (1 g, 3.35 mmol)於EtOH (10 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯甲醛(**6**) (1.06 g, 3.69 mmol)，接著添加酒石酸(0.754 mg, 5.03 mmol)。在80°C下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物以NaHCO<sub>3</sub>之飽和溶液中和並用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到粗製殘餘物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之30至40% EtOAc洗提來純化而供給3-((1*S*,3*S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**7**) (690 mg，

36.27%產率)。MS (ESI)  $m/z$  569.45 [M+1]<sup>+</sup>。

【0171】 步驟6：向3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**7**) (690 mg, 1.21 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液添加NH<sub>3</sub> (7 M於MeOH (14 mL, 20 vol)中。在室溫下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物在減壓下濃縮而得到粗產物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之0至10% MeOH洗提來進一步純化而供給3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺(**8**) (670 mg, 量化產率)。MS (ESI)  $m/z$  554.221 [M+H]<sup>+</sup>；

【0172】 步驟7：將3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺(**8**) (0.2 g, 0.361 mmol)藉由掌性SFC純化而供給3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物**32**) (55 mg, 27.5%產率) 3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-(((*R*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物**33**) (55 mg, 0.099 mmol, 27.5%產率)。化合物**32**：MS (ESI)  $m/z$  551.36 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.54 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.57 (brs, 1H), 2.62 – 2.93 (m, 2H), 2.29 – 2.57 (m, 8H), 1.70 – 1.91 (m, 8H), 1.08

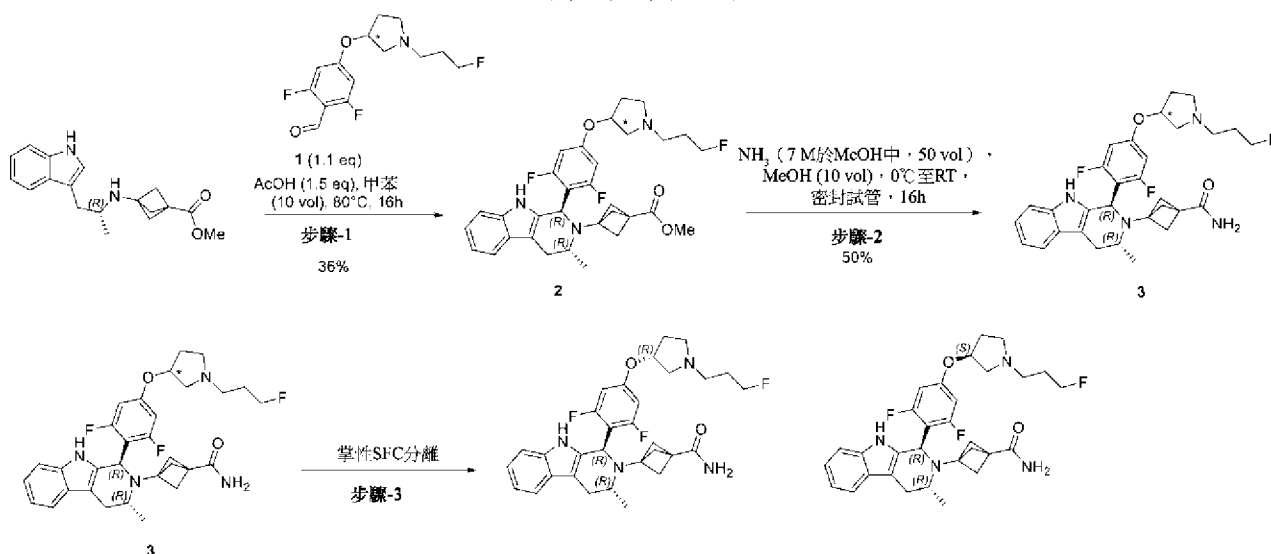
(d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**33**：MS (ESI)  $m/z$  551.40 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.54 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.57 (brs, 1H), 2.62 – 2.93 (m, 2H), 2.29 – 2.57 (m, 8H), 1.70 – 1.91 (m, 8H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**32**及化合物**33**之絕對立體化學係任意指派。

### 實例34

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺  
(化合物**34**)

### 實例35

3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺  
(化合物**35**)



【0173】 步驟1：向(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環

[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (Int-5, 峰-2, 來自實例**32**及**33**) (1.1 g, 3.68 mmol)於EtOH (11 mL)中之攪拌溶液添加2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯甲醛(**1**) (1.16 g, 4.06 mmol), 接著添加酒石酸(0.83 mg, 5.52 mmol)。在80°C下將反應攪拌16小時。在反應完成後, 將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並蒸發而得到粗產物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之60至70% EtOAc洗提來純化而供給3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**2**) (750 mg, 36%產率)。MS (ESI) *m/z* 568.94 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 7.00 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.88 - 4.897 (brs, 1H), 4.52 - 4.9 (m, 1H), 4.4 - 4.3 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 4H), 2.27 - 2.94 (m, 8H), 1.98 - 2.04 (m, 4H), 1.74 - 1.85 (m, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

**【0174】** 步驟2: 向3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(**2**) (750 mg, 1.32 mmol)於MeOH (7.5 mL)中之攪拌溶液添加NH<sub>3</sub> (7 M於MeOH, 15 mL, 20 vol.中)。在室溫下將反應攪拌16小時。在反應完成後, 將反應混合物在減壓下濃縮而獲得粗產物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之0至10% MeOH洗提來進一步純化而供給3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-

羧醯胺(3) (770 mg, 量化產率)。MS (ESI)  $m/z$  554.11 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.15 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.52 – 4.55 (m, 1H), 4.4 – 4.43 (m, 1H), 4.07 – 4.11 (m, 5H), 3.57 (brs, 1H), 3.16 – 3.17 (m, 14H), 2.37 – 2.93 (m, 7H), 1.70 – 1.91 (m, 9H), 1.07 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

【0175】 步驟3：將3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺(3) (0.2 g, 0.361 mmol)藉由掌性SFC純化而供給3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((*R*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物34) (55 mg, 27.5%產率) 及3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物35) (55 mg, 27.5%產率)。化合物34：MS (ESI)  $m/z$  551.40 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.15 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.47 (dt,  $J$  = 47.2 Hz, 6 Hz, 2H), 3.57 (brs, 1H), 2.51 – 2.93 (m, 6H), 2.28 – 2.48 (m, 4H), , 1.70 – 1.91 (m, 8H), 1.07 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。化合物35：MS (ESI)  $m/z$  551.40 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.15 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.47 (dt,  $J$  = 47.2 Hz, 6 Hz, 2H), 3.57 (brs, 1H), 2.51

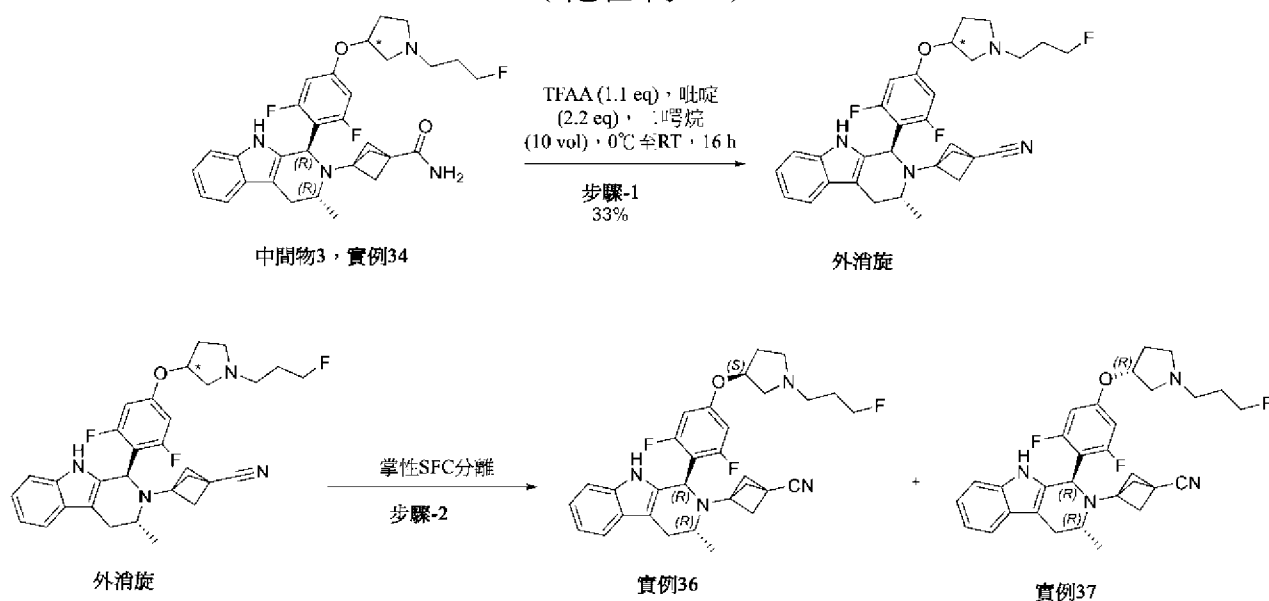
- 2.93 (m, 6H), 2.28 - 2.48 (m, 4H), 1.70 - 1.91 (m, 8H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。化合物**34**及化合物**35**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例36

3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈  
(化合物**36**)

### 實例37

3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(((*R*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈  
(化合物**37**)



**【0176】** 步驟1：向3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-(((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺（實例**34**，中間物**3**）(370 mg, 0.67 mmol)於二噁烷(37 mL)中之攪拌溶液添加吡啶(0.12 mL, 1.473 mmol)，接著添加TFAA(0.1 mL, 0.737 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用10% MeOH/DCM (2 × 50 mL)萃

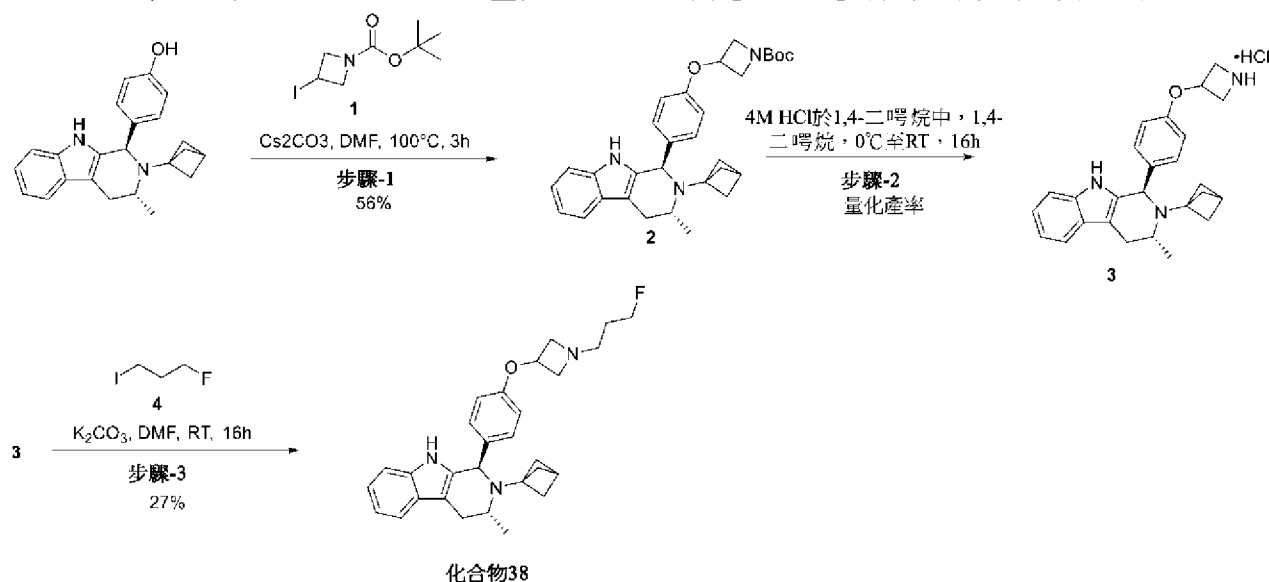
取。將合併之有機層用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發而供給粗產物，將其藉由逆相(reverse phase, RP)製備型HPLC純化而供給3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (120 mg, 產率: 33%)。

【0177】 步驟2：將3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (外消旋) (120 mg, 0.22 mmol)藉由掌性SFC純化而供給3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (化合物**36**) (44.6 mg, 0.082 mmol, 36.67%產率) 及3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-(((*R*)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (化合物**37**) (49.1 g, 0.091 mmol, 41%產率)。化合物**36A** (峰-1) 及化合物**36B** (峰-2) 之立體化學係暫時指派的。化合物**36**: MS (ESI)  $m/z$  533.33 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.53 (brs, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.49 (m, 3H), 2.50 – 2.06 (m, 7H), 2.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。HPLC: 98.05%, LCMS: 99.86%及掌性SFC: 99.90%。化合物**37**: MS (ESI)  $m/z$  533.33 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.2$

Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.53 (brs, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.81 (m, 1H), 2.71 – 2.49 (m, 3H), 2.50 – 2.06 (m, 7H), 2.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。HPLC : 96.80% , LCMS : 99.05%及掌性SFC : 97.33%。化合物**36**及化合物**37**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例38

(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡唑-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (化合物**38**)



【0178】 步驟 1：向 4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯酚（依照類似於針對來自實例**24**之Int-4所述者的程序來製備）(500 mg, 1.45 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (942 mg, 2.9 mmol)及3-碘吡唑-1-羧酸三級丁酯(**1**) (492 mg, 1.74 mmol)。在100°C下將所得混合物攪拌3小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。

將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用正戊烷中之30% EtOAc洗提來純化而供給3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(**2**) (406 mg, 0.81 mmol, 56%)。MS (ESI)  $m/z$  500.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 – 7.48 (dd,  $J = 7.6$ , 4 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.30 – 4.25 (q, 2H), 3.97 – 3.95 (q, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.09 – 3.08 (dd,  $J = 9.3$ , 2.4 Hz, 1H), 2.5d (d, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.76 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

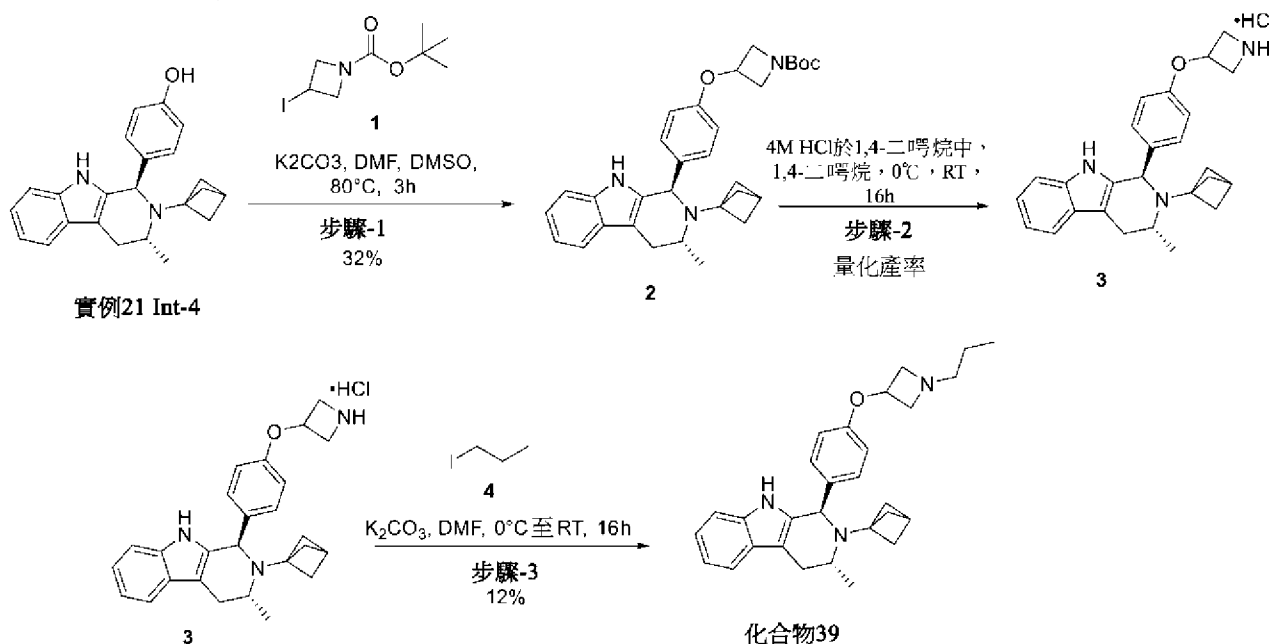
**【0179】** 步驟2：向在0°C下冷卻的3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(**2**) (400 mg, 0.8 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液添加1,4-二噁烷之4M HCl (2 ml)。接著在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其直接蒸發。將粗產物用二乙醚研製而供給349 mg (0.8 mmol, 量化產率)的(1*R*,3*R*)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**3**)。MS (ESI)  $m/z$  400.43 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0180】** 步驟3：在室溫下向(1*R*,3*R*)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**3**) (270 mg, 0.62 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加1-氟-3-碘丙烷(**4**) (140 mg, 0.74 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (257 mg, 1.86 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉

由RP製備型HPLC純化而產出74.4 mg (0.16 mmol, 27%)的(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (化合物**38**)。MS (ESI)  $m/z$  458.33 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.4 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 4.73 (q, 1H), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.44 (q, 1H), 2.93 – 2.89 (m, 3H), 2.58– 2.49 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 8H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例39

(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-1-(4-((1-丙基吡啶-3-基)氧基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚 (化合物**39**)



【0181】 步驟 1：向 4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯酚 (實例**24**, 中間物-4) (1 g, 2.89 mmol)於DMF (5 mL)及DMSO (0.5 mL)中之攪拌溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (799 mg, 5.79 mmol), 接著添加3-碘吡啶-1-羧酸三級丁酯(**1**) (899 mg,

3.17 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌3小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之20至25% EtOAc洗提來純化而供給3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(2) (460 mg, 0.92 mmol, 32%產率)。MS (ESI) *m/z* 500.82 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.17 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.86 – 4.83 (m, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.66 (br, 1H), 3.16 – 3.12 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (d, *J* = 8.8, Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

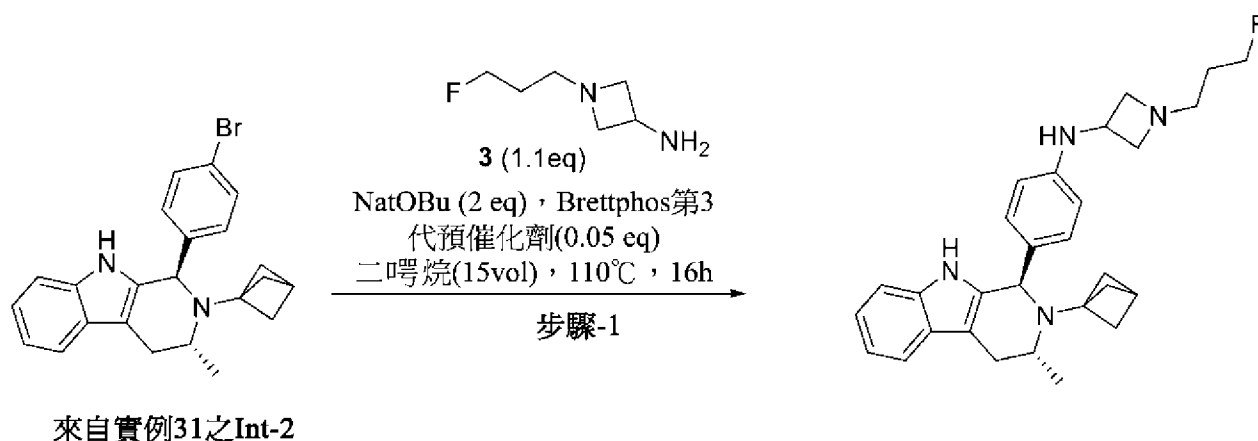
【0182】 步驟2：在0°C下向3-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(2) (400 mg, 1.12 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液逐滴添加1,4-二噁烷(2 mL)中之4M HCl。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其在減壓下蒸發而產出粗製物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之20至25% EtOAc洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(3) (348 mg, 0.69 mmol, 量化產率)。MS (ESI) *m/z* 400.36 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.77 – 11.66 (br, 1H), 11.04 – 10.85 (br, 1H) 。 10.34 – 10.31 (br, 1H) 。 9.64 – 9.43 (br, 3H),

7.75 – 6.95 (br, 14H), 5.58 (br, 2H), 5.25 (br, 2H), 4.60 (br, 3H), 3.96 (br, 6H), 2.70 (br, 2H), 2.28 (br, 6H), 1.64 (br, 3H), 1.44 (br, 6H)。

**【0183】** 步驟3：在0°C下向(1*R*,3*R*)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶鹽酸鹽(3) (200 mg, 0.46 mmol)於DMF (1 mL)中之攪拌溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187 mg, 1.38 mmol)及1-碘丙烷(4) (117 mg, 0.69 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其用水(50 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (3 × 50 mL)萃取。收集有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給25.2 mg (0.06 mmol, 12%)的(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-1-(4-((1-丙基吡啶-3-基)氧基)苯基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(化合物39)。MS (ESI) *m/z* 442.41 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 6.11 – 6.90 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.67 (q, 2H), 3.48 (q, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 3H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.38 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.31 – 1.41 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

#### 實例40

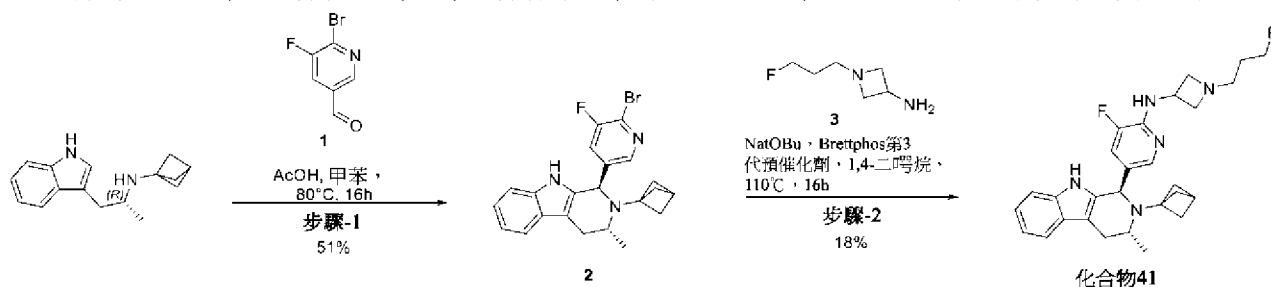
N-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(化合物40)



【0184】 向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(400 mg, 0.98 mmol) (來自實例31之中間物2) 於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(**3**) (194 mg, 1.47 mmol)、NaOt-Bu (188.2 mg, 1.96 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。接下來添加Brettphos第3代預催化劑(44.39 mg, 0.05 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著將其加熱至110°C達16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2x 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出128.1 mg (0.27 mmol, 29%)的*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(化合物**40**)。MS (ESI) *m/z* 457.38 [M+1]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 6.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.91- 3.89 (m, 1H), 3.62 (q, 2H), 3.45 – 4.43 (q, 1H), 2.86 – 2.70 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.74 (q, 2H), 2.58-2.40 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.75 – 1.57 (m, 8H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

## 實例41

5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)-3-氟-*N*-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺 (化合物41)



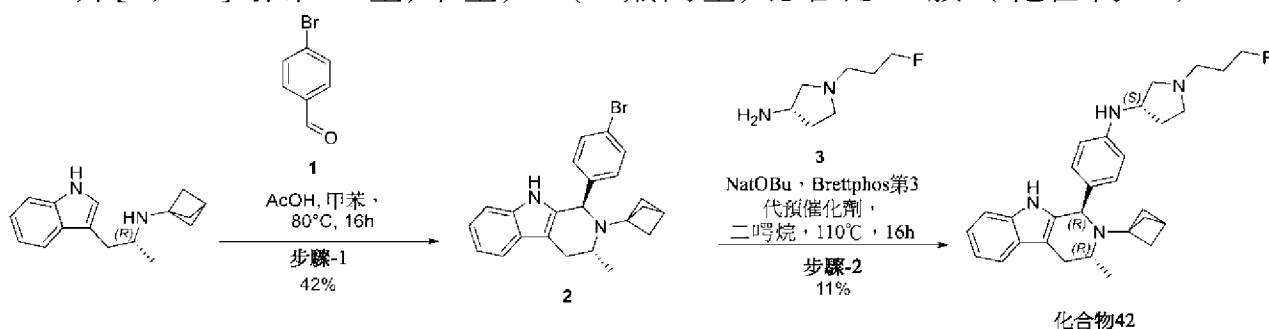
**【0185】** 步驟1：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴-5-氟吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(1 g, 2.08 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加6-溴-5-氟菸鹼醛(**1**) (465 mg, 2.28 mmol)，接著添加AcOH (0.18 mL, 3.12 mmol)。在80°C下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純產物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至12% EtOAc洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴-5-氟吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚(**2**) (450 mg 1.06 mmol, 51%產率)。MS (ESI) *m/z* 426.17 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 – 7.71 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.58 – 3.57 (q, 1H), 3.05 – 2.96 (dd, *J* = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

**【0186】** 步驟2：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴-5-氟吡

啉-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (360 mg, 0.84 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(**3**) (223 mg, 1.69 mmol)及NaOt-Bu (162.2 mg, 1.69 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(38 mg, 0.04 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-3-氟-*N*-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)吡啶-2-胺(化合物**41**) (73.9 mg, 0.15 mmol, 18%產率)。MS (ESI) *m/z* 476.38 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 6.90 (m, 4H), 4.53 (s, 1H), 4.51 – 4.47 (q, 2H), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (q, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 3H), 2.58 – 2.47 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H)。

## 實例42

(*S*)-*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-胺(化合物**42**)



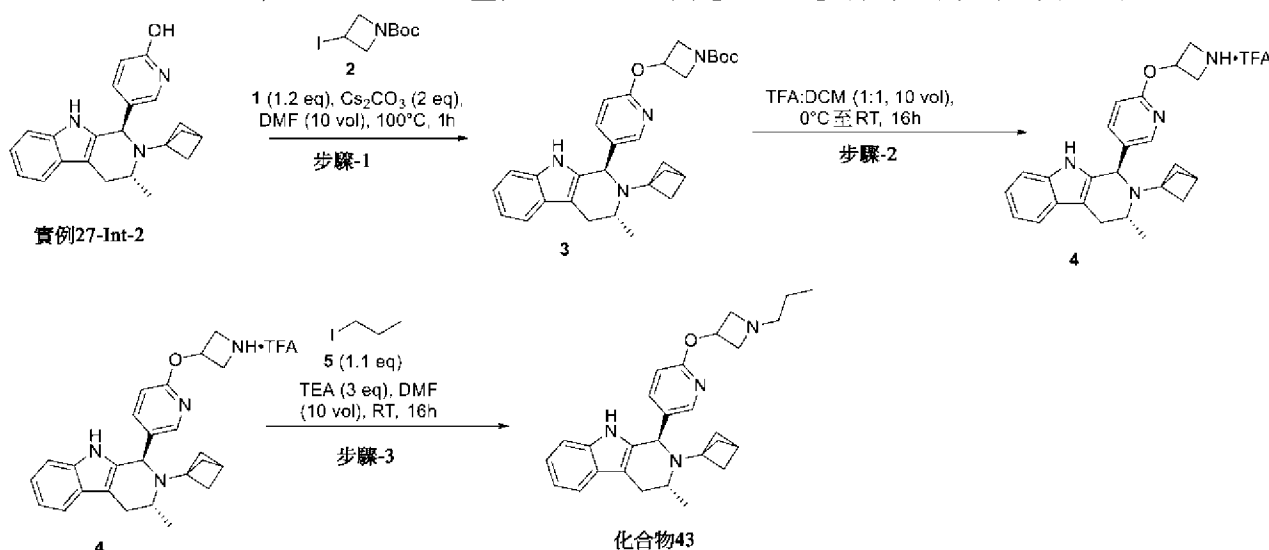
【0187】 步驟1：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(6-溴-5-氟吡啶-3-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(1 g, 4.16 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴苯甲醛(**1**) (840 mg, 4.58 mmol)，接著添加AcOH (0.36 mL, 6.24 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之12至15% EtOAc洗提來純化而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (709 mg, 1.74 mmol, 42%產率)。MS (ESI) *m/z* 407.33 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.42 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.46 (q, 1H), 2.92 – 2.91 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0188】 步驟2：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (150 mg, 0.37 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液添加(*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-胺(**3**) (108 mg, 0.74 mmol)及Na*O**t*-Bu (71 mg, 0.74 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(16.76 mg, 0.02 mmol)並將反應混合物再度除氣15分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，

過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺(化合物42)(19.5 mg, 0.04 mmol, 11%產率)。MS (ESI)  $m/z$  473.57 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 4H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.84 (q, 1H), 3.49 (q, 1H), 2.94 – 2.91 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.38 (br, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.19 (br, 1H), 1.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

### 實例43

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-1-(6-((1-丙基吡咯-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(化合物43)



【0189】 步驟1：向5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-2-醇(實例27-Int-2)

(0.47 g, 1.29 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (631 mg, 1.94 mmol)及3-碘吡啶-1-羧酸三級丁酯(2) (438 mg, 1.55 mmol)。在100°C下將反應混合物攪拌3小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之50% EtOAc洗提來純化而供給3-((5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(3) (343 mg, 0.66 mmol, 51%)。MS (ESI) *m/z* 501.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (br, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.62 – 4.58 (br, 2H), 4.26 (br, 2H), 4.08 (br, 1H), 3.77 (br, 2H), 3.52 (br, 1H), 2.97 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

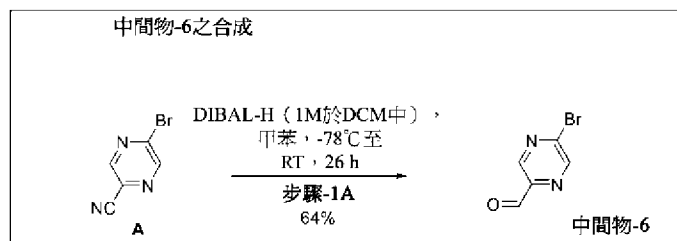
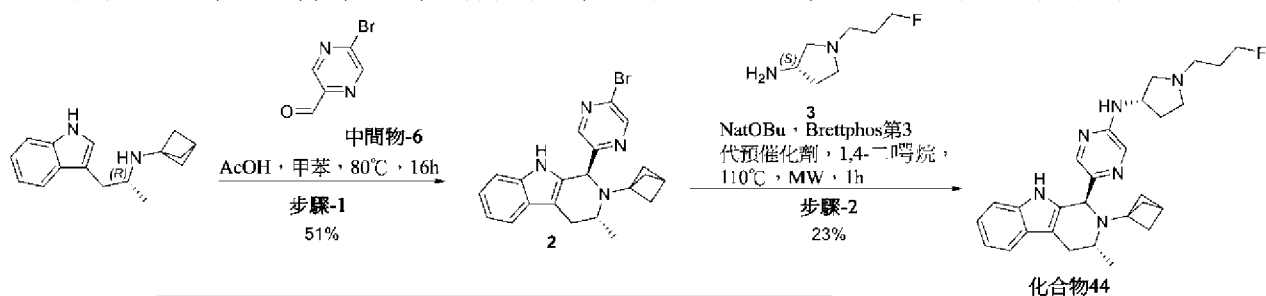
【0190】 步驟2：向在0°C下冷卻的3-((5-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-2-基)氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(3) (340 mg, 0.65 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液逐滴添加TFA (2 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其直接蒸發。將粗產物用二乙醚研製而供給260 mg (0.57 mmol, 量化產率)的(1*R*,3*R*)-1-(6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(4)。MS (ESI) *m/z* 401.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 7.53 – 7.51 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.33 – 5.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.22 – 4.18 (br, 4H), 4.77 (br, 2H), 3.59 – 3.48 (br, 8H), 3.18 (s, 10H), 2.98 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.74 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.55 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.38 (s, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

**【0191】** 步驟3：在室溫下向(1*R*,3*R*)-1-(6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**4**) (260 mg, 0.57 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加1-碘丙烷(**5**) (94.4 mg, 0.68 mmol)、TEA (236 mg, 1.71 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出70.4 mg (0.15 mmol, 25%)的(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-1-(6-((1-丙基吡啶-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(化合物**43**)。MS (ESI)  $m/z$  441.38 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.4 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00- 6.91 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.8$ , Hz, 1H), 5.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.66 (q, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (br, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (q,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.78- 1.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.59-1.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.22 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

#### 實例44

5-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)吡啶-2-胺 (化合物44)



**【0192】** 步驟1A：向在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下冷卻的5-溴吡啶-2-甲腈(A) (1.02 g, 5.54 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液添加DIBAL-H (1 M於DCM) (8.3 ml, 8.32 mmol)。接著將其於室溫下攪拌26小時。在反應完成後，在添加10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (55 mL)之前，將反應用MeOH (4 mL)稀釋並在室溫下攪拌30分鐘。將所得溶液攪拌1.75小時並用EtOAc (100 mL, 50 mL)萃取。在減壓下將溶劑移除後，將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出660 mg (1.07 mmol, 64%)的5-溴吡啶-2-甲醛 (中間物6)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.14 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H)。

**【0193】** 步驟1：向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(400 mg, 1.66 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加5-溴吡啶-2-甲醛(1) (339.2 mg, 1.83 mmol)，接著添加AcOH (0.16 mL, 2.49 mmol)。在 $90^{\circ}\text{C}$ 下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2x 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出440 mg (1.07 mmol, 51%)的(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-

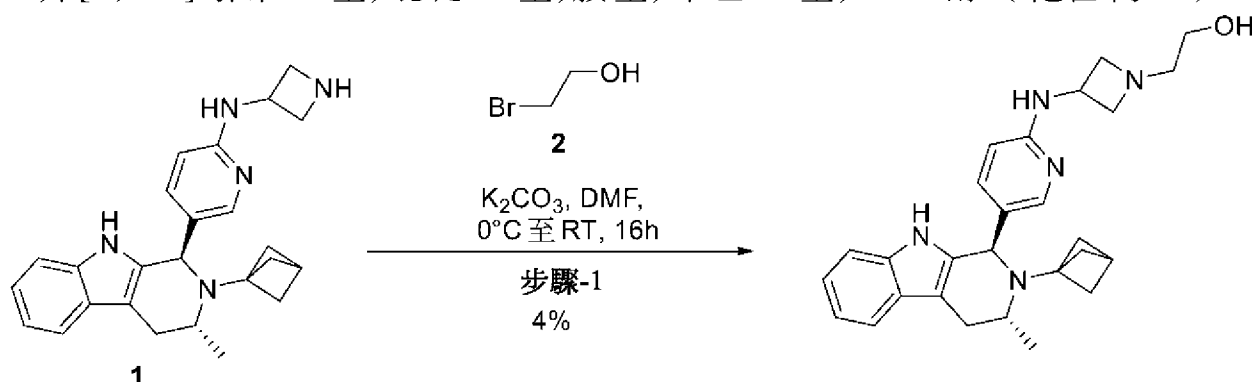
2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2)。MS (ESI)  $m/z$  409.2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.4 (s, 1H), 8.83 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.08 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 1H), 3.19 – 3.17 (d, 2H), 2.98 – 2.94 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.59 (dd,  $J$  = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 1.78 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H)。

【0194】 步驟2：向(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(2) (300 mg, 0.73 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加(*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-胺(3) (213 mg, 1.46 mmol)及NaOt-Bu (140.1 mg, 1.46 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(33.06 mg, 0.03 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。在微波輻射下將反應混合物在110°C下加熱1小時。反應進度係藉由TLC及LCMS來監測。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給5-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-基)吡啶-2-胺 (化合物44) (81 mg, 0.17 mmol, 23%產率)。MS (ESI)  $m/z$  475.16 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.28 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.53 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t,  $J$  = 6.4 Hz,

1H), 4.36 (q, 1H), 3.56 (q, 1H), 2.94 – 2.91 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 2.78 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.38 (br, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.18 (br, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例45

2-(3-((5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)乙-1-醇 (化合物45)



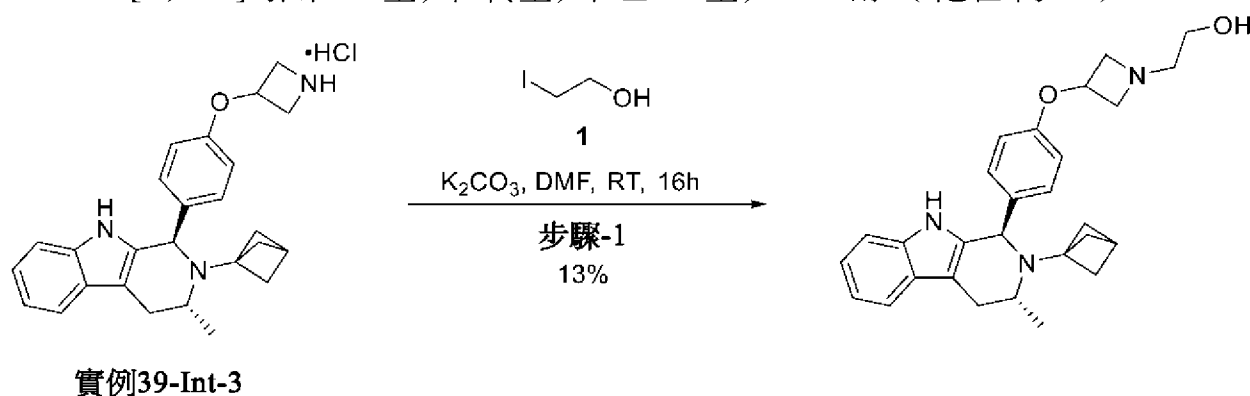
【0195】 在0°C下向*N*-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)吡啶-3-胺 (1, 實例31-中間物5) (100 mg, 0.25 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85.6 mg, 0.62 mmol)及2-溴乙-1-醇(2) (37.5 mg, 0.3 mmol)。在RT下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將反應用水(3 × 5 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 15 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出4.8 mg (0.01 mmol, 產率= 4%) 的2-(3-((5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)乙-1-醇 (化合物45)。MS (ESI)  $m/z$  444.20 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.27 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 8.4$

第 112 頁(發明說明書)

Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.34 – 4.38 (m, 1H), 3.64 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.49 – 3.52 (m, 1H), 3.37 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.95 (d,  $J = 14.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.53-2.54 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例46

2-(3-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-基)乙-1-醇 (化合物46)

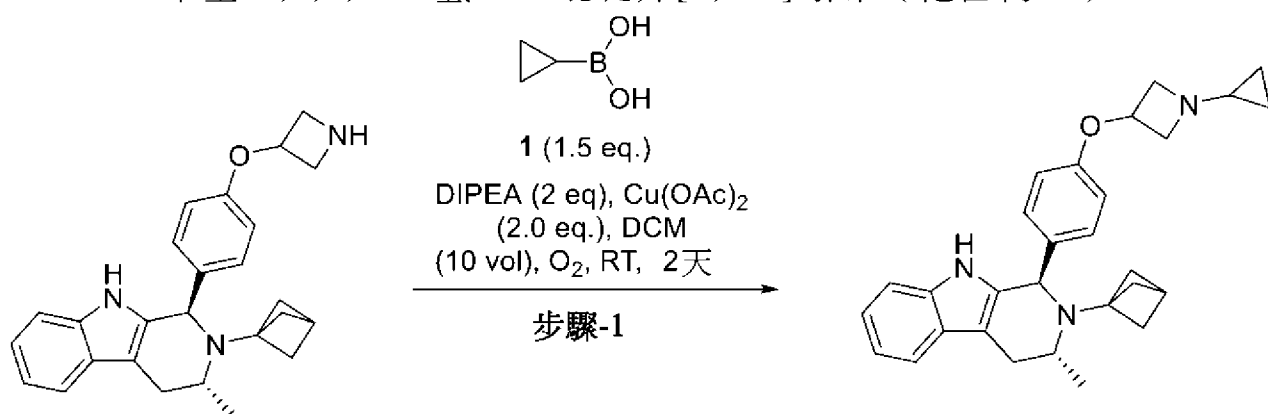


【0196】 在室溫下向(1R,3R)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (實例39-Int-3) (300 mg, 0.69 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加 $K_2CO_3$  (284 mg, 2.06 mmol)及2-碘乙-1-醇(1) (106.8 mg, 0.62 mmol)。在RT下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將其用水(10 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 30 mL)萃取。收集合併之有機層，用 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出53.3 mg (0.12 mmol, 17%)的2-(3-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-基)乙-1-醇 (化合物46)。MS (ESI)  $m/z$  442.41 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz,

1H), 4.73 (s, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.40 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.78 (q, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 3H), 2.59– 2.49 (m, 6H), 2.20 (s, 1H), 1.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例47

(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-((1-環丙基吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物47)

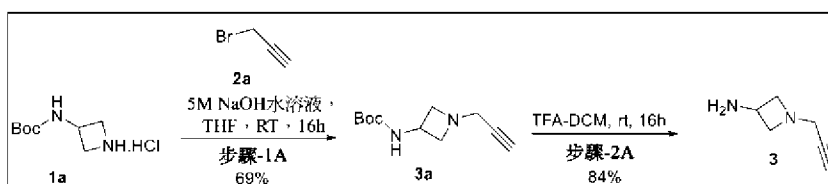
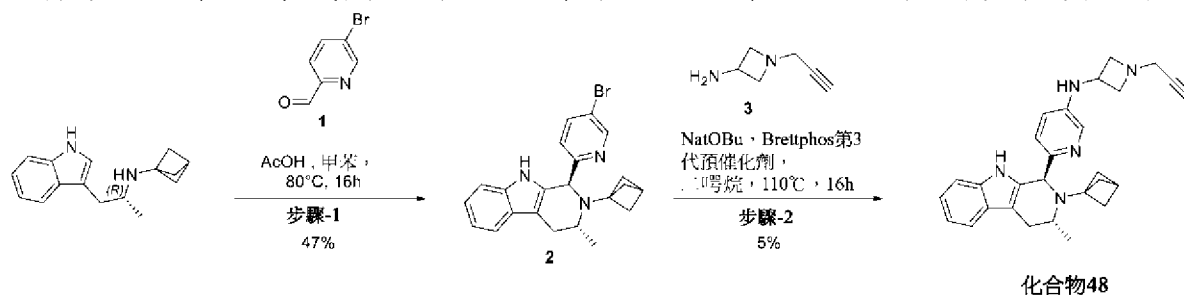


【0197】 向(1R, 3R)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (實例39, **Int-3**) (0.25 g, 0.6257 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(80.6 mg, 0.9386 mmol), 接著添加DIPEA (0.17 mL, 1.2514 mmol)及 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (227.3 mg, 1.2514 mmol)。在氧氣球壓力下將所得反應混合物在環境溫度下攪拌2天。在反應完成後, 將反應混合物蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用DCM中之2-5% MeOH洗提來純化而供給120 mg的68%純產物。將粗製物藉由逆相HPLC進一步再純化, 接著冷凍乾燥所獲得純流份而供給(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(**2**) (17.0 mg, 0.038 mmol, 6%) (**47**)。MS (ESI)  $m/z$  440.01  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.3 (s, 1H), 7.37 (d,

$J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 3H), 6.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.92 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.59 - 1.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 13.6$  Hz, 3H), 0.34 - 0.32 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H)。

### 實例48

6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺 (化合物48)



【0198】 步驟1A：在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向吡啶-3-基胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽(**1a**) (1 g, 4.81 mmol)於THF (10 mL)中之經冰冷卻攪拌溶液添加5M NaOH水溶液(5.76 mL, 28.84 mmol)，接著添加3-溴丙-1-炔(**2a**) (624 mg, 5.29 mmol)。接著在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其用水(50 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH ( $3 \times 50$  mL)萃取。收集有機層，用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出700 mg (3.33 mmol, 69%)的(1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(**3a**)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.02 -

3.95 (m, 1H), 3.39 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.16 – 3.13 (m 3H), 2.91 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)

【0199】 步驟2A：在0°C下向(1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(**3a**) (700 mg, 3.33 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液添加TFA (3 mL)。接著在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其蒸發。接著將殘餘物溶解於DCM中之10% MeOH中，然後在0°C下添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.29 g, 16.6 mmol)。將反應混合物攪拌20分鐘然後過濾。將濾液蒸發而產出310 mg (2.81 mmol, 84%)的1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-胺(**3**)。MS (ESI)  $m/z$  111.06 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.48 – 3.22 (m, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 5H), 2.68 (m, 2H), 1.88 (br, 2H)。

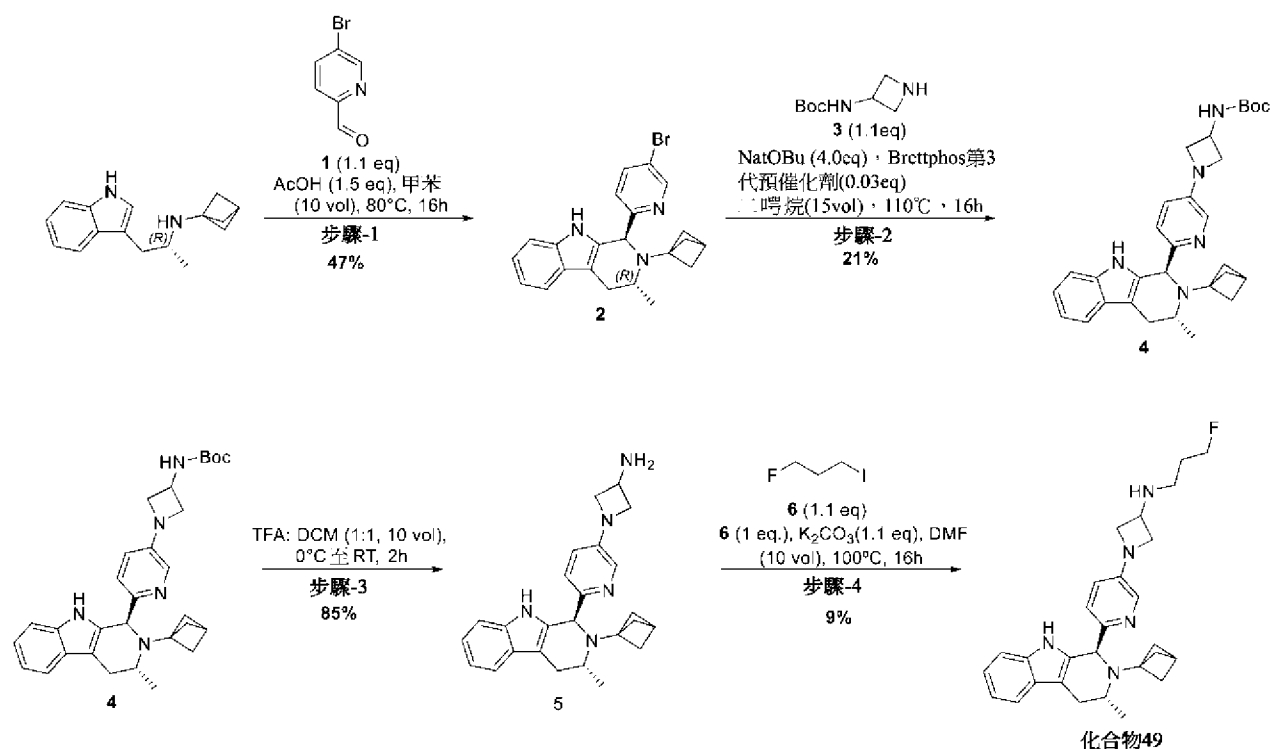
【0200】 步驟1：向(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(500 mg, 2.07 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加5-溴吡啶甲醛(**1**) (424.5 mg, 2.28 mmol)，接著添加AcOH (0.18 mL, 3.10 mmol)。在90°C下將反應攪拌16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2x 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出400 mg (0.98 mmol, 47%)的(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(**2**)。MS (ESI)  $m/z$  408.21 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.54 – 3.50 (q, 1H), 3.01 – 2.96 (dd,  $J = 15.2, 8.0$  Hz, 1H), 2.62 – 2.53 (dd,  $J = 14.8, 7.6$  Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.76 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$

Hz, 3H)。

【0201】 步驟2：向(1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(2) (500 mg, 1.22 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-胺(3) (202 mg, 1.84 mmol)及NaO*t*-Bu (234 mg, 2.44 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(55 mg, 0.06 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-*N*-(1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺 (化合物48) (25.7 mg, 0.06 mmol, 5%產率)。MS (ESI) *m/z* 438.29 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.94 (q, 1H), 3.59 – 3.56 (br, 3H), 3.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (q, 1H), 2.96 – 2.91 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.38 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

### 實例49

1-(6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)吡啶-3-基)-*N*-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物49)



**【0202】** 步驟1：向(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-胺(5 g, 20.81 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液添加5-溴吡啶甲醛(**1**) (3.46 g, 18.73 mmol)及乙酸(1.87 g, 31.22 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫然後在0°C下用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬熄。將反應混合物用水(150 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用正戊烷中之70% EtOAc洗提來純化而供給(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚(**2**) (4 g, 9.82 mmol, 產率= 47%)。MS (ESI) *m/z* 408.25 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.92 – 7.89 (dd, *J* = 2.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.185 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.59 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.97 (m, 1H), 2.63 – 2.58 (dd, *J* = 2.4 Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.75 – 1.72 (m, 3H), 1.53

– 1.49 (m, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

**【0203】** 步驟2：將(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(2) (3.5 g, 8.57 mmol)及吡啶-3-基胺甲酸三級丁酯(2.21 g, 12.85 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液用氮氣除氣10分鐘。然後添加NaOtBu (1.64 g, 17.14 mmol)，接著添加Brettphos (233 mg, 0.25 mmol)。將反應混合物再度用氮氣除氣10分鐘並在110°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土墊過濾。將濾液用水(200 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用正戊烷中之50% EtOAc洗提來純化而供給(1-(6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(4) (900 mg, 2.20 mmol, 產率= 21%)。MS (ESI)  $m/z$  500.90 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.17 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.75 – 6.73 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.12- 4.07 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 3H), 2.98 – 2.93 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 15.2 Hz, 1H), 2.591- 2.54 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.20-1.19 (m, 2H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0204】** 步驟3：在0°C下向(1-(6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)胺甲酸三級丁酯(4) (700 mg, 1.40 mmol)於DCM (3.5 mL)中之溶液添加三氟

乙酸(3.5 mL)。在RT下讓反應攪拌2小時。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)淬熄並用水(20 mL)洗滌。將有機層濃縮而供給1-(6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺(**5**) (550 mg, 1.37 mmol, 產率= 85%)。MS (ESI)  $m/z$  400.62  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.75 – 6.72 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.86 (t,  $J = 6$  Hz, 3H), 3.56 (br, 2H), 3.439 (m, 2H), 2.98 – 2.94 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.591- 2.58 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

【0205】 步驟4：向1-(6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺(**5**) (255 mg, 0.639 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液添加1-氟-3-碘丙烷(120 mg, 0.639 mmol)，接著添加碳酸鉀(97 mg, 0.703 mmol)。在100°C下將反應混合物加熱16小時。將反應混合物用經冰冷卻的水(30 mL)淬熄並用EtOAc (2 × 80 mL)萃取。將有機層用鹽水溶液(2 × 50 mL)洗滌。收集合併之有機層，用 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾並蒸發而產出粗製物。將粗製物藉由製備型HPLC純化而得到1-(6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-胺 (化合物**49**) (24 mg, 0.052 mmol, 產率= 9%)。MS (ESI)  $m/z$  460.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.4 (s, 1H), 7.735 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.358 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.170 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.97-

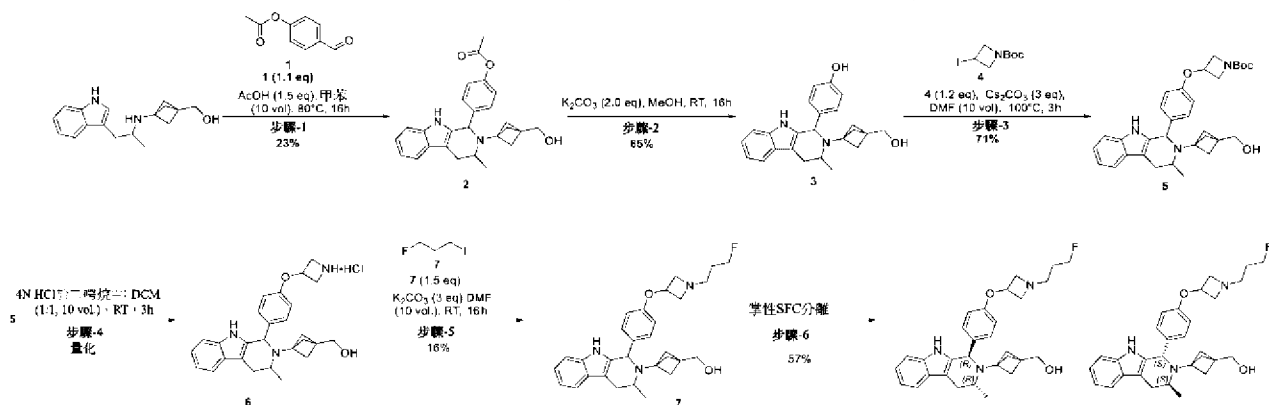
6.88 (m, 2H), 6.74-6.71 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.904 (s, 1H), 4.551 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.071 (m, 2H), 3.577 (br, 1H), 3.561 (br, 1H), 3.459 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.203 (s, 1H), 1.79-1.70 (m, 5H), 1.541- 1.490 (m, 3H), 1.088 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例50

(3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物50)

### 實例51

(3-((1S,3S)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物51)



**【0206】** 步驟1：向(3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(4.2 g, 15.54 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液添加乙酸4-甲醯基苯酯(1) (1.40 g, 13.99 mmol)及乙酸(1.87 g, 23.31 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並在0°C下用飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)淬熄。將反應混合物用水(100 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用正戊烷中之70% EtOAc洗提來純化而供給4-((1R)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四

氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基乙酸酯(2) (1.5 g, 3.60 mmol, 產率 = 23%)。MS (ESI)  $m/z$  415 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.37 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 8$  Hz 1H), 7.05-6.90 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 3H), 1.42 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.23-1.15 (m, 4H)。

**【0207】** 步驟2：向4-((1R)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基乙酸酯(1.7 g, 4.08 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2) (1.12 g, 8.17 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 70 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用正戊烷中之70% EtOAc洗提來純化而供給4-((1R)-2-(3-(羥基乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯酚(3) (1 g, 2.67 mmol, 產率 = 65%)。MS (ESI)  $m/z$  375.39 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.27 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.310 (t, 1H), 4.028 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.573 (m, 4H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3 H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.08 (d,  $J = 8$  Hz, 3H)。

**【0208】** 步驟3：向4-((1R)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯酚(3) (1 g, 2.67 mmol)及3-碘吡啶-1-羧酸三級丁酯(4) (907 mg, 3.20 mmol)於DMF (10 mL)中之

攪拌溶液添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.74 g, 5.34 mmol)。在 $100^\circ\text{C}$ 下將反應混合物攪拌4小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫。將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc ( $2 \times 50$  mL)萃取。將合併之有機層用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發而得到半純粗製物。將因此獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之20至25% EtOAc洗提來純化而供給3-(4-((1R)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(5) (1 g, 1.88 mmol, 71%產率) MS (ESI)  $m/z$  530.34  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.27 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 4.94 (br, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 3H), 3.76 (br, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 2H), 1.56 (d,  $J = 8$  Hz, 3H), 1.41-1.36 (m, 12 H), 1.09 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H)。

**【0209】** 步驟4：在RT下向3-(4-((1R)-2-(3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)吡啶-1-羧酸三級丁酯(5) (1 g, 1.12 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加1,4-二噁烷(5 mL)中之4M HCl。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。在反應完成後，將其蒸發並與DCM ( $2 \times 5$  mL)共蒸餾而獲得(3-((1R)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇鹽酸鹽(6) (800 mg, 1.71 mmol, 量化產率)。MS (ESI)  $m/z$  430.48  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**【0210】** 步驟5：在RT下向((3-((1R)-1-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇鹽酸鹽(6) (800 mg, 1.71 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$

(711 mg, 5.15 mmol), 接著添加1-氟-3-碘丙烷(**7**) (484 mg, 2.57 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後, 將其用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (100 mL)萃取。將有機層用鹽水溶液(2 × 20 mL)洗滌。收集有機層, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給140 mg (286 μmol, 產率= 16%) 的(3-((1R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**7**; 外消旋)。MS (ESI) *m/z* 490.52 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (dd, *J* = 3.6 Hz, 8.4 Hz, 3H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.507 (m, 3H), 4.38 (m, 3H), 4.32 (brs, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.91 (brs, 3H), 1.68- 1.54 (m, 5H), 1.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0211】 步驟6: 將140 mg的(3-((1R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (**7**; 外消旋) 藉由掌性SFC純化來純化而供給44.7 mg的(3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物 **50**) , 其具有96.86%的LCMS純度 (掌性HPLC: 99.20%) MS (LCMS) *m/z* 488.39 [M-H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 10.16 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (dd, *J* = 3.6 Hz, 8.4 Hz, 3H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.32 (br, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.47-

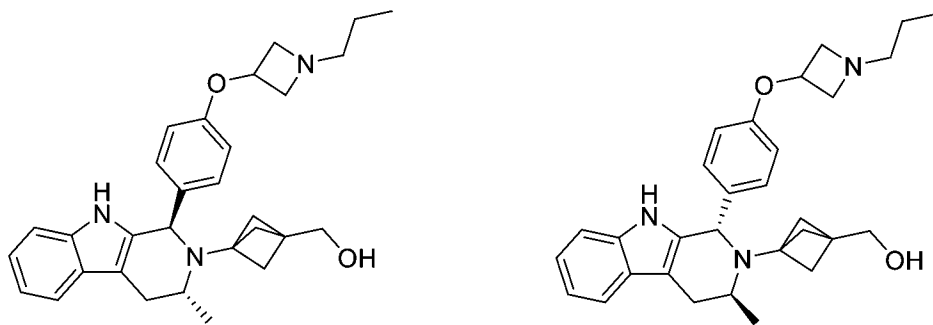
3.46 (m, 1H), 3.317 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 5H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) ; 及34.7 mg 的 (3-((1S,3S)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物**51**) , 97.53%的LCMS純度 (掌性HPLC : 99.12%) 。 MS (LCMS)  $m/z$  488.35 [M-H]<sup>+</sup> 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 8.4 Hz, 3H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.32 (br, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.317 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 3H), 2.58-2.49 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 5H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) 。 化合物**50**及化合物**51**之立體化學係暫時指派的。

### 實例52

(3-((1R,3R)-3-甲基-1-(4-((1-丙基吡啶-3-基)氧基)苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物**52**)

### 實例53

(3-((1S,3S)-3-甲基-1-(4-((1-丙基吡啶-3-基)氧基)苯基)-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物**53**)

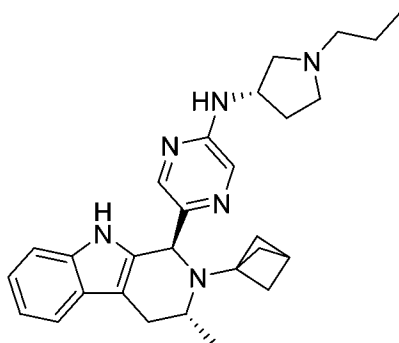


【0212】 化合物**52**及**53**係依照類似於針對以上實例**50**及**51**所述者之

程序來製備。化合物**52**：MS (LCMS)  $m/z$  470.43  $[M-H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 – 7.20 (m, 3H), 6.89 – 6.98 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.85-2.90 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.38 (t,  $J = 7.2$ , 2 H), 1.56 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.26-1.31 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。化合物**53**：MS (LCMS)  $m/z$  470.43  $[M-H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 3H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.36 (t,  $J = 7.2$ , 2 H), 1.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。化合物**52**及化合物**53**之絕對立體化學係任意指派的。

#### 實例54

5-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-((S)-1-丙基吡咯啉-3-基)吡啶-2-胺 (化合物**54**)



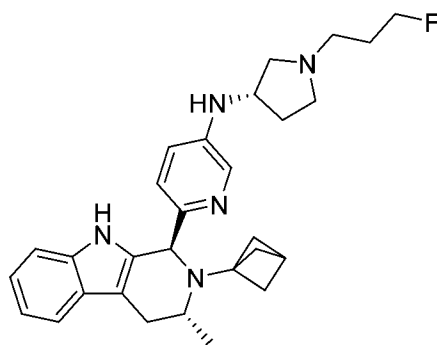
【0213】 化合物**54**係依照類似於針對實例**41**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  457.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.29 (s,

1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.56 (q,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 2.94 – 2.91 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 2.73 (q,  $J = 7.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 2H), 2.39 (br, 1H), 2.33 (br, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.16 (br, 1H), 1.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 1.42 (q,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 2H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

### 實例55

6-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b] 吲哚-1-基)-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)吡啶-3-胺 (化合物55)

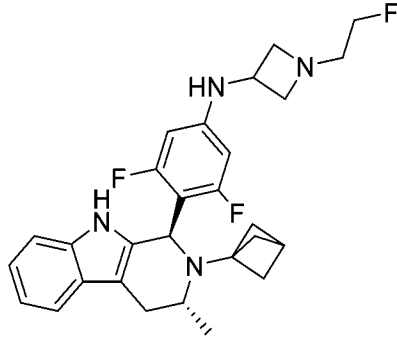


【0214】 化合物55係依照類似於針對實例41所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  472.4  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 3H), 6.88 – 6.80 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.53 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.84 (q, 1H), 3.56 (q, 1H), 2.94 – 2.91 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1H), 2.78 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.38 (br, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.19 (br, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

## 實例56

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)-1-(2-氟乙基)吡啶-3-胺 (化合物56)

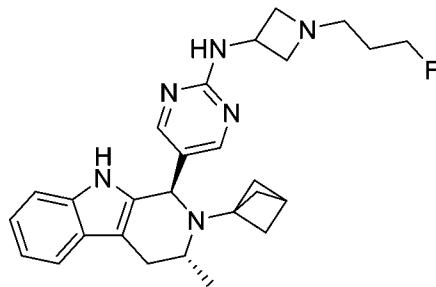


【0215】 化合物56係依照類似於針對實例41所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  479.4 [M+H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.97 – 6.9 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.94 (q, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (br, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.73 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.77 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

## 實例57

5-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (化合物57)



【0216】 化合物57係依照類似於針對實例41所述者之程序來製備。

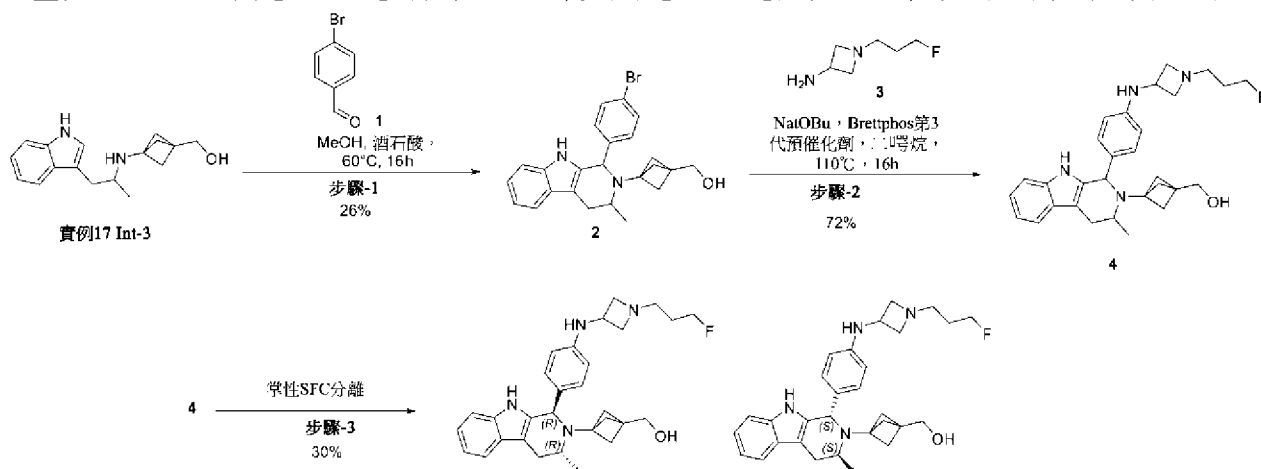
MS (ESI)  $m/z$  460.28  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.57 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.39-4.51 (m, 3H), 3.50-3.57 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.75-1.77 (m, 3H), 1.60-1.68 (m, 5H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例58

(3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物58)

### 實例59

(3-((1S,3S)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物59)



【0217】 步驟1：向(3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (實例17 Int-3) (2.1 g, 7.76 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴苯甲醛(1) (1.5 g, 8.10 mmol)，接著添加酒石酸(1.66 g, 11.09 mmol)。在60°C下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成(如藉由TLC監測)後，將其冷卻至室溫。將反應混合物用NaHCO<sub>3</sub>溶液(50 mL)

稀釋並用EtOAc (2× 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由矽膠管柱層析法純化而產出1.1 g (2.51 mmol, 26%產率)的(3-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(2)。MS (ESI) *m/z* 437.1 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 27.2 Hz, 3H), 1.51 (t, *J* = 25.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

**【0218】** 步驟2：向(3-(1-(4-溴苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(2) (1 g, 2.28 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(3) (453.3 mg, 3.42 mmol)及NaOt-Bu (439.4 mg, 4.57 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。接下來將其加熱至110°C下達16小時之前，添加Brettphos第3代預催化劑(70 mg, 0.68 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2x 50 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而產出800 mg (1.63 mmol, 72%產率)的(3-(1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇(4)。MS (ESI) *m/z* 489.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.42 (d,

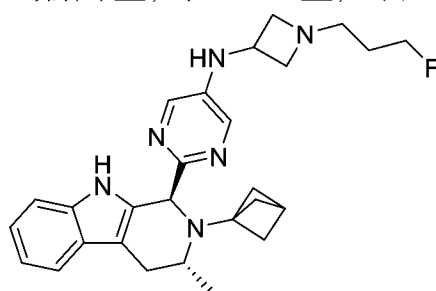
$J = 8.4$  Hz, 2H), 5.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 5H), 1.41 (d,  $J = 9.21$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

**【0219】** 步驟3：將(3-(1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (4, 外消旋) (364 mg, 0.74 mmol) 藉由掌性SFC純化而供給(3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物58) (109 mg, 0.29 mmol, 30%產率)。MS (ESI)  $m/z$  487.32 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.18 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.50 (t,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 5H), 1.41 (d,  $J = 9.21$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。及(3-((1S,3S)-1-(4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇 (化合物59)。MS (ESI)  $m/z$  487.32 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.18 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.50 (t,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H),

2.47-2.40 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 5H), 1.41 (d,  $J = 9.21$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物**58**及化合物**59**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例60

2-((1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)嘧啶-5-胺 (化合物**60**)

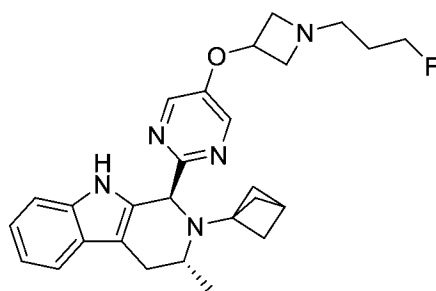


【0220】 化合物**60**係依照類似於針對實例**30**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  459.47 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.97 – 6.9 (m, 2H), 6.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.03 (q, 1H), 3.66 (m, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.76 (q, 2H), 2.58 – 2.44 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.76 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.75 – 1.54 (m, 2H), 1.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

### 實例61

(1S,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)氧基)嘧啶-2-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (化合物**61**)



【0221】 化合物**61**係依照類似於針對實例**38**所述者之程序來製備。

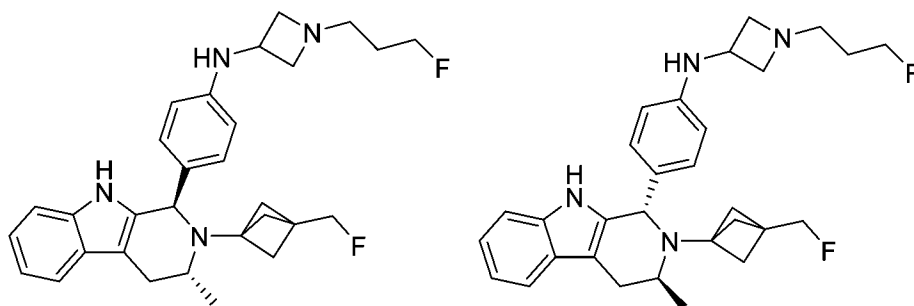
MS (ESI)  $m/z$  460.39 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.9 – 6.99 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.93 – 4.96 (m, 1H), 4.43 (dt,  $J = 47.6$  Hz, 6 Hz, 2H), 3.65 – 3.76 (m, 3H), 2.92 – 2.97 (m, 1H), 3.05 – 3.09 (m, 2H), 2.5 – 2.6 (m, 3H), 1.53 – 1.76 (m, 8H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

### 實例62

N-(4-((1R,3R)-2-(3-(氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物**62**)

### 實例63

N-(4-((1S,3S)-2-(3-(氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物**63**)

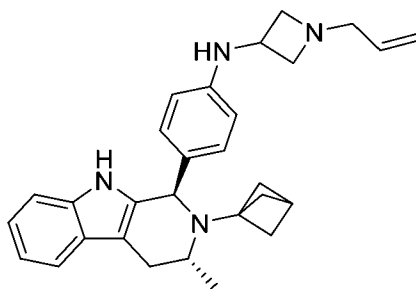


【0222】 化合物**62**及**63**係依照類似於針對以上實例**58**及**59**所述者之程序來製備。化合物**62**：MS (ESI)  $m/z$  489.45 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.19 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.0 – 6.88 (m, 4H), 6.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 2H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 3H), 1.73-1.52 (m, 8H), 1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

合物**63** : MS (LCMS)  $m/z$  470.43  $[M-H]^+$  。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 3H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.36 (t,  $J = 7.2$ , 2 H), 1.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) 。 化合物**62**及化合物**63**之絕對立體化學係任意指派。

### 實例64

1-烯丙基-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)吡啶-3-胺 (化合物**64**)



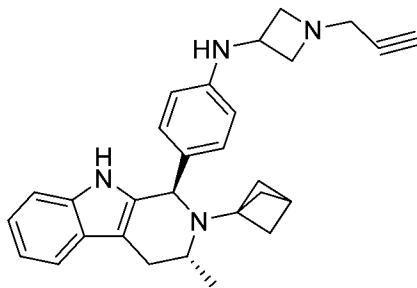
【0223】 化合物**64**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  439.49  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.24 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.76- 5.66 (m, 1H), 5.17- 5.12 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.91- 3.88 (m, 1H), 3.61- 3.58 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.57- 2.49 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.72 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) 。

### 實例65

第 134 頁(發明說明書)

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(丙-2-炔-1-基)吡啶-3-胺 (化合物65)



【0224】 化合物65係依照類似於針對實例49所述者之程序來製備。

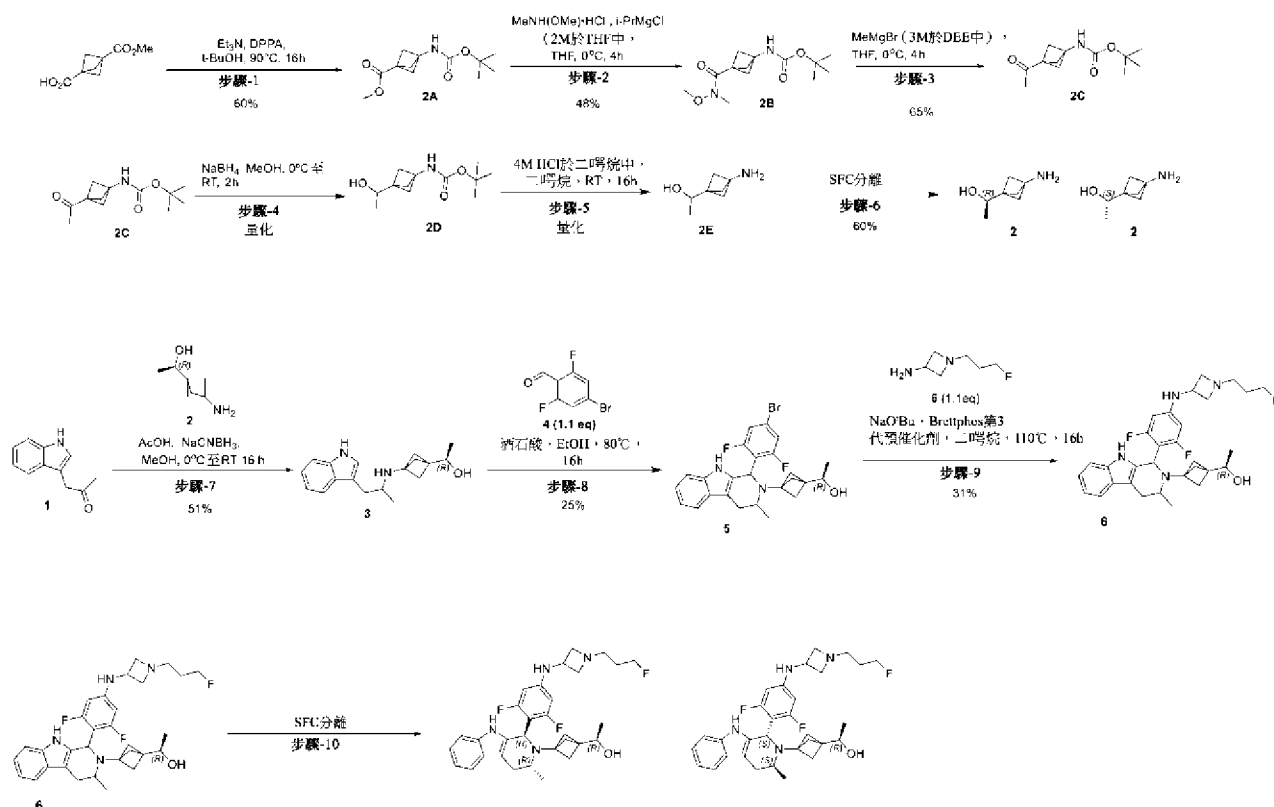
MS (ESI)  $m/z$  435.46 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 – 6.9 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.99 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.93 (br, 1H), 3.71 (br, 2H), 3.48 (br, 1H), 3.40 – 3.22 (m, 3H), 3.08 (br, 2H), 2.86 (dd, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.76 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

### 實例66

(R)-1-(3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物66)

### 實例67

(R)-1-(3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物67)



【0225】 步驟1：向3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸(25 g, 147.006 mmol)於 $t$ -BuOH (60 mL)中之攪拌溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (40.7 mL, 294.116 mmol)，接著添加DPPA (37.91 mL, 176.47 mmol)。在 $90^\circ\text{C}$ 下將其攪拌16小時之前，在室溫下將反應混合物攪拌2小時。在反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋並用EtOAc ( $3 \times 200$  mL)萃取。將合併之有機層用無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物，將其藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之10至20% EtOAc洗提來純化而供給3-((三級丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(2A) (25 g, 60%產率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.97 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)。

【0226】 步驟2：向3-((三級丁氧基羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(2A) (25 g, 103.67 mmol)於THF (200 mL)中之攪拌溶液添加 $\text{MeNH}(\text{OMe})\cdot\text{HCl}$  (15.16 g, 155.51 mmol)，接著添加 $i$ -PrMgCl (2M於

THF中) (103.6 mL, 207.34 mmol)。在0°C下將反應混合物攪拌4小時。在完成後，將反應混合物用NH<sub>4</sub>Cl之飽和溶液淬熄並用EtOAc (2 × 200 mL) 萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物，將其藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之30至40% EtOAc洗提來純化而供給(3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯 (**2B**) (27 g 99.87 mmol, 48%產率)。MS (ESI) *m/z* 271.26 [M+1]<sup>+</sup>。

【0227】 步驟3：在0°C下向(3-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯(**2B**) (27 g, 99.87 mmol)於THF (270 mL)中之攪拌溶液添加MeMgBr (3 M於DEE中) (265.7 ml, 797.36 mmol)。在0°C下將反應混合物攪拌4小時。在完成後，將反應混合物藉由NH<sub>4</sub>Cl之飽和溶液淬熄並用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物，將其藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之20至30% EtOAc洗提來純化而供給(3-乙醯基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯(**2C**) (8.6 g, 65%產率)。MS (ESI) *m/z* 170.08 [M-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95 (brs, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

【0228】 步驟4：在0°C下向(3-乙醯基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯(**2C**) (8.6 g, 38.17 mmol)於MeOH (60 mL)中之攪拌溶液添加NaBH<sub>4</sub> (**2D**) (2.9 g, 76.44 mmol)。接著將反應溫熱至RT並攪拌2小時。在完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物。將其藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之20至30% EtOAc洗提來進一步純化而供給(3-(1-羥基乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯

(**2D**) (4 g, 量化產率)。MS (ESI)  $m/z$  172.08 [M-56]<sup>+</sup> (M-<sup>t</sup>Bu); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.37 (brs, 1H), 4.34 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 1.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0229】** 步驟5：在0°C下向(3-(1-羥基乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲酸三級丁酯(**2D**) (4 g, 17.59 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之溶液添加在相同溫度下的1,4-二噁烷(60 mL)中之4M HCl。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在完成後，將反應混合物蒸發並藉由NaHCO<sub>3</sub>之飽和溶液(30-50 mL)中和。接著將其用10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取並將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得所欲產物1-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (2.5 g, 量化產率)。MS (ESI)  $m/z$  128.08 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.13 (brs, 2H), 4.54 (brs, 1H), 3.69 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.71- 1.80 (m, 6 H), 0.98 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

**【0230】** 步驟6：將1-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (**2E**, 外消旋) (2.5 g, 19.65 mmol)藉由掌性SFC純化而供給(*R*)-1-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(**Int-2**) (0.670 g, 5.26 mmol, 26.80%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  4.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.61 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 6H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); 及(*S*)-1-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (0.740 g, 5.81 mmol, 29.60%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  4.23 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.61 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 6H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

【0231】 步驟7：向1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-酮(1) (1 g, 5.77 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液添加(*R*)-1-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(2) (0.670 g, 5.199 mmol)，接著添加AcOH (1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。接著添加NaCNBH<sub>3</sub> (0.727 g, 11.54 mmol)，並在室溫下將所得反應混合物攪拌16小時。在完成後，將反應混合物用水(15 mL)稀釋並用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物。將粗製物藉由管柱層析法以矽膠用石油醚中之40至60% EtOAc洗提來進一步純化而供給(1*R*)-1-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(3) (1.1 g, 51%產率)。MS (ESI) *m/z* 285.71 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.81 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 6H), 0.98 – 0.93 (m, 6H)。

【0232】 步驟8：向(1*R*)-1-(3-((1-(1*H*-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(3) (1.1 g, 3.51 mmol)於EtOH 10 mL)中之攪拌溶液添加4-溴-2,6-二氟苯甲醛(5) (0.694 g, 3.16 mmol)，接著添加酒石酸 (0.789 mg, 5.265 mmol)。在80°C下將反應混合物攪拌16小時。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並藉由NaHCO<sub>3</sub>之飽和溶液中中和並用DCM中之10% MeOH (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而獲得粗產物。將粗製物藉由矽膠管柱層析法藉由用石油醚中之50至70% EtOAc洗提來進一步純化而供給(1*R*)-1-(3-(1-(4-溴-2,6-二氟

苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(5) (600 mg 1.23 mmol, 25%產率)。MS (ESI)  $m/z$  489.25 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.51 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 7.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 4.27 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.81 - 2.57 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 4 H), 1.38 (dd,  $J = 28$  Hz, 9.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.16 (m, 2H), 1.1 - 1.00 (m, 7H), 0.99 - 0.89 (m, 3H) ,

**【0233】** 步驟9：向(1*R*)-1-(3-(1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(5) (600 mg, 1.23 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺(6) (350 mg, 2.46 mmol)及Na*O**t*-Bu (236 mg, 2.46 mmol)。接著將反應混合物在氬氣氛下除氣30分鐘。之後，在110°C下加熱16小時之前，添加Brettphos第3代預催化劑(112 mg, 0.123 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(10 mL)稀釋並用DCM中之10% MeOH (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由逆相製備型HPLC純化而供給(1*R*)-1-(3-(1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (230 mg, 31%產率) (6)。

**【0234】** 步驟10：將(1*R*)-1-(3-(1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(6) (230 mg, 0.426 mmol)藉由掌性SFC純化而供給

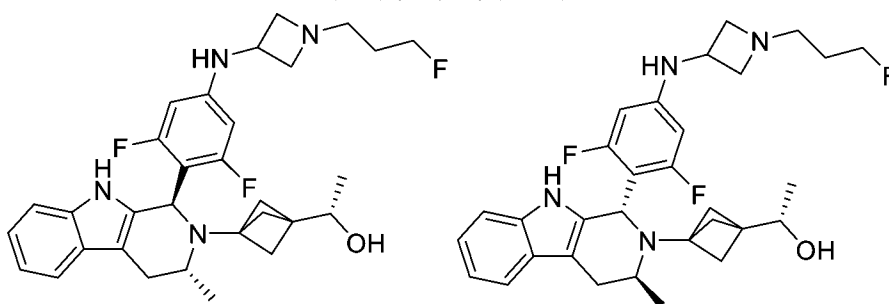
(*R*)-1-(3-((*1R,3R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物**66**) (55 mg, 0.102 mmol, 24%產率)。MS (ESI)  $m/z$  537.42 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.36 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.63 – 3.54 (brm, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 5H), 1.35 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。UPLC : 95.82% , LCMS : 97.59% 及掌性SFC : 99.87% ; 及(*R*)-1-(3-((*1S,3S*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物**67**) (60 mg, 26%產率)。MS (ESI)  $m/z$  537.42 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.36 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 1.61 – 1.68 (m, 5H), 1.42 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.05 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.895 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。HPLC : 95.02% , LCMS : 95.48% 及掌性SFC : 99.70%。化合物**66**及化合物**67**之絕對立體化學係任意指派的。

## 實例68

(S)-1-(3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物68)

### 實例69

(S)-1-(3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇 (化合物69)



【0235】 化合物68及69係依照類似於針對以上實例66及67所述者之程序來製備。化合物68：MS (ESI)  $m/z$  537.42 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 5H), 1.35 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。UPLC：96.55% LCMS：97.73%，掌性SFC：99.79%；化合物69：MS (ESI)  $m/z$  537.52 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.08 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 5H), 1.35 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

第 142 頁(發明說明書)

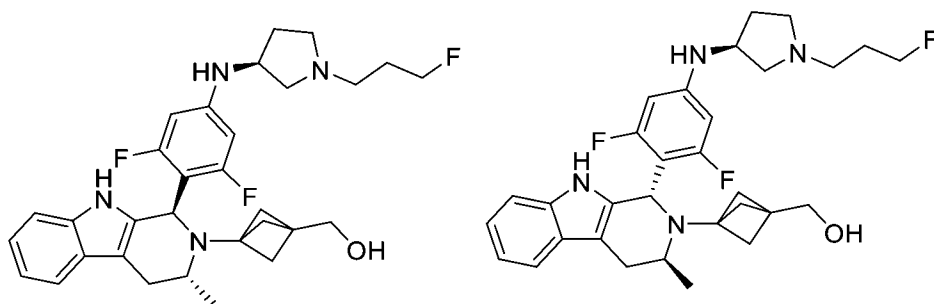
$J = 6.0$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J = 14.0, 3.6$  Hz, 1H), 2.73 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 5H), 1.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。HPLC : 95.59% LCMS : 97.09% , 掌性SFC : 99.80%。化合物68及化合物69之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例70

(3-((1R,3R)-1-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇  
(化合物70)

### 實例71

(3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇  
(化合物71)

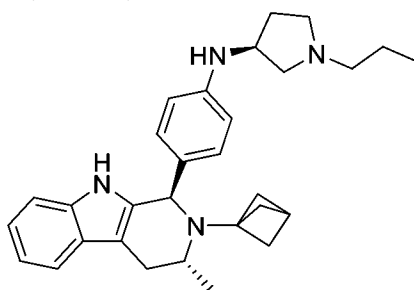


【0236】 化合物70及71係依照類似於針對以上66及67所述者之程序來製備。化合物70 : MS (ESI)  $m/z$  539.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.52-4.56 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 5H), 1.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。  
第 143 頁(發明說明書)

1H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.50-1.52 (m, 4H), 1.44 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); 化合物**71** : MS (ESI)  $m/z$  539.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 6.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.41-4.56 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.6 (bs, 1H), 3.32-3.35 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.74-2.77 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.61 (d,  $J = 9.2$  Hz, 4H), 1.42 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物**70**及化合物**71**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例72

(S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**72**)



【0237】 化合物**72**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  455.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 4H), 6.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.10 (d,  $J = 6.8$

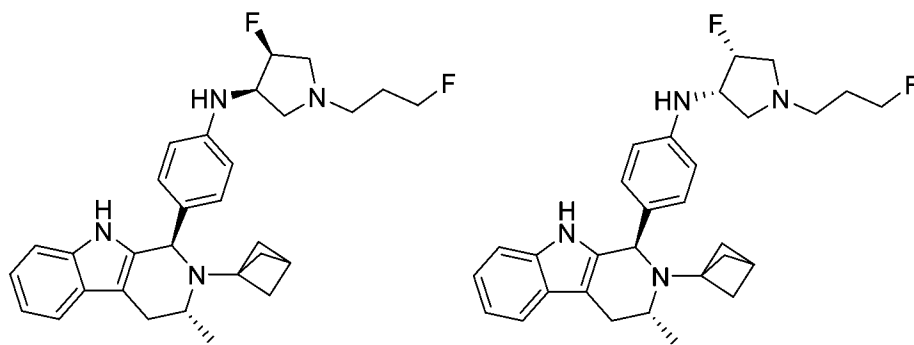
Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 實例73

(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺 (化合物 73)

### 實例74

(3S,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺 (化合物 74)

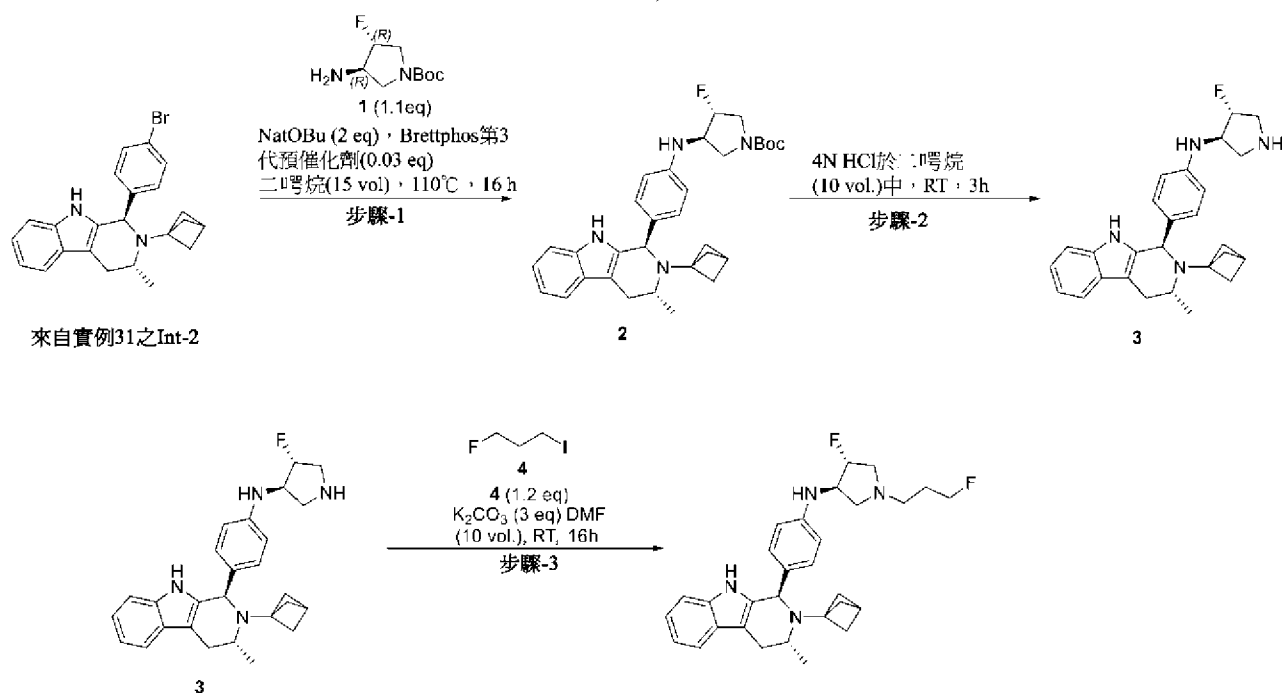


【0238】 化合物73及74係依照類似於針對以上實例66及67所述者之程序來製備。化合物73 (110 mg, 20%產率)。MS (ESI)  $m/z$  489.42 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.89 – 6.98 (m, 4H), 6.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.05 – 5.19 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.9 – 4.0 (m, 1H), 3.44 – 3.46 (m, 1H), 3.1 – 3.15 (m, 1H), 2.86 – 2.98 (m, 2H), 2.52 – 2.72 (m, 3H), 2.41 – 2.46 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.72 – 1.84 (m, 5H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.1 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物74 (134 mg, 24%產率)。MS (ESI)  $m/z$  489.49 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J$

= 8 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.89 – 6.98 (m, 4H), 6.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.05 – 5.19 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.42 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.9 – 4.0 (m, 1H), 3.44 – 3.46 (m, 1H), 3.1 – 3.15 (m, 1H), 2.86 – 2.98 (m, 2H), 2.52 – 2.72 (m, 3H), 2.41 – 2.46 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.72 – 1.84 (m, 5H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.1 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。化合物**73**及化合物**74**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例75

(3R,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-胺 (化合物**75**)



**【0239】** 步驟1：向(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (Int-2, 實例31) (500 mg, 1.13 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加(3R,4R)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-羧酸三級丁酯(**1**) (276.6 mg, 1.35 mmol)及NaOt-Bu (217.1 mg,

2.26 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(30.73 mg, 0.03 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在反應完成後，將其冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(3*R*,4*R*)-3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(2) (440 mg, 0.847 mmol, 67%產率)。MS (ESI) *m/z* 531.46 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (q, 1H), 5.08 – 4.92 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.68 – 3.40 (m, 4H), 2.88 – 2.86 (dd, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H)。

【0240】 步驟2：在0°C下向(3*R*,4*R*)-3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(2) (440 mg, 0.829 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液添加二噁烷(2 mL)中之4*N* HCl。接著在室溫下將其攪拌3小時。反應進度係藉由TLC及LCMS來監測。在完成後，將反應混合物在減壓下蒸發而獲得粗製物，接著將其用二乙醚(15 mL)研製而供給(3*R*,4*R*)-*N*-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-4-氟吡咯啶-3-胺(3) (350 mg, 0.812 mmol, 90%)。MS (ESI) *m/z* 431.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H),

7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.63 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.82 – 3.67 (q, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 4H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

【0241】 步驟3：在室溫下向(3*R*,4*R*)-*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-4-氟吡咯啶-3-胺(3) (350 mg, 0.812 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加1-氟-3-碘丙烷(4) (183.1 mg, 0.974 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168.3 mg, 1.21 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16小時。在反應完成後，將其用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(3*R*,4*R*)-*N*-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-(3-氟丙基)吡咯啶-3-胺 (化合物75) (89.8 mg, 0.18 mmol, 29%)。MS (ESI)  $m/z$  489.48 [M+H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.98 – 6.9 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.56 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 2H), 2.76 – 2.50 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.73 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H)。

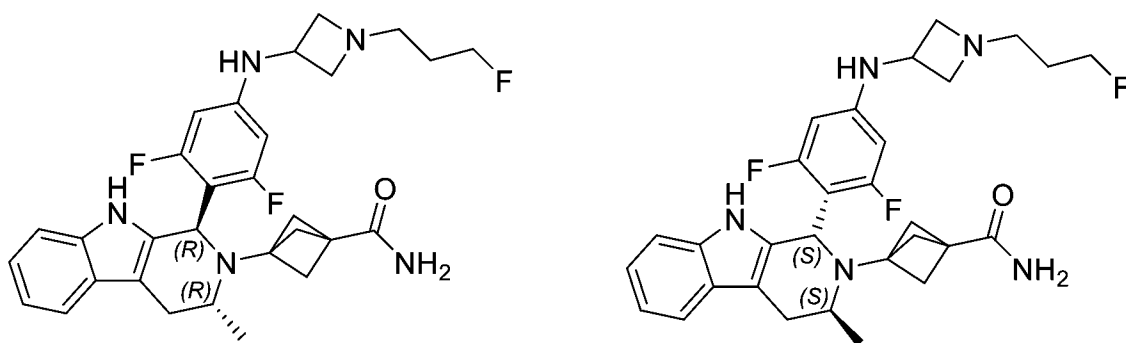
### 實例76

3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-

1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物76)

### 實例77

3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-((1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)胺基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺 (化合物77)

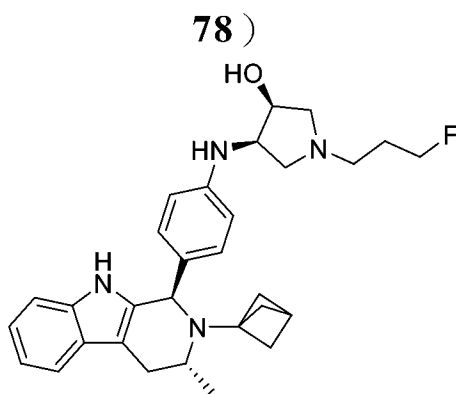


【0242】 化合物76及77係依照類似於針對以上實例58及59所述者之程序來製備。化合物76：MS (ESI)  $m/z$  536.40 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.1 (d,  $J$  = 12 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.5 (dt,  $J$  = 47, 6 Hz, 2H), 3.94 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.56–3.64 (m, 3H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 3H), 1.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.73–1.6 (m, 5H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H)。HPLC：96.32%，LCMS：99.11%，掌性SFC：99.94%。化合物77：MS (ESI)  $m/z$  538.36 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.36 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.1 (d,  $J$  = 12 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.5 (dt,  $J$  = 47, 6 Hz, 2H), 3.94 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.64 (m, 3H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.54–2.46 (m, 3H), 1.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz,

3H), 1.81 (s, 1H), 1.73–1.6 (m, 5H), 1.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。HPLC : 97.10% , LCMS : 98.08% , 掌性SFC : 96.81% 。化合物**76**及化合物**77**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例78

(3S,4R)-4-((4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)胺基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (化合物



【0243】 化合物**78**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備，其LCMS純度：97.96% ，UPLC純度：95.06%及掌性純度：96.53% 。MS (ESI)  $m/z$  489.4  $[M+H]^+$   $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 4H), 6.55-6.53 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5.12-5.11 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.921 (bs, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.53-4.38 (dt,  $J_1 = 47.6$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, 2H), 4.18 (brs, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.45-3.44 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 3H), 2.33-2.29 (d, 3H), 1.81-1.72 (m, 5H), 1.11-1.09 (d,  $J = 8.0$  Hz 3H)

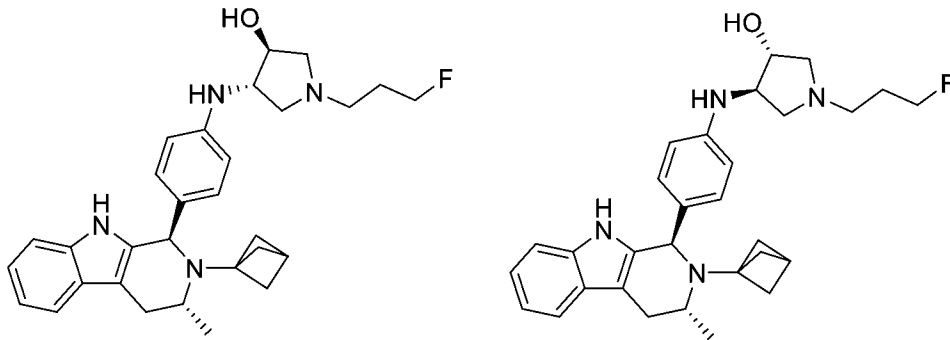
### 實例79

(3S,4S)-4-((4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)胺基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (化合物

79)

## 實例80

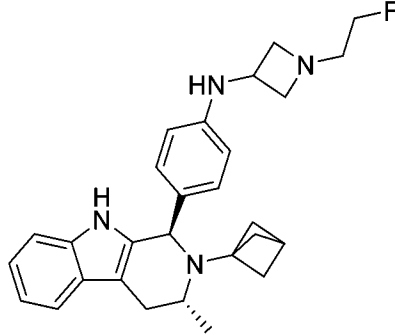
(3R,4R)-4-((4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)胺基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (化合物 80)



【0244】 化合物79及80係依照類似於針對以上實例66及67所述者之程序來製備。化合物79. MS (LCMS)  $m/z$  489.4  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.193 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.41-4.51 (dt,  $J = 47.2$  Hz, 2H), 3.87 (brs, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 5H), 2.19 (s, 1H), 1.81-1.71 (m, 5H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。 化合物80. MS (LCMS)  $m/z$  489.3  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.193 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.41-4.51 (dt,  $J = 47.2$  Hz, 2H), 3.87 (brs, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 5H), 2.19 (s, 1H), 1.81-1.71 (m, 5H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。 化合物79及化合物80之絕對立體化學係任意指派的。

## 實例81

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(2-氟乙基)吡啶-3-胺 (化合物81)



【0245】 化合物81係依照類似於針對實例49所述者之程序來製備。

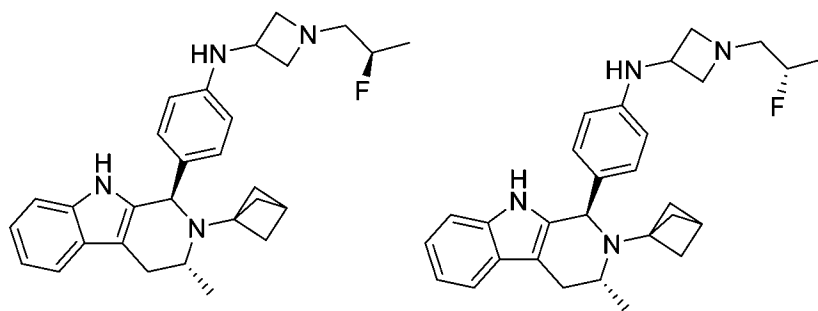
MS (ESI)  $m/z$  443.5 [M+H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.9 (m, 4H), 6.42 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (q, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (br, 1H), 2.84 (m, 3H), 2.73 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.73 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H), 1.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 3H)。

## 實例82

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-((R)-2-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物82)

## 實例83

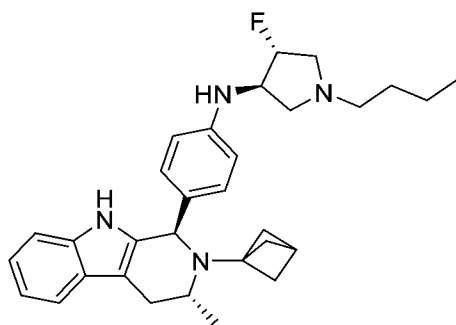
N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-((S)-2-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物83)



【0246】 化合物**82**及**83**係依照類似於針對以上實例**66**及**67**所述者之程序來製備。化合物**82** MS (ESI)  $m/z$  457.3  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.95 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.21 (br, 1H), 3.98 (q, 1H), 3.76 (br, 1H), 3.42 (q, 1H), 2.93 (br, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.27 – 1.19 (m, 3H), 1.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。化合物**83**. MS (ESI)  $m/z$  459.4  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 4H), 6.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.99 (br, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (br, 1H), 3.88 (q, 2H), 3.44 (q, 1H), 2.93 (br, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.27 – 1.19 (m, 3H), 1.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。化合物**82**及化合物**83**之絕對立體化學係任意指派的。

#### 實例84

(3R,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-丁基-4-氟吡咯啶-3-胺 (化合物**84**)



【0247】 化合物**84**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

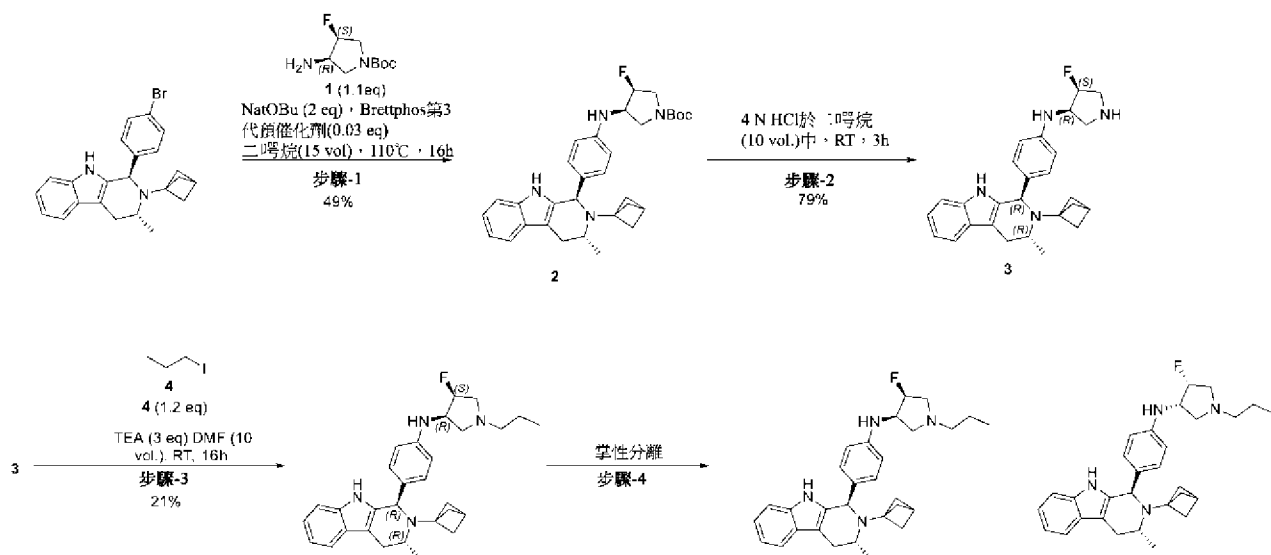
MS (ESI)  $m/z$  487.3  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.47 – 3.28 (m, 1H), 3.46 (q, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.0 – 2.86 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.36 (br, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (br, 1H), 1.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 實例85

(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**85**)

### 實例86

(3S,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**86**)



**【0248】** 步驟1：向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(800 mg, 1.9607 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液添加(3*R*,4*S*)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-羧酸三級丁酯(**1**) (435 mg, 2.1568 mmol)及Na*O**t*-Bu (752.0 mg, 7.8431 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣30分鐘。之後添加Brettphos第3代預催化劑(53 mg, 0.0588 mmol)並將反應混合物再度除氣30分鐘，接著在110°C下加熱16小時。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土床過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由RP製備型HPLC純化而供給(3*R*,4*S*)-3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸三級丁酯(**2**) (550 mg, 52%產率)。MS (ESI) *m/z* 531.6[M+H]

**【0249】** 步驟2：在0°C下向(3*R*,4*S*)-3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)胺基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸三級丁酯(**2**) (550 mg, 0.001039 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液添加在0°C下的二噁烷(2 mL)中之4*N* HCl。在室溫下將反應攪拌2小

時。反應進度係藉由TLC及LCMS來監測。在完成後，將反應混合物在減壓下蒸發而獲得粗製物，將其用二乙醚(15 mL)研製而供給(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟吡咯啉-3-胺(**3**) (300 mg, 71%)。MS (ESI) m/z 431.51[M+H]。

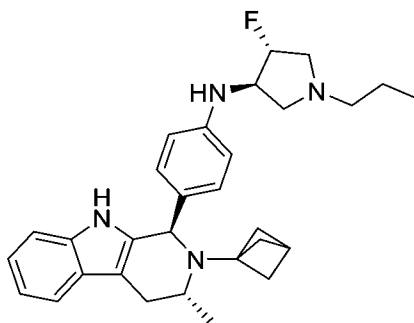
【0250】 步驟3：在室溫下向(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟吡咯啉-3-胺(**3**) (700 mg, 1.6269 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加3-碘丙烷(**4**) (183.1 mg, 1.9523 mmol)及TEA (0.67 ml, 4.8807 mmol)。在室溫下將反應攪拌16小時。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(5 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。收集合併之有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發而供給粗製殘餘物。將粗製物藉由RP製備型HPLC純化而供給(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺(500 mg, 1.0586 mmol, 65%)。MS (ESI) m/z 473.61[M+H]

【0251】 步驟4：將(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺(500 mg, 1.0586 mmol)藉由掌性SFC純化而供給(3R,4S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**85**) (0.0566 g, 1.1983 mmol, 11%)，以及(3S,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**86**) (0.1537 g, 30%)。化合物**85**：MS (ESI) m/z 471.40 [M-H]；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98–6.9 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01–5.03 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.46–3.44 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.85 –2.66 (m, 2H), 2.43–2.34 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.59 (d, J= 8 Hz, 3H), 1.44–1.38 (q, J=16 Hz, 2H), 1.09 (d, J=4 Hz, 3H), 0.85 (t, J=9.6 Hz, 3H)。化合物**86**：MS (ESI) m/z 471.40 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 4H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.1–3.8 (m, 1H), 3.45 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.2 (dd, 1H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=4.8 Hz, 1H), 2.72–2.75 (m, 2H), 2.48–2.3 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.73, (d, J=8.8 Hz, 3H), 1.59 (d, J=9.2 Hz, 3H), 1.44–1.41 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.87–0.83 (t, J=7.2, 3H)。化合物**85**及化合物**86**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例87

(3R,4R)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-4-氟-1-丙基吡咯啉-3-胺 (化合物**87**)



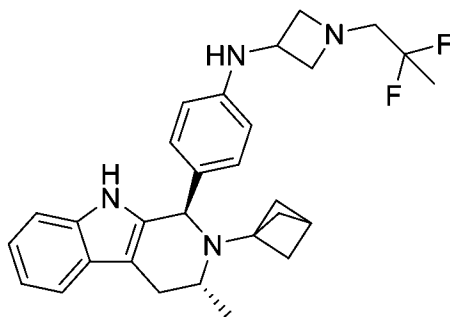
【0252】 化合物**87**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

MS (ESI) m/z 473.37 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0

Hz, 2H), 6.98 – 6.9 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.44 (q, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 2.56 – 2.38 (m, 2H), 2.38 (q, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.09 (q, 1H), 1.74 (d,  $J = 9.6$  Hz, 3H), 1.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.39 (q, 2H), 1.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 0.86 (t, 3H)。

### 實例88

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-1-(2,2-二氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物88)

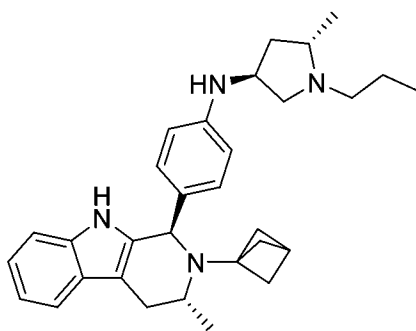


【0253】 化合物88係依照類似於針對實例49所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  477.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 4H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.96 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.72 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.79 (t,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.75 – 1.52 (m, 9H), 1.10 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

### 實例89

(3S,5S)-N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)-5-甲基-1-丙基吡咯啶-3-胺 (化合物89)



【0254】 化合物**89**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

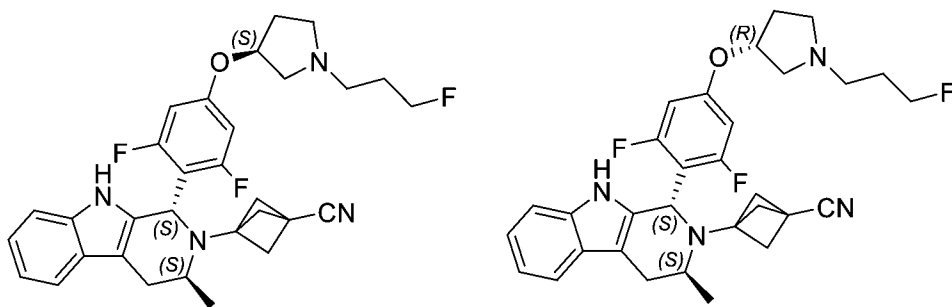
MS (LCMS)  $m/z$  469.4 [M+H],  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.97–6.89 (m, 4H), 6.46 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 5.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.75 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.89–2.85 (m, 1H), 2.64 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.57–2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.98–1.96 (m, 1H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.73–1.68 (m, 5H), 1.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10–1.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.05–1.04 (d,  $J = 6.40$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

### 實例90

3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (化合物**90**)

### 實例91

3-((1S,3S)-1-(2,6-二氟-4-(((R)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-基)氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4,9-四氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (化合物**91**)

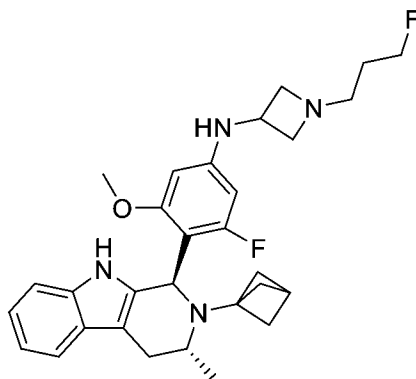


【0255】 化合物**90**及**91**係依照類似於針對以上實例**32**及**33**所述者之程序來製備。化合物**90**：MS (ESI)  $m/z$  533.41 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (dt,  $J = 46$  Hz, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.48 (dt,  $J = 47$  Hz, 6 Hz, 2H), 3.53 (brs, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.83–2.81 (m, 1H), 2.71–2.56 (m, 3H), 2.50–2.24 (m, 7H), 2.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.86–1.74 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。HPLC：98.77%，LCMS：99.78%及掌性SFC：99.89%。化合物**91**：MS (ESI)  $m/z$  533.38 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.53 (brs, 1H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.83–2.81 (m, 1H), 2.71–2.49 (m, 3H), 2.50–2.24 (m, 7H), 2.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 1.86–1.74 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。HPLC：98.94%，LCMS：99.74%及掌性SFC：99.90%。化合物**90**及化合物**91**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例92

N-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3-氟-5-甲氧基苯基)-1-(3-氟丙基)吡啶-3-胺 (化合物

92)

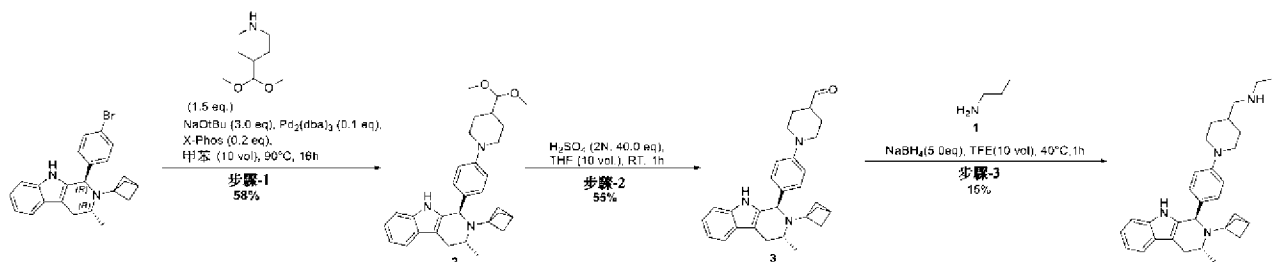


【0256】 化合物**92**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備。

MS (ESI)  $m/z$  507.30  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.16(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.9 –6.86 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.72 (dd,  $J = 14$  Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52-4.37 (dt,  $J_1 = 47.6$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H) 3.77 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.74-1.55 (m, 8H), 1.23 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

### 實例93

N-((1-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)丙-1-胺 (化合物**93**)



【0257】 步驟1：向(1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (實例**31**，中間物**2**) (1 g, 2.46 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加4-(二甲氧基甲基)哌啶(0.58

g, 3.69 mmol)及NaO<sup>t</sup>Bu (0.7 g, 7.39 mmol)。將反應混合物在氬氣下除氣15分鐘。之後添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.22 g, 0.246 mmol)及X-Phos (0.23 g, 0.49 mmol)，並將反應混合物再度除氣10分鐘。接著在110°C下將其加熱16小時。在完成後，將反應混合物冷卻至室溫並通過矽藻土墊過濾。將濾液用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並蒸發。將粗產物藉由管柱層析法純化(40至45% EtOAc:石油醚)而供給(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(0.7 g, 0.11 mmol, 58%產率)。MS (ESI) *m/z* 486.66 [M+H]<sup>+</sup>;

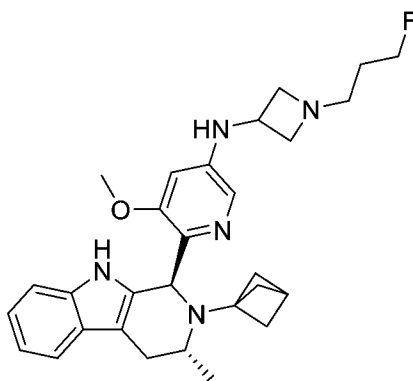
**【0258】** 步驟2：在0°C下向(1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-1-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶(**2**) (1.6 g, 3.298 mmol)於THF (16 mL)中之溶液添加2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (66 ml, 40V)。在RT下將反應混合物進一步攪拌1小時。在反應完成後，將反應混合物用5 M NaOH (30 mL)小心淬熄並用(10% MeOH:DCM) (2× 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮而供給1-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)哌啶-4-甲醛(0.8 g, 55%產率)(**3**)。將粗產物直接採用於下一個步驟中而未進行純化。

**【0259】** 步驟3：在40°C下向1-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)哌啶-4-甲醛(300 mg, 0.6829 mmol)於三氟乙醇(3 mL)中之攪拌溶液添加丙-1-胺(**3**) (403 mg, 6.8296 mmol)。在相同溫度下將反應混合物攪拌5分鐘，接著添加NaBH<sub>4</sub> (129 mg, 3.4145 mmol)並攪拌另外1小時。反應係藉由TLC (10%

MeOH:DCM)來監測。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，並將濾液濃縮。將殘餘物藉由RP製備型HPLC純化而供給N-((1-(4-((1*R*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)丙-1-胺 (化合物**93**) (52.3 mg, 0.1078 mmol, 產率: 15%)，其HPLC純度: 99.12%，LCMS純度: 99.21% 掌性SFC: 99.38%。MS (ESI)  $m/z$  481.63 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.3 (s, 1H), 7.37-7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20-7.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10-7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.85-6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.62 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.58 (t,  $J = 14.8$  Hz, 3H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 1.74 (t,  $J = 10$  Hz, 5H), 1.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 4H), 1.43 (q,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 14.8$  Hz, 2H), 1.18 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.83-0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ,

#### 實例94

6-((1*S*,3*R*)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1-基)-N-(1-(3-氟丙基)吡啶-3-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (化合物**94**)



【0260】 化合物**94**係依照類似於針對實例**49**所述者之程序來製備 (47.4 mg, 0.0969 mmol, 14.23%)，其HPLC純度: 97.60%，LCMS: 97.99%，及掌性SFC: 97.99%。MS (ESI)  $m/z$  488.40 [M-H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

第 163 頁(發明說明書)

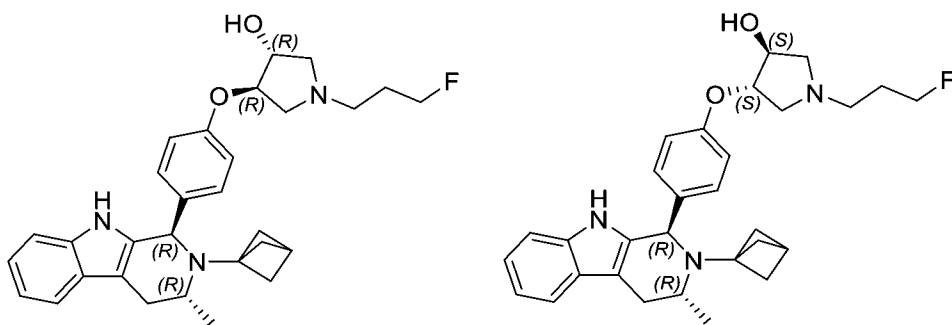
(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.34 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.13 (d *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 4.50-4.37 (dt, *J*<sub>1</sub> = 47.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.0 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.79-2.72(m, 4H), 2.58-2.47 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.79-1.60 (m, 8H) 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ,

### 實例95

(3R,4R)-4-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (化合物95)

### 實例96

(3S,4S)-4-(4-((1R,3R)-2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯氧基)-1-(3-氟丙基)吡咯啉-3-醇 (化合物96)



【0261】 化合物95及96係依照類似於針對以上實例32及33所述者之程序來製備。化合物95：MS (LCMS) *m/z* 490.3 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 3H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.31(brs, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.49(q, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 5.2

Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.80-1.72 (m, 5H), 1.59-1.52(m, 3H),) 1.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H) 。99.48%的LCMS純度 ( 掌性HPLC : 99.92% ) 。化合物**96** : MS (LCMS)  $m/z$  490.30 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10.35 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.01–6.92 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.30 (brs, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.53-4.39 (dt,  $J_1 = 47.2$  Hz,  $J_2 = 6$  Hz, 2H), 4.47-4.49 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.31(q,  $J_1 = 9.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz 1H), 2.21 (s, 1H), 1.80-1.72 (m, 5H), 1.57 (d,  $J = 9.2$  Hz, 3H), 1.10(d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) 。99.69%的LCMS純度 ( 掌性HPLC : 99.69% ) 。化合物**95**及化合物**96**之絕對立體化學係任意指派的。

### 實例A

#### 乳癌細胞增生檢定(MCF-7)

**【0262】** 將MCF7擴增並維持於培養基 ( 無酚紅DMEM/F12 (Hyclone SH30272.01) NEAA (Gibco11140-050)丙酮酸鈉(Gibco 11360-070)及再吸附的(Re-stripped)炭吸附型(Charcoal stripped) FBS(Gemini 100-119) ) 中。將細胞於上述培養基中調整至每mL 3,000個細胞之濃度，並培養細胞(37°C , 5% CO<sub>2</sub>)。隔天，將經過10點連續稀釋的化合物添加至細胞，測試化合物的最終濃度範圍為10至0.000005  $\mu$ M ( 17 $\beta$ 雌二醇係用作為對照組 )。將額外細胞接種於30個孔中，以作為第1天 ( 治療前 ) 比較。在5天的化合物暴露之後，將Cell Titer-Glo試劑添加至細胞，並判定各孔的相對發光單元(relative luminescence unit, RLU)。亦將Cell Titer-Glo添加至沒有細胞的32  $\mu$ L培養基中，以獲得背景值。讓盤在室溫下培養10分鐘，以使發光信號穩定，並以EnSpire記錄發光信號。各樣本

之細胞數的相對增加係判定如下： $(RLU_{\text{樣本}} - RLU_{\text{背景}} / RLU_{\text{僅經雌激素處理的細胞}} - RLU_{\text{背景}}) \times 100 = \text{抑制}\%$ 。結果係歸納於表2中。

### 實例B

藉由西方墨點法之ER降解判定

**【0263】** 將MCF-7細胞以30萬細胞/mL (3 mL/孔) 接種於6孔盤之實驗培養基中，並在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養48小時。隔天，在DMSO中製作化合物之10x溶液，並將溶液添加至細胞以達到10 μM之最終濃度。包括DMSO對照組以能夠判定測試化合物之相對療效。使用氟維司群 (fulvestrant) 作為ER-α降解之陽性對照組，並且使用4-OH泰莫西芬 (tamoxifen) 作為受體穩定化之對照組。在用化合物培養細胞18至24小時後，製備細胞裂解物 (2X細胞裂解緩衝劑：100 mM Tris、pH 8、300 mM NaCl、2% NP40、1% 去氧膽酸鈉 (Na deoxycholate)、0.04% SDS、2 mM EDTA) 並徹底混合，然後在冰上培養。蛋白質濃度係使用BCA套組來定量。蛋白質係使用1xMES電泳緩衝劑 (running buffer) 在4%至20% NuPAGE Novex 4至12% Bis-Tris蛋白質凝膠上分離。接著將凝膠轉移至硝化纖維素薄膜上。墨點係用對ESR1蛋白質之抗體 (Santa Cruz, sc-8005) 來探測。使用GAPDH蛋白質作為內部對照組。結果係歸納於表2中。

表2

化合物	MCF7 IC <sub>50</sub> (nM)	ERα降解%
氟維司群	A	A
AZD9833	A	A
GDC9545	A	A
1	A	A
2	A	A
3	A	ND
4	B	ND
5	B	ND

第 166 頁(發明說明書)

化合物	MCF7 IC <sub>50</sub> (nM)	ER $\alpha$ 降解%
6	A	A
7	B	ND
8	A	ND
9	B	ND
10	A	A
11	C	ND
12	B	ND
13	A	ND
14	A	ND
15	A	A
16	A	A
17	C	ND
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	D	ND
22	B	ND
23	A	A
24	A	ND
25	A	ND
26	C	ND
28	C	ND
29	C	ND
30	C	A
31	A	A
32	C	ND
33	C	ND
34	B	ND
35	A	ND
36	C	ND
37	A	ND
38	A	A
39	A	A
40	A	A

化合物	MCF7 IC <sub>50</sub> (nM)	ER $\alpha$ 降解%
41	C	ND
42	A	A
43	B	ND
44	C	ND
46	C	ND
47	A	ND
48	A	ND
49	C	ND
50	A	A
51	B	ND
52	A	A
53	B	ND
54	A	ND
55	C	ND
56	A	ND
57	B	ND
58	A	A
59	B	ND
60	C	ND
61	C	ND
62	C	ND
63	A	ND
64	A	ND
65	A	ND
70	A	A
71	A	ND
72	A	A
73	A	ND
75	A	A
76	B	ND
77	C	ND
78	A	ND
79	B	ND
80	A	ND

化合物	MCF7 IC <sub>50</sub> (nM)	ER $\alpha$ 降解%
91	A	ND
92	A	ND
83	A	ND
84	A	ND
85	A	ND
86	B	ND
87	A	ND
88	B	ND
89	B	ND
90	C	ND
91	C	ND
92	A	ND
93	A	ND
94	C	ND

IC<sub>50</sub> : A =單一IC<sub>50</sub> ≤25 nM ; B =單一IC<sub>50</sub> ≥25 nM且≤ 250 nM ; C =單一IC<sub>50</sub> ≥250 nM 。 ND : 未判定。

## 實例C

### 藥物動力學判定

【0264】 將秤重20至30 g之雌性CD-1小鼠隨機分成三組；一組係用測試化合物以3.0 mg/kg之劑量藉由靜脈內注射來投予，其他兩組係用測試化合物以10.0 mg/kg之劑量藉由口服來投予。用於IV組之配方係DMSO/PEG400/30% HP- $\beta$ -CD (5/20/75)，而用於PO組之配方係25 mM檸檬酸緩衝劑(pH3.0)中之25% HP- $\beta$ -CD。在投予後，靜脈內注射組之血液樣本係在給藥前、0.0833、0.25、0.5、1、2、4、8、12、及24小時之時點收集，口服組之血液樣本係在投予前、0.25、0.5、1、2、4、8、12、及24小時之時點收集。針對第二PO組，血液樣本及腦部樣本皆在給藥後2小時收集。標準曲線係基於合適範圍中之樣本濃度而繪製，血漿樣本及腦部樣本中之測試化合物濃度係藉由使用LC-MS/MS來判定。藥物動力學參

第 169 頁(發明說明書)

數係根據藥物濃度 - 時間曲線使用非隔室方法藉由 WinNonLin (Phoenix™, 版本6.1) 或其他類似軟體來計算。結果係歸納於表3中。

表3.小鼠PK

化合物	劑量方法	AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	Cl ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	V <sub>dss</sub> (L/Kg)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{M}$ )	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	F(%)	B/P比
AZD9833	IV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	4.19	ND	ND	0.649	2	2.34	ND	0.23
GDC9545	IV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	13.3	ND	ND	0.96	4	8.66	ND	0.17
1	IV	2.79	24.2	31.9	ND	ND	18	ND	ND
	PO	4.88	ND	ND	0.466	2	10.5	52.4	11.0
2	IV	1.74	55.8	31.9	ND	ND	8.78	ND	ND
	PO	2.51	ND	ND	0.358	1	7.23	43.3	2.87
5	IV	2.93	30.2	16.7	ND	ND	9.10	ND	ND
	PO	4.84	ND	ND	0.61	1	9.40	49.5	7.07
6	IV	2.93	30.2	16.7	ND	ND	9.1	ND	ND
	PO	4.84	ND	ND	0.611	1	9.4	49.5	4.42
10	IV	1.03	101	12.8	ND	ND	2.19	ND	ND
	PO	0.527	ND	ND	0.178	0.5	2.12	15.3	7.51
15	IV	0.892	100.4	66.4	ND	ND	10	ND	ND
	PO	1.45	ND	ND	0.2	1	9.2	47.3	10.8
16	IV	2.08	53.5	11.8	ND	ND	3.85	ND	ND
	PO	2.73	ND	ND	0.59	1	3.24	39.5	ND
19	IV	2.15	47.6	23.2	ND	ND	6.58	ND	ND
	PO	5.00	ND	ND	0.44	1	8.50	69.8	12.3
21	IV	0.59	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	0.10	ND	ND	0.06	0.25	1.01	5.03	ND
31	IV	1.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	3.00	ND	ND	0.24	2	ND	87.7	12
39	IV	1.33	85	16	ND	ND	5.13	ND	ND
	PO	1.31	ND	ND	0.224	0.5	3.95	29.6	11.4
40	IV	1.47	64.2	49.6	ND	ND	11.5	ND	ND
	PO	3.46	ND	ND	0.261	1	ND	70.5	13.5

表3.小鼠PK (續)

化合物	劑量方法	AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	Cl ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	V <sub>dss</sub> (L/Kg)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{M}$ )	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	F(%)	B/P比
42	IV	1.51	40.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	2.79	ND	ND	0.22	1	ND	55.4	29.4
58	IV	1.04	92.0	42.3	ND	ND	7.08	ND	ND
	PO	1.10	ND	ND	0.08	2	5.56	31.8	ND
70	IV	2.46	36.1	12.2	ND	ND	6.51	ND	ND
	PO	2.09	ND	ND	0.21	2	5.25	21.4	ND
72	IV	2.17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	PO	3.73	ND	ND	0.24	4	ND	51.5	8.82
75	IV	1.49	66.1	17.9	ND	ND	7.29	ND	ND
	PO	2.94	ND	ND	0.84	0.5	7.38	59.2	6.84

ND：未判定

B/P比：給藥後2小時之腦部濃度對比血漿濃度

### 實例D

#### MCF-7人類乳癌正位模型之療效研究

【0265】 在37°C下在空氣中5% CO<sub>2</sub>之氣氛中，使MCF-7腫瘤細胞系在體外作為單層培養物維持於DMEM培養基中，該培養基補充有15%熱去活化胎牛血清。將培養基每2至3天更新，並且將腫瘤細胞藉由胰蛋白酶-EDTA以80%至90%匯合定期次培養，但不超過4至5次傳代。採集以指數生長期生長的細胞，並計數以用於腫瘤接種。

【0266】 在各小鼠第2右乳腺脂肪墊上皮下接種95%活腫瘤細胞( $1.5 \times 10^7$ )於200  $\mu\text{L}$ 無血清之DMEM Matrigel混合物(1:1比率)中的單細胞懸浮液，以供腫瘤發展。當平均腫瘤大小達到195 mm<sup>3</sup>時開始治療。

【0267】 腫瘤大小之測量係使用卡尺每週進行兩次，並且在整個研究中使用下式評估腫瘤體積(mm<sup>3</sup>)：TV = a × b<sup>2</sup>/2，其中「a」及「b」分

別係腫瘤之長及短直徑。TV係用於計算腫瘤生長抑制（tumor growth inhibition，TGI，抗腫瘤有效性之指標）值，其使用下式： $(1 - (T_d - T_0) / (C_d - C_0)) \times 100\%$ 。T<sub>d</sub>及C<sub>d</sub>係受治療動物及對照組動物之平均腫瘤體積，且T<sub>0</sub>及C<sub>0</sub>係受治療動物及對照組動物在實驗開始時之平均腫瘤體積。腫瘤消退係定義為個別腫瘤體積縮小（終點TV相對於初始TV）。腫瘤消退百分比係使用下式計算： $(1 - (T_d / T_0)) \times 100\%$ 。

【0268】 血漿樣本係在最終給藥後七個時點（0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時、及24小時）收集以進行PK分析。腫瘤樣本係在最終給藥後三個時點（2小時、8小時、及24小時）收集以進行PK分析。

【0269】 腫瘤生長抑制及PK資料係歸納於表4中。

表4.體內療效

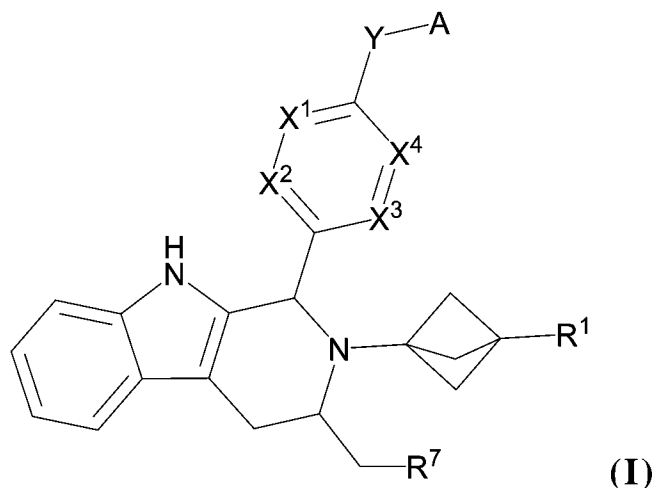
化合物	血漿AUC (h*ng/mL)	腫瘤AUC (h*ng/mL)	腫瘤/血漿比	TGI
GDC9545	10530	183743	17.5	130
31	6783	360399	53.1	106
42	5306	296719	55.9	106

【0270】 此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅用以說明，且並非意欲限制本揭露之範疇，而是亦涵蓋伴隨本揭露之真實範疇及精神而來的所有修改及替代方案。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，該化合物具有以下結構：



其中：

各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及 $X^4$ 獨立地係N或 $CR^2$ ；

Y係鍵、烯基（諸如 $C_{1-6}$ 烯基或 $C_{1-3}$ 烯基）、 $-O(CR^3R^4)_m-$ 、或 $-NH(CR^5R^6)_n-$ ；

$R^1$ 係選自H、F、OH、CN、烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）、鹵烷基（諸如 $C_{1-6}$ 鹵烷基或 $C_{1-3}$ 鹵烷基）、烷氧基（諸如 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-3}$ 烷氧基）、醯胺、或羥烷基（諸如 $C_{1-6}$ 羥烷基或 $C_{1-3}$ 羥烷基）；

各 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 獨立地係H、鹵素（諸如F、Cl、或Br）、烷氧基（諸如 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-3}$ 烷氧基）、或烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）；

$R^7$ 係H或鹵素（諸如F、Cl、或Br）；

m及n各係0、1、或2；且

A係可選地經1或多個選自下列之取代基所取代的雜環基（諸如吡

呔基或吡咯啉基)：鹵素、CN、OH、烷基(諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基)、烯基(諸如C<sub>1-6</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烯基)、炔基(諸如C<sub>1-6</sub>炔基或C<sub>1-3</sub>炔基)、環烷基(諸如C<sub>3-6</sub>環烷基)、鹵烷基(諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基)、鹵烷基胺基(諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基胺基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基胺基)、鹵烷氧基(諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基或C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基)、羧烷基(諸如C<sub>1-6</sub>羧烷基或C<sub>1-3</sub>羧烷基)、或氰烷基(諸如C<sub>1-6</sub>氰烷基或C<sub>1-3</sub>氰烷基)。

**【請求項2】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中X<sup>1</sup>係N；且X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、及X<sup>4</sup>各係CR<sup>2</sup>。

**【請求項3】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中X<sup>2</sup>係N；且X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、及X<sup>4</sup>各係CR<sup>2</sup>。

**【請求項4】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中X<sup>1</sup>及X<sup>2</sup>各係N；且X<sup>3</sup>及X<sup>4</sup>各係CR<sup>2</sup>。

**【請求項5】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中X<sup>1</sup>及X<sup>3</sup>各係N；且X<sup>2</sup>及X<sup>4</sup>各係CR<sup>2</sup>。

**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係H。

**【請求項7】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>

係F。

**【請求項8】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係OH。

**【請求項9】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係CN。

**【請求項10】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係烷基（諸如C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷基）。

**【請求項11】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係鹵烷基（諸如C<sub>1-6</sub>鹵烷基或C<sub>1-3</sub>鹵烷基）。

**【請求項12】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係烷氧基（諸如C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>烷氧基）。

**【請求項13】**

如請求項1至5中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>係羥烷基（諸如C<sub>1-6</sub>羥烷基或C<sub>1-3</sub>羥烷基）。

**【請求項14】**

如請求項1至13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中R<sup>2</sup>係H。

**【請求項15】**

如請求項1至13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係鹵素（諸如F、Cl、或Br）。

**【請求項16】**

如請求項1至13中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）。

**【請求項17】**

如請求項1至16中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係鍵。

**【請求項18】**

如請求項1至16中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係 $-O(CR^3R^4)_m-$ 。

**【請求項19】**

如請求項18之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係0。

**【請求項20】**

如請求項18之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係1。

**【請求項21】**

如請求項18之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係2。

**【請求項22】**

如請求項18至21中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^3$ 及 $R^4$ 中之至少一者係H。

**【請求項23】**

如請求項18至21中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^3$ 係鹵素（諸如F、Cl、或Br）且 $R^4$ 係H。

**【請求項24】**

如請求項18至21中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^3$ 係烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）且 $R^4$ 係H。

**【請求項25】**

如請求項1至16中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中Y係 $-NH(CR^5R^6)_n-$ 。

**【請求項26】**

如請求項25之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係0。

**【請求項27】**

如請求項25之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中n係1。

**【請求項28】**

如請求項25之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中m係2。

**【請求項29】**

如請求項25至28中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 中之至少一者係H。

**【請求項30】**

如請求項25至28中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^5$ 係鹵素（諸如F、Cl、或Br）且 $R^6$ 係H。

**【請求項31】**

如請求項25至28中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^5$ 係烷基（諸如 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷基）且 $R^6$ 係H。

**【請求項32】**

如請求項1至31中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^7$

係H。

**【請求項33】**

如請求項1至32中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A係未經取代3至6員含N雜環基（諸如吡啶基或吡咯啉基）。

**【請求項34】**

如請求項1至32中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A係經下列所取代之3至6員含N雜環基（諸如吡啶基或吡咯啉基）：F、CN、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基胺基、C<sub>1-3</sub>氟烷氧基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、或C<sub>1-3</sub>氰烷基。

**【請求項35】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經F所取代。

**【請求項36】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經CN所取代。

**【請求項37】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>烷基所取代。

**【請求項38】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>3-6</sub>環烷基所取代。

**【請求項39】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>氟烷基所取代。

**【請求項40】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>氟烷基胺基所取代。

**【請求項41】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>氟烷氧基所取代。

**【請求項42】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>羥烷基所取代。

**【請求項43】**

如請求項34之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中A經C<sub>1-3</sub>氰烷基所取代。

**【請求項44】**

如請求項1之化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其具有選自如本文表1所述之化合物結構1至96的結構。

**【請求項45】**

一種醫藥組成物，其包含有效量的如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載體、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

**【請求項46】**

一種抑制細胞生長之方法，其包含

識別具有雌激素受體 $\alpha$ 之細胞，該雌激素受體 $\alpha$ 介導該細胞的生長特徵；及

使該細胞與有效量的如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物接觸。

**【請求項47】**

一種治療方法，其包含

識別需要治療疾病或病況的對象，該疾病或病況係雌激素受體 $\alpha$ 依賴性及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的；及

向該對象投予有效量的如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物。

**【請求項48】**

如請求項47之方法，其中該疾病或病況係選自由乳癌及婦癌所組成之群組。

**【請求項49】**

如請求項47之方法，其中該疾病或病況係選自由乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、及子宮頸癌所組成之群組。

**【請求項50】**

如請求項47之方法，其中該疾病或病況係乳癌。

**【請求項51】**

如請求項45之方法，其中該乳癌係轉移性乳癌。

**【請求項52】**

如請求項46之方法，其中該轉移性乳癌係已轉移至至少一個選自腦、肝、骨、及肺之器官的乳癌。

**【請求項53】**

如請求項47之方法，其中該轉移性乳癌係已轉移至腦之乳癌。

**【請求項54】**

如請求項47至53中任一項之方法，其中向該對象之該投予包含靜脈內投予。

**【請求項55】**

如請求項47至53中任一項之方法，其中向該對象之該投予包含口服投予。

**【請求項56】**

如請求項47至53中任一項之方法，其中向該對象之該投予包含肌肉內投予。

**【請求項57】**

如請求項47至53中任一項之方法，其中向該對象之該投予包含皮下投予。

**【請求項58】**

如請求項47至53中任一項之方法，其中向該對象之該投予包含外用投予。

**【請求項59】**

如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物，其用於治療雌激素受體 $\alpha$ 依賴性的及/或雌激素受體 $\alpha$ 介導的疾病或病況。

**【請求項60】**

如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物，其用於治療乳癌。

**【請求項61】**

如請求項60之化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物，其中該乳癌係轉移性乳癌。

**【請求項62】**

如請求項61之化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物，其中該轉移性乳癌係已轉移至至少一個選自腦、肝、骨、及肺之器官的乳癌。

**【請求項63】**

如請求項62之化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物，其中該轉移性乳癌係已轉移至腦之乳癌。

